

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

ONCOGEMATOLOGY

*Лечение острых
миелоидных лейкозов
у детей: современный взгляд
на проблему*

*Минимальная
остаточная болезнь
при плазмоклеточной
(множественной)
миеломе: проточно-
цитометрические подходы*

*Роль методов ядерной
медицины в диагностике
болезни Эрдгейма–Честера*



ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

1
2020
Том 15 /
Volume 15

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.

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

Адрес редакции:
115478, Москва,
Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Выпускающий редактор **Н.В. Жукова**
Корректор **Т.Н. Помидуйко**
Дизайн **Е.В. Степанова**
Верстка **О.В. Гончарук**

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

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

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

ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)
Онкогематология. 2020. Том 15.
№ 1. 1–88
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42167
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»
Тираж 3000 экз.

<http://oncohematology.abvpress.ru>

1
ТОМ 15
'20

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 кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Рукавицын Олег Анатольевич, д.м.н., профессор, начальник Гематологического центра ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, главный гематолог госпиталя (Москва, Россия)

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

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15,
Moscow, 115478.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

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

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

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

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

The editorial board is not responsible for advertising content.

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

ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)
Onkogematologiya. 2020.
Volume 15. No. 1. 1–88
© PH "ABV-Press", 2020

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

<http://oncohematology.abvpress.ru>

1 Vol. 15
'20

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. Vladimirsky Moscow Region Research Clinical Institute, Chief Hematologist of Moscow Region (Moscow, Russia)

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

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

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)

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

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

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

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

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

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

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

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)

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

Ф.А. Махачева, Т.Т. Валиев	
Лечение острых миелоидных лейкозов у детей: современный взгляд на проблему	10
А.С. Крылов, А.Д. Рыжков, А.А. Оджарова, Я.А. Щипахина, Е.Е. Станякина, А.А. Мартинович, К.Д. Илькаев, А.М. Строганова, С.Л. Дранко, О.П. Близнюков, А.В. Кузин, П.А. Зейналова, А.А. Семенова, М.Б. Долгушин	
Роль методов ядерной медицины в диагностике болезни Эрлгейма—Честера. Серия клинических наблюдений	28
Л.Ю. Гривцова, В.В. Лунин, А.А. Семенова, В.Б. Ларионова, Г.С. Тумян	
Минимальная остаточная болезнь при плазмноклеточной (множественной) миеломе: проточно-цитометрические подходы.	40
Н.А. Плужникова, В.Е. Груздев, Т.Е. Бялик, Е.А. Мустафина, Т.В. Давыдова, П.А. Зейналова, З.С. Шихабова	
Особенности течения иммунной тромбоцитопении у пациентки с цистаденомой яичников (клинический случай).	51
Е.В. Ковалева, Т.Ю. Данзанова, Г.Т. Синюкова, Е.А. Гудилина, П.И. Лепэдату, Г.Ф. Алахвердиева, П.А. Зейналова, В.Б. Ларионова, А.А. Семенова	
Оценка возможностей точечной ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике лимфопролиферативных и реактивных изменений поверхностных лимфатических узлов	59

ПРОБЛЕМЫ ИНФЕКЦИЙ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

Ю.В. Диникина, Ю.К. Тошина, М.Б. Белогурова	
Диагностическое значение прокальцитонина у детей с инфекционными осложнениями в период постцитостатической нейтропении: данные одного центра и обзор литературы	65

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

А.В. Рудакова, Е.А. Стадник	
Фармакоэкономические аспекты терапии рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза.	73

НЕКРОЛОГ

Памяти профессора Бориса Владимировича Афанасьева (28.08.1947—16.03.2020)	83
---	----

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEMOBLASTOSES

F.A. Makhacheva, T.T. Valiev

Pediatric acute myeloid leukemias treatment: current scientific view. 10

*A.S. Krylov, A.D. Ryzhkov, A.A. Odzharova, Ya.A. Shchipakhina, E.E. Stanyakina,
A.A. Martinovich, K.D. Ilkaev, A.M. Stroganova, S.L. Dranko, O.P. Bliznyukov,
A.V. Kuzin, P.A. Zeynalova, A.A. Semenova, M.B. Dolgushin*

**The role of nuclear medicine in the diagnosis of Erdheim–Chester disease. A series
of clinical observations 28**

L.Yu. Grivtsova, V.V. Lunin, A.A. Semenova, V.B. Larionova, G.S. Tumyan

Minimal residual disease in plasma cell (multiple) myeloma: flow cytometric approaches 40

*N.A. Pluzhnikova, V.E. Gruzdev, T.E. Byalik, E.A. Mustafina, T.V. Davydova,
P.A. Zeinalova, Z.S. Shikhabova*

Immune thrombocytopenia at the patient with a cystadenoma of the ovaries (a clinical case) 51

*E.V. Kovaleva, T.Yu. Danzanova, G.T. Sinyukova, E.A. Gudilina, P.I. Lepedatu,
G.F. Allahverdieva, P.A. Zeynalova, V.B. Larionova, A.A. Semenova*

**Evaluation of the possibilities of shear wave elastography for differentiation of lymphomatous
and reactive changes of superficial lymph nodes 59**

INFECTION PROBLEMS IN ONCOHEMATOLOGY

Yu.V. Dinikina, Yu.K. Toshina, M.B. Belogurova

**Diagnostic utility of procalcitonin in children with infectious complications during
chemotherapy-induced neutropenia: single center experience, literature review 65**

PHARMACOTHERAPY

A.V. Rudakova, E.A. Stadnik

Pharmacoeconomic aspects of recurrent/refractory chronic lymphocytic leukemia treatment 73

OBITUARY

In memory of Boris Vladimirovich Afanas'ev (28.08.1947–16.03.2020) 83

Лечение острых миелоидных лейкозов у детей: современный взгляд на проблему

Ф.А. Махачева, Т.Т. Валиев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Результаты лечения острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) у детей остаются неудовлетворительными. Современные программы терапии с включением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток позволяют получить показатели 5-летней общей выживаемости в 65 % случаев у первичных больных. При развитии рецидивов или рефрактерном течении ОМЛ 5-летняя общая выживаемость больных составляет около 35 %.

В настоящей статье представлены возможности полихимиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в лечении ОМЛ. Приведены результаты использования эпигенетической, иммунной и клеточной терапии при ОМЛ у детей. Особое внимание уделено таргетным препаратам, которые только начинают применяться в комплексной терапии ОМЛ.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, лечение, дети

Для цитирования: Махачева Ф.А., Валиев Т.Т. Лечение острых миелоидных лейкозов у детей: современный взгляд на проблему. Онкогематология 2020;15(1):10–27.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-10-27



Pediatric acute myeloid leukemias treatment: current scientific view

F.A. Makhacheva, T.T. Valiev

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

The results of treatment of acute myeloid leukemias (AML) in children remain unsatisfactory. Modern therapeutic programs with hematopoietic stem cell transplantation allow us to get 5-year overall survival rate of 65 % in primary patients. For patients with relapses or refractory AML, 5-year overall survival is about 35 %.

This article presents the possibilities of chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of AML. The possibilities of epigenetic, immune, and cellular therapy are presented for pediatric AML. Special attention is paid to targeted drugs that only beginning to be used in the complex therapy of AML.

Key words: acute myeloid leukemia, treatment, children

For citation: Makhacheva F.A., Valiev T.T. Pediatric acute myeloid leukemias treatment: current scientific view. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(1):10–27. (In Russ.).

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований кроветворной системы, субстратом которых является клональная пролиферация клеток-предшественников миелопоэза. Клинические проявления ОМЛ у детей такие же, как у взрослых, тем не менее отмечены различия в демографии, патогенезе, токсичности и переносимости терапии, следовательно, и результаты выживаемости при лечении пациентов с ОМЛ различаются в зависимости от возраста. Например, у пациентов младшей возрастной группы может быть выраженная генерализация лейкоэмического процесса с лучшим исходом и даже спонтанной регрессией. В особенности это касается врожденного лейкоза у детей в возрасте до года и пациентов с синдромом Дауна [1, 2].

В детском возрасте ОМЛ чаще встречаются в первые годы жизни, у пациентов мужского пола, диагностируются с частотой 0,6–0,8 случая на 100 тыс. детского населения в год и составляют 15–20 % всех лейкозов у детей. В 2018 г. в России было зарегистрировано 1068 новых случаев ОМЛ, что показывает, насколько ОМЛ является относительно редким заболеванием [3]. В России заболеваемость ОМЛ составляет в среднем 4,5 случая на 1 млн населения в возрасте до 17 лет [4].

Согласно общепринятой гипотезе Кнудсона опухолевые процессы возникают при совпадении и взаимодействии по меньшей мере 2 типов генетических мутаций [5]. При ОМЛ, по-видимому, мутации 1-го типа происходят в генах тирозинкиназ и приводят к их постоянной активации и неконтролируемой пролиферации

лейкозных клеток. Как правило, данные цитогенетические события сопровождаются мутациями генов, участвующих в трансдукции сигнальных путей, — *FLT3*, *KIT*, *N-RAS*, *K-RAS* и *PTPN11*. Мутации 2-го типа затрагивают гены транскрипционных факторов, приводя к изменению их активности и функции, способствуют нарушению дифференцировки клеток и в основном являются результатом генетических aberrаций гемопоэтических факторов транскрипции. Например, *t(8;21)(q22;q22)/AML1-ETO (RUNX1-RUNX1T1)* и *11q23/MLL*-перестройки, вероятно, происходят из-за мутации в генах *NPM1* и *CEBPA* [6]. К наиболее распространенным цитогенетическим аномалиям 2-го типа у детей относят *t(8;21)(q22;q22)*; *inv(16)(p13;q22)*; *CBF-AML*; *t(15;17)(q22;q21)* и *11q23/MLL*-перестройки [6–8]. Вместе они составляют примерно половину всех случаев ОМЛ детского возраста с гораздо большей частотой встречаемости, чем у взрослых. Некоторые транслокации, например *t(1;22)(p13;q13)*, *t(7;12)(q36;p13)* и *t(11;12)(p15;p13)*, являются специфическими для детей и редко обнаруживаются у взрослых [6, 9].

Определено, что сочетание мутаций 1-го и 2-го типов не является абсолютно случайным. Есть специфические комбинации, которые довольно распространены, такие как мутации *RAS*, часто встречающиеся в комбинации с *MLL*-перестройкой, и *KIT*-мутация, в основном отмеченная при *CBF-ОМЛ*. Выявляемые генетические и молекулярные аномалии имеют прогностическое значение. Так, *CBF-ОМЛ* является благоприятной прогностической подгруппой [6, 10], как и вовлечение гена *MLL* в *t(1;11)(q21;q23)*. Неблагоприятное прогностическое значение отмечено при ОМЛ с транслокациями *t(6;11)(q27;q23)* и *t(10;11)(p12;q23)*, а также при наличии моносомии 7 [6, 11]. Обнаружение делеции 7q у взрослых пациентов описывается как признак промежуточного риска, в отличие от больных детского возраста, у которых прогноз зависел от сочетания делеции 7q с другими цитогенетическими аномалиями в лейкозных клетках [6, 12]. Сочетание делеции 7q с благоприятными цитогенетическими aberrациями (*t(8;21)(q22;q22)*, *inv(16)(p13;q22)*, *t(15;17)(q22;q21)*, *t(9;11)(p22;q23)*) у детей было тесно связано с более высокой 5-летней выживаемостью по сравнению со спорадической делецией 7q (75 % против 46 %; *p* = 0,03) [13].

Описаны неблагоприятные прогностические мутации 1-го типа *WT1* и *FLT3-ITD*, которые встречаются при первичном ОМЛ и представляются как события в клональной эволюции рецидива [14].

Мутации *NPM1* и биаллельная мутация *CEBPA* характерны для благоприятного прогноза, в то время как *NUP98/NSD1* определяют часто плохой ответ на лечение и высокий риск рецидива [6, 15].

Мутации в гене *FLT3* встречаются приблизительно у 30 % пациентов с ОМЛ и связаны со статистически значимым повышением вероятности рецидива, а так-

же с ухудшением общего прогноза [15, 16]. *FLT3*-мутации можно разделить на 2 категории: внутренние tandemные повторы (*FLT3-ITD*-мутации) и точечные мутации домена тирозинкиназы (*FLT3-TKD*-мутации). Пациенты, у которых обнаруживается *FLT3-ITD*, составляют около 25 % среди больных с вновь выявленными случаями ОМЛ, и примерно 60 % случаев ОМЛ с мутацией в гене *FLT3* рецидивируют в первые 2 года от начала индукционной терапии. Сравнение мутационного спектра при первичном ОМЛ и рецидиве заболевания показало, что клон опухолевых клеток приобретает новые мутации, эволюционируя при рецидиве. Помимо этого, незначительные опухолевые субклоны, присутствующие на момент постановки первичного диагноза, могут сохраняться после химиотерапии и обретать дополнительные мутации, став доминирующими клонами при рецидиве [6].

Появление и развитие технологии секвенирования генома позволили обнаружить и изучить новые генетические мутации, которые участвуют в развитии устойчивости бластных клеток к лекарственной терапии и клональной эволюции ОМЛ [17]. Молекулярно-генетическая гетерогенность ОМЛ нашла отражение в классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения в 2017 г. Данная классификация не предназначена для определения групп риска и не позволяет объединить ОМЛ в однородные группы, что еще раз подчеркивает гетерогенность ОМЛ [9].

Существуют различные подходы в стратификации групп риска среди исследовательских сообществ. Однако благодаря кариотипированию удалось выделить некоторые благоприятные и неблагоприятные цитогенетические aberrации, с прогностическим значением которых согласно большинство исследователей (табл. 1). Так, пациенты с *t(8;21)*, *inv(16)*, *t(16;16)* относятся к группе стандартного риска, а пациенты с моносомией 5, моносомией 7, делецией 5q или при обнаружении >15 % бластов в костном мозге после 1-го курса химиотерапии относятся к группе высокого риска развития рецидива заболевания.

Несмотря на значительный прогресс в понимании патофизиологии лейкозов, интенсификацию современных протоколов терапии и широкое применение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), 5-летняя общая выживаемость (ОВ) детей, больных ОМЛ, остается <70 %. Основными неблагоприятными факторами, влияющими на ОВ и бессобытийную выживаемость (БСВ) при ОМЛ, являются рефрактерность опухолевых клеток (отмеченная в 3–19 % случаев) к проводимой терапии и рецидивы заболевания (30–40 %) [6, 18].

В зарубежных исследованиях AIEOP LAM, AML-BFM, COG AAML, MRC/DCOG AAML, NOPHO-AML, JPLSG AML, St Jude AML и в ряде отечественных работ пациенты были стратифицированы по группам риска на основании FAB-варианта ОМЛ, хромосомных

Таблица 1. Критерии групп риска в соответствии с современными протоколами терапии ОМЛ у детей
Table 1. Risk groups criteria according to modern AML treatment protocols in children

Исследовательский протокол Study protocol	Годы Years	Группа риска Risk groups		
		стандартная standard	средняя intermediate	высокая high
AML-BFM	2004–2009	FAB-варианты M1/M2 с палочками Ауэра, FAB M4, t(8;21), inv(16)/t(16;16), количество бластов в КМ на 15-й день терапии менее 5 % M1/M2 FAB variants with Auer rods, FAB M4, t(8;21), inv(16)/t(16;16), blasts counts in BM on 15 th therapy day is less than 5 %	–	Мутация FLT3/ITD и другие аберрации, исключающая цитогенетические критерии стандартного риска FLT3/ITD mutation and other aberrations, excluding standard risk cytogenetic criteria
COG AAML	2006–2010	t(8;21), inv(16), t(16;16)	Все остальные All other	-7, -5, -5q, исключающая цитогенетические критерии стандартного риска; ответ по КМ M-3 (>15 % бластов) после 1-го курса индукционной терапии -7, -5, -5q, excluding standard risk cytogenetic criteria; M-3 BM response (>15 % of blasts) after the 1 st induction therapy course
MRC/DCOG AAML	2005–2010	t(8;21) и inv(16)/t(16;16) независимо от состояния КМ после 1-го курса терапии t(8;21) and inv(16)/t(16;16) regardless of BM status after the 1 st therapy course	Все остальные All other	Бласты >15 % в КМ после 1-го курса индукционной терапии или с наличием неблагоприятного кариотипа (-5, -7, del(5q), abn(3q), t(9;22), комплексный кариотип) BM blasts counts >15 % after the 1 st induction therapy course or unfavorable karyotype presence (-5, -7, del(5q), abn(3q), t(9;22), complex karyotype)
NORNO-AML	2004–2014	Бласты в КМ менее 15 % после 1-го курса индукционной терапии и полная ремиссия после 2-го курса ХТ или пациенты с t(8;21), inv(16), t(16;16), t(9;11) и при достижении ПО после 2-го курса ХТ BM blasts counts less than 15 % after the 1 st induction therapy course and complete remission after the 2 nd chemotherapy course or patients with t(8;21), inv(16), t(16;16), t(9;11) with CR achieving after the 2 nd CT course	–	11q23-аберрации и цитогенетические перестройки, исключаая стандартные; >15 % бластов в КМ после 1-го курса индукционной терапии; отсутствие ремиссии после 2 курсов ХТ 11q23-aberrations and cytogenetic rearrangements, excluding standard ones; >15 % of BM blasts after the 1 st induction therapy course; lack of remission after 2 CT courses
JPLSG AML	2006–2013	t(8;21), inv(16)/t(16;16)	Все остальные All other	-7, -5q, t(9;22), t(16;21), FLT3/ITD, плохой ответ (>5 % бластов в КМ) после 1-го курса ХТ -7, -5q, t(9;22), t(16;21), FLT3/ITD, poor response (>5 % blasts in BM) after the 1 st CT course

Окончание табл. 1
End of table 1

Исследовательский протокол Study protocol	Годы Years	Группа риска Risk groups			высокая high
		стандартная standard	средняя intermediate		
St Jude AML	2008–2013	t(8;21), inv(16), t(16;16), t(9;11) при отрицательном МОБ-статусе после 1-го курса индукционной терапии t(8;21), inv(16), t(16;16), t(9;11) with negative MRD status after the 1 st induction therapy course	Все остальные All other	t(6;9), t(8;16), t(16;21), -7, -5 или -5q, FLT3-ITD, МОБ-положительный статус после 1-го курса индукционной терапии, FAB M0 или M6, FAB M7 без t(1;22), вторичный ОМЛ после миелодиспластического синдрома, пациенты с плохим ответом на терапию (МОБ >5 % на 22-й день и/или МОБ >0,1 % после 2-го курса индукционной терапии) t(6;9), t(8;16), t(16;21), -7, -5 or -5q, FLT3-ITD, MRD-positive status after the 1 st induction therapy course, FAB M0 or M6, FAB M7 without t(1;22), secondary AML after myelodysplastic syndrome, patients with poor therapy response (MRD >5 % on day 22 and/or MRD >0.1 % after the 2 nd induction therapy course)	
AIEOP LAM	2002–2009	t(8;21), inv(16), t(16;16) и достижение ПО после 1-го курса индукционной терапии t(8;21), inv(16), t(16;16) and CR achieving after the 1 st induction therapy course	—	Все остальные цитогенетические aberrации и варианты ответа на лечение All other cytogenetic aberrations and treatment response variants	
ELAM	2005–2012	t(8;21)	Все остальные All other	-7, -5q, t(9;22), t(6;9)	FAB M0, M5, M6, M7, ОМЛ с мультилинейной дисплазией, а также M1, M2, M4 в сочетании с t(6;9), t(9;11), t(9;22), del(7q-), del(5q-), -7, -5, -3, кольцевидной хромосомой, сочетание >3 хромосомных аномалий; >25 % бластов в КМ на 15-й день от начала индукционной терапии FAB M0, M5, M6, M7, AML with multilinear dysplasia, as well as M1, M2, M4 in combination with t(6;9), t(9;11), t(9;22), del(7q-), del(5q-), -7, -5, -3, a ring-shaped chromosome, a combination of >3 chromosomal abnormalities; >25 % of blasts in BM on the 15 th induction therapy day
ОМЛ НИИ ДОГ	2006–2007	t(8;21), inv(16), t(16;16) без экспрессии В-клеточных антигенов t(8;21), inv(16), t(16;16) without B-cell antigens expression	FAB M1, M2, M4 с нормальным кариотипом или с утратой половой хромосомы, или с вовлечением 11q23, исключая t(10;11), +8, или с аномалией длинного плеча хромосомы 3; экспрессия В-клеточных или эритроидных маркеров FAB M1, M2, M4 with a normal karyotype or with sex chromosome loss, or with 11q23 involvement, excluding t(10;11), +8, or with long arm of chromosome 3 anomaly; B-cell or erythroid markers expression		

Примечание. КМ — костный мозг; ХТ — химиотерапия; ПО — полный ответ; МОБ — минимальная остаточная болезнь; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз.
Note. BM — bone marrow; CT — chemotherapy; CR — complete response; MRD — minimal residual disease; AML — acute myeloid leukemia.

аномалий, уровня минимальной остаточной болезни (МОБ) после курса индукции и статуса ремиссии после 1-го курса химиотерапии [19–22].

В протоколах лечения ОМЛ, разработанных исследовательской группой AIEOP LAM, к группе стандартного риска отнесли пациентов с $t(8;21)$, $inv(16)$, $t(16;16)$ и достижением полного ответа (ПО) после 1-го курса индукции. Среднюю группу риска не выделяли. К группе высокого риска были отнесены все остальные пациенты.

В исследованиях AML-BFM, как и в AIEOP LAM, не выделяли группу среднего риска, а к группе стандартного риска относили пациентов с FAB-вариантами ОМЛ M1/M2 с палочками Ауэра, FAB M4, $t(8;21)$, $inv(16)/t(16;16)$, количеством бластов в костном мозге на 15-й день 1-го курса химиотерапии менее 5 % при отсутствии мутаций FLT3/ITD [20], к группе высокого риска были отнесены пациенты с мутацией FLT3/ITD и другими цитогенетическими абберациями, исключая таковые группы стандартного риска.

В протоколах NOPHO-AML было выделено 2 группы риска. В группу стандартного риска включены пациенты с бластными клетками в костном мозге менее 15 % после 1-го курса индукции и полной ремиссией после 2-го курса химиотерапии или пациенты с $t(8;21)$, $inv(16)$, $t(16;16)$, $t(9;11)$ и при достижении ПО после 2-го курса химиотерапии. К группе высокого риска были отнесены пациенты с другими хромосомными аномалиями, такими как $11q23$ и >15 % бластных клеток в костном мозге после 1-го курса индукции ремиссии, и при неполной ремиссии после 2-го курса химиотерапии [20, 21].

Терапевтические программы St Jude AML стратифицируют больных на 3 группы риска. В группу стандартного риска включены пациенты с $t(8;21)$, $inv(16)$, $t(16;16)$, $t(9;11)$ при отрицательном МОБ-статусе после 1-го курса индукции. К группе высокого риска отнесены пациенты с $t(6;9)$, $t(8;16)$, $t(16;21)$, -7, -5 или -5q, FLT3-ITD при МОБ-положительном статусе после 1-го курса индукции, FAB M0 или M6, FAB M7 без $t(1;22)$, вторичным ОМЛ после миелодиспластического синдрома (МДС), пациенты с плохим ответом на терапию (МОБ >5 % на 22-й день и/или МОБ >0,1 % после 2-го курса индукции). Пациенты, которые не соответствовали критериям групп высокого и стандартного риска, были отнесены в группу среднего риска [20, 23].

Исследовательская группа COG (Childrens Oncology Group) в протоколе AAML0531 в группу стандартного риска стратифицировала пациентов с $t(8;21)$, $inv(16)$, $t(16;16)$. К группе высокого риска были отнесены пациенты с хромосомными аномалиями -7, -5, -5q, ответом по костному мозгу М-3 (>15 % бластов) после 1-го курса индукции, исключая цитогенетические критерии группы стандартного риска. Пациенты, которые не относились к группам высокого и стандартного риска, были включены в группу среднего риска [20, 24].

В протоколе группы MRC/DCOG AAML ответ после 1-го курса химиотерапии и наличие других генетических отклонений не учитывались при обнаружении $t(8;21)$, $inv(16)$, $t(16;16)$. Группу высокого риска составили пациенты с количеством бластных клеток >15 % в костном мозге после 1-го курса химиотерапии или с наличием неблагоприятного кариотипа (-5, -7, del(5q), abn(3q), $t(9;22)$, комплексный кариотип). Все остальные пациенты были включены в группу среднего риска [20].

Протоколы JPLSG AML к группе стандартного риска относили пациентов с транслокациями $t(8;21)$, $inv(16)$, $t(16;16)$, а к группе высокого риска — с -7, -5q, $t(9;22)$, $t(16;21)$, FLT3/ITD и плохим ответом (>5 % бластных клеток в костном мозге) после 1-го курса химиотерапии. Все остальные пациенты были включены в группу среднего риска [20].

В протоколе ОМЛ НИИ ДОГ выделяли 3 группы риска ОМЛ. В группу стандартного риска были отнесены пациенты с $t(8;21)$, $inv(16)$, $t(16;16)$ без экспрессии В-клеточных антигенов. Критерии среднего риска — FAB-варианты M1, M2, M4 с нормальным кариотипом или с утратой половой хромосомы, или с вовлечением $11q23$, исключая $t(10;11)$, +8, или с аномалией длинного плеча хромосомы 3; экспрессия В-клеточных или эритроидных маркеров. В группу высокого риска были отнесены пациенты с FAB-вариантами M0, M5, M6, M7, ОМЛ с мультилинейной дисплазией, а также M1, M2, M4 в сочетании с $t(6;9)$, $t(9;11)$, $t(9;22)$, del(7q-), del(5q-), -7, -5, -3, кольцевидной хромосомой, сочетанием >3 хромосомных аномалий; >25 % бластных клеток в костном мозге на 15-й день от начала индукции (см. табл. 1) [19].

За последние 2 десятилетия удалось существенно улучшить показатели выживаемости пациентов с первичными ОМЛ. В частности, появились работы, свидетельствующие о возможности достижения 5-летней БСВ у 50–60 % пациентов и повышения ОВ до 70 % [16, 17]. Повышения ОВ при ОМЛ удалось достичь в основном благодаря стратификации пациентов на группы риска; разработке рискааптированной терапии; оптимизации терапии индукции и в постремиссионном периоде, в том числе с использованием повторных курсов высоких доз цитарабина (HD-Ara-C); модификации поддерживающей терапии; появлению больших возможностей применения ТГСК для пациентов группы высокого риска; практическому применению эпигенетической терапии; появлению режимов терапии, заменяющих аллогенную ТГСК в 1-й ремиссии [6, 25].

Интенсификация традиционных химиотерапевтических режимов достигла порога допустимой эскалации и находится на пределе переносимости. Дальнейшее совершенствование протоколов терапии первичных ОМЛ включает введение таргетных препаратов, новых химиотерапевтических агентов в 1-ю линию терапии, а также добавление деметилирующих ДНК-препаратов

к стандартному лечению. Не менее важным аспектом комплексной задачи по повышению эффективности терапии ОМЛ являются совершенствование сопроводительной терапии и снижение частоты побочных эффектов, а также отдаленных последствий проводимого лечения. Одним из главных факторов прогноза для ОМЛ остается длительность 1-й ремиссии. При ранних рецидивах (развившихся в сроки до 1,5 года от начала индукции) отмечено рефрактерное течение в >70 % случаев, а при позднем рецидиве, возникшем по истечении 1,5 года от начала индукции, — в 44 % [26]. Несмотря на то что часть пациентов могут достичь 2-й ремиссии благодаря различным режимам химиотерапии, оптимальной схемы терапии 2-й линии нет. Терапия реиндукции должна быть выбрана с учетом суммарной дозы антрациклинов и предполагаемой токсичности.

В настоящее время ТГСК является наиболее эффективным методом интенсификации лечения для пациентов, которые находятся в группе высокого риска. Однако на результат ТГСК большое влияние оказывает время достижения 2-й ремиссии. Результаты проведенных исследований предполагают, что статус заболевания перед трансплантацией — достоверный фактор, определяющий ОВ. По данным некоторых педиатрических исследований 5-летняя ОВ составила 45, 20 и 12 % для пациентов, перенесших трансплантацию при 2-й полной ремиссии, вне ремиссии и в случае первично плохого ответа на индукцию соответственно [27].

Целесообразность ТГСК при первичном ОМЛ активно обсуждается в связи с большим количеством осложнений, связанных с процедурой и проблемами при попытке добиться 2-й ремиссии. В настоящее время в большинстве европейских протоколах ТГСК при первично диагностированных ОМЛ рекомендуется только для определенной подгруппы пациентов — высокого риска, тогда как в североамериканских протоколах лечения показания к ТГСК более широкие [6, 20]. Большинство исследователей согласны с тем, что дети с острым промиелоцитарным лейкозом, миелоидным лейкозом с синдромом Дауна (ML-DS), t(8;21) или inv(16)/t(16;16) не должны получать аллогенную ТГСК во время 1-й ремиссии. Однако если при первичном ОМЛ трансплантационная опция является обсуждаемой, то в случаях рецидивов и рефрактерного течения ОМЛ ТГСК абсолютно показана [28].

В настоящее время к прогностическим факторам при рецидивах и рефрактерном течении ОМЛ можно отнести продолжительность 1-й ремиссии, возможность достижения 2-й ремиссии, проведение аллогенной ТГСК при 1-й ремиссии (частота 2-й ремиссии ниже после ТГСК, чем только после химиотерапии в 1-й линии (34 % против 57 %)) [29].

Пациенты с рецидивом заболевания, как правило, рефрактерны к стандартным протоколам, поэтому вероятность долгосрочной ОВ после рецидива состав-

ляет от 21 до 33 % [29, 30]. Вероятность достижения 2-й полной ремиссии в некоторых исследованиях достигает 54–56 %, а 4-летняя ОВ — 38 % [29–32].

В табл. 2 представлены данные ряда исследований, посвященных лечению детей с рецидивом и рефрактерными формами ОМЛ.

Характеристика препаратов и терапевтических схем, применяемых для лечения острого миелоидного лейкоза

Цитостатические агенты

Цитарабин относится к группе антиметаболитов и получил широкое признание в качестве одного из наиболее активных препаратов в лечении ОМЛ как у взрослых пациентов, так и у детей. Механизм действия цитарабина основан на остановке клеточного цикла через повреждение ДНК после его внутриклеточного превращения в Ara-C 50-трифосфата (Ara-CTP), причем чем больше концентрация цитарабина, тем выше эффективность препарата. Для усиления активности цитарабина *in vitro* путем увеличения внутриклеточной концентрации Ara-C 50-трифосфата был создан синтетический аналог нуклеозида — **флударабин** монофосфат [33].

Многочисленные клинические исследования с использованием флударабина и цитарабина проводились у взрослых больных первичным ОМЛ, а также при рецидивах и рефрактерных формах ОМЛ. В этих исследованиях применялись 2 препарата с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором и без него (FLA или FLAG) с включением различных антрациклинов и без них. В педиатрической практике лечению рецидивов ОМЛ посвящены протоколы AML-BFM-REZ91, AML-BFM-REZ93, AML-BFM-REZ97/2001, результаты которых свидетельствуют о возможности достижения 2-й ремиссии у 78 % пациентов при использовании режима FLAG в комбинации с антрациклинами (см. табл. 2) [29, 34]. Несмотря на известную кардиотоксичность идарубицина, FLAG был дополнен антрациклином, что частично обусловлено доклиническими данными, в которых проявлялся синергичный эффект препаратов [35]. В исследовании у детей с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ, проведенном В. Tavil и соавт., после 1 курса FLAG-IDA удалось получить ПО почти у 80 % больных [36].

Еще одним эффективным препаратом, используемым в лечении ОМЛ, оказался аналог пуриновых нуклеотидов **кладрибин**, который в качестве моноагента и в сочетании с цитарабином, а также с топотеканом продемонстрировал положительные результаты при лечении ОМЛ у детей [37–40].

С учетом высокой эффективности кладрибина и флударабина в лечении ОМЛ возникла идея синтеза препарата антиметаболита пуриновых нуклеотидов 2-го поколения — **клофарабин**. Целью создания нового препарата было объединить положительные фармакокинетические

Таблица 2. Результаты лечения рецидивов и рефрактерных форм острого миелоидного лейкоза у детей по современным протоколам терапии

Table 2. The results of relapses/refractory acute myeloid leukemia treatment in children according to modern treatment protocols

Протокол терапии Treatment protocol	Число больных Number of patients	ПО, n (%) CR, n (%)	Проведение ТГСК, n (%) HSCT, n (%)	Рефрактер- ность/про- грессирова- ние, n (%) Refractory/pro- gression, n (%)	Общая выживаемость Overall survival	Период наблюдения, лет Follow-up, years
COG AAML07P1 + идарубицин (2008–2011) COG AAML07P1 + idarubicin (2008–2011)	14	8 (57)	НД ND	4 (28)	39 %	2
COG AAML07P1 + этопозид (2008–2011) COG AAML07P1 + etoposide (2008–2011)	23	11 (48)	НД ND	11 (48)	39 %	2
FLAG-IDA (2002–2007)	14	12 (85)	8 (57)	9 (64)	5 (36 %)	3
FLAG-IDA (2007–2015)	8	4 (50)	4 (50)	4 (50)	4 (50 %) 1 (12 %)	2 6
FLAG-DNR (2001–2009)	197	135 (69)	Все пациенты с ПО получили ТГСК All patients with CR received HSCT	54 (27)	40 %	4
FLAG (2001–2009)	197	117 (59)	Все пациенты с ПО получили ТГСК All patients with CR received HSCT	71 (36)	36 %	4
Low-dose-decitabine (2009–2010)	8	3 (37)	5 (62)	2 (25)	2 (25 %)	4
COG AAML07P1 (2009–2012)	48	23 (48)	21 (44)	11 (23)	21 (46 %)	3
ГО (2003) GO (2003)	15	8 (53)	6 (40)	5 (33)	НД ND	НД ND
ГО BFM (2014): GO BFM (2014):						
ГО GO	36					
ГО + цитарабин GO + cytarabine	36					
ГО + другое GO + other	4					
всего total	76	25 (33)	49 (64)	19 (25)	18 ± 5 %	4
AML-BFM-REZ-91	14	8 (57)	НД ND	2 (14)	4 (29 %)	5
AML-BFM-REZ-93	37	21 (57)	НД ND	13 (35)	10 (27 %)	5
AML-BFM-REZ-97	63	37 (59)	НД ND	22 (35)	14 (23 %)	5
AML-BFM-REZ-2001/01	107	83 (78)	НД ND	20 (19)	43 (40 %)	5

Примечание. ПО – полный ответ; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; НД – нет данных;
ГО – гемтузумаб озогомицин.

Note. CR – complete response; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; ND – no data; GO – gemtuzumab ozogamycin.

характеристики с исключением связанной с ними нейротоксичности. Ограничения токсичности в сочетании с появлением клофарабина в качестве базового препарата для реиндукционной терапии при рецидивах и рефрактерных формах ОМЛ у пациентов детского возраста уменьшили интерес к кладрибину. Флударабин и кладрибин ингибируют ДНК-полимеразы и рибонуклеотидредуктазы соответственно, клофарабин эффективно ингибирует оба фермента [41].

При рецидивах и рефрактерных формах ОМЛ у детей сочетание клофарабина и цитарабина привело к достижению ПО у 48 % больных, а 3-летняя ОВ составила 46 % (см. табл. 2) [42].

Первые клинические исследования клофарабина в педиатрической популяции начались в 2000 г. в университете Техаса MD Anderson Cancer Center и были основаны на результатах, полученных во взрослой когорте больных с лимфопролиферативными заболеваниями и острыми лейкозами [43]. В данное исследование были включены пациенты моложе 21 года с рецидивами и рефрактерными формами острого лимфобластного лейкоза и ОМЛ. В ходе проведения терапии была установлена максимально переносимая доза (МПД) для детей, которая оказалась равной 52 мг/м², и показана частота ответов на лечение — 38 % (8 наблюдаемых пациентов с ОМЛ).

В 2009 г. были опубликованы результаты II фазы исследования применения клофарабина в монорежиме у пациентов в возрасте до 22 лет с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ, которые до этого получили в среднем 2 (1–5) предшествующих режима терапии. Клофарабин вводили внутривенно в течение 2 ч в МПД для детей 52 мг/м² ежедневно в течение 5 дней. Циклы повторяли каждые 2–6 нед. Из 42 пациентов, данные которых были проанализированы, ПО и частичного ответа достигли 26 %. Средняя продолжительность ответа составила 20 нед. Несмотря на отсутствие значимого количества ПО, результаты исследования являются важными для демонстрации эффективности клофарабина.

С учетом эффективности клофарабина в монорежиме при рецидиве и рефрактерных формах острых лейкозов появились схемы с включением этого препарата при формировании множественной лекарственной устойчивости. В 2009 г. проведено многоцентровое исследование фазы I/II, в котором изучена эффективность комбинации циклофосфамида, этопозиды, клофарабина при рецидивах и рефрактерных формах ОМЛ. Все 3 химиотерапевтических препарата вводили внутривенно в дозах 440, 100 и 40 мг/м² соответственно в течение 5 дней подряд для достижения повторных ремиссий при ОМЛ у пациентов моложе 21 года, которые ранее получили не более 2 курсов индукции. Из 5 больных ОМЛ в 1 случае получен ПО, в 4 — ПО без восстановления тромбоцитарного ростка кроветворения. Наиболее частыми побочными эффектами были фебрильная нейтропения, инфекционные

осложнения, тошнота, рвота и диарея. Повышение уровня трансаминаз не отмечалось как неблагоприятное событие в данной публикации, но наблюдалось у более трети пациентов [44, 45].

Применение новых препаратов, относящихся к пуриновым аналогам (флударабин, кладрибин, клофарабин) и антрациклинам (митоксантрон, идарубицин), позволило увеличить количество повторных ремиссий у больных с рецидивами ОМЛ. Механизмами действия митоксантирона являются ингибирование топоизомеразы II и разрушение синтеза ДНК/РНК. При монотерапии митоксантроном у взрослых больных с рецидивом или рефрактерной формой ОМЛ частота ПО составила 51 % [46].

Первый опыт использования митоксантронсодержащих режимов показал невысокую частоту кардиотоксичности, что позволило проводить изучение препарата как в монорежиме, так и в комбинации с другими агентами. В схемах применения митоксантирона с этопозидом и цитарабином были получены одни из самых высоких показателей ПО у взрослых пациентов: зафиксирован ПО у 44 % пациентов с рефрактерной формой ОМЛ и 76 % ответов у пациентов с первым рецидивом ОМЛ [47].

В настоящее время в педиатрической практике митоксантрон используется не только при лечении детей с впервые выявленным ОМЛ, но и при рецидиве заболевания. В исследовании CCG-2951 представлены результаты лечения 101 пациента с рецидивами или с рефрактерной формой ОМЛ с применением цитарабина в дозе 1 г/м² каждые 12 ч (8 введений) и митоксантирона в дозе 12 мг/м² ежедневно (4 введения) в качестве 1-й линии реиндукции. ПО был достигнут у 76 % пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ОМЛ. Первичная токсичность для этого режима терапии была предсказуема и включала глубокую аплазию кроветворения и инфекционные осложнения [48].

В исследовании 2012 г. был показан аналогичный высокий уровень ответа в немногочисленной группе педиатрических больных ОМЛ. При дозах, эквивалентных МПД, у 7 (44 %) из 16 больных был получен ответ после 1 курса с циклофосфамидом (440 мг/м²), этопозидом (100 мг/м²), клофарабином (52 мг/м²). Полученные данные укрепили позиции клофарабина в качестве перспективного компонента для комбинированной терапии реиндукции в прогностически неблагоприятной группе пациентов с рефрактерным течением заболевания.

Интересны данные по использованию топотекана, винорелбина, тиотепа, гемцитабина (TVTG) для лечения рефрактерных форм острых лейкозов, в том числе ОМЛ, когда ПО удалось достичь в 46 % случаев [49, 50]. В исследовании II фазы был показан положительный результат применения схемы TVTG при лечении детей с рефрактерными формами или рецидивами ОМЛ. Топотекан в дозе 1 мг/м²/сут назначали в качестве

непрерывной инфузии в 1–4-й дни, винорелбин 20 мг/м² — в виде внутривенного введения 1 раз в неделю в дни 0, 7 и 14, тиотепа 15 мг/м² — в день 2 и клофарабин в дозе эскалации 30 и 40 мг/м² — на 3–7-й дни курса. Были включены 11 больных в возрасте до 24 лет с ОМЛ, у 8 получен ПО или ПО без восстановления тромбоцитов, и всем 8 пациентам впоследствии была проведена ТГСК [43].

Липосомальные формы лекарственных препаратов

Во всех проведенных исследованиях для пациентов, получавших флударабин и цитарабинсодержащие схемы терапии, инфекционные осложнения и гематологическая токсичность были одинаковыми. Несмотря на отсутствие существенного увеличения частоты кардиомиопатии в этих исследованиях, остается опасение в отношении дополнительного использования антрациклинов.

Даунорубин представляет собой липосомальную форму антрациклина, который был создан для повышения противоопухолевой активности полихимиотерапевтических схем и снижения кардио- и гематологической токсичности терапии. Удержание даунорубина в липидном бислое замедляет ферментативное превращение лекарственного средства в его кардиотоксическую форму и сохраняет относительную стабильность в кровотоке, следовательно, с меньшим воздействием на окружающие ткани. Еще один липосомальный препарат показал обнадеживающие результаты в III фазе клинических исследований. CPX-351 представляет собой липосомальную форму двойного лекарственного средства цитарабин/даунорубин. В исследовании (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01696084) пациенты в возрасте 60–75 лет со вторичным ОМЛ высокого риска получали 1–2 индукционных цикла химиотерапии CPX-351 или «7 + 3» (цитарабин, даунорубин/доксорубин/идарубин). Среди больных, достигших полной ремиссии (в том числе с неполным восстановлением тромбоцитов или нейтрофилов), дальнейшее лечение включало консолидирующие курсы CPX-351 или «5 + 2» соответственно. Было показано, что медиана ОВ была выше в группе больных, получавших CPX-351, по сравнению с пациентами, лечение которых проводилось по схемам «7 + 3»/«5 + 2» (25,43 мес против 8,53 мес) [51].

При сравнении эффективности схем с включением идарубина и липосомального даунорубина (L-DNR) 5-летняя выживаемость пациентов с первичным ОМЛ оказалась одинаковой: ОВ в группе больных, в программу лечения которых был включен L-DNR, составила 76 %, а при использовании идарубина — 75 %. Тем не менее показано, что L-DNR был более эффективен в случаях ОМЛ с транслокацией t(8;21), RUNX1/RUNX1T1-транслокациях, а также отмечено меньше летальных исходов, связанных с лечением [6]. С 2007 по 2015 г. в турецком детском гематологическом центре применили подобную комбинацию у детей

с рецидивами и рефрактерными формами острых лейкозов; у 4 из 8 пациентов с ОМЛ был достигнут ПО после 1-го курса химиотерапии. Дальнейшее лечение 4 пациентов включало ТГСК. Продолжительность ремиссии после ТГСК составила >2 лет [52].

Международная BFM (I-BFM) группа опубликовала результаты первого рандомизированного клинического исследования по лечению рецидивов ОМЛ у детей (исключая тип М3 ОМЛ по FAB-классификации) [32]. Изучено добавление L-DNR к режиму FLAG (FLAG-DNR) в первом курсе реиндукции. Среди 394 пациентов 197 получили FLAG и 197 — FLAG с L-DNR в первом курсе реиндукции. Все пациенты, оставшиеся в исследовании, далее получили курс FLAG без L-DNR. ПО был достигнут у 69 % пациентов в группе FLAG + L-DNR по сравнению с 59 % в группе FLAG ($p = 0,07$) (см. табл. 2).

Таргетные препараты

По мере изучения молекулярно-биологических и иммунологических основ лейкозогенеза были выявлены ключевые этапы опухолевой трансформации, которые впоследствии стали мишенью для действия таргетных препаратов: моноклональных антител, ингибиторов фarnезилтрансферазы, ингибиторов *FLT3* и гистондеацетилазы (ГДАЦ), протеасомных ингибиторов [53, 54].

Одним из механизмов формирования лекарственной устойчивости, лежащей в основе развития рецидива ОМЛ, является *FLT3*-ITD-мутация, которая стала удобной мишенью действия таргетных агентов [55]. Так, при рецидивах и рефрактерных формах ОМЛ были изучены несколько ингибиторов тирозинкиназы, направленные на подавление активации гена *FLT3*, — сорафениб, лестауртиниб (CEP 701), мидостаурин (PKC412), сунитиниб (SU1428) и семаксиниб (SU5416), которые ранее были разработаны для воздействия на другие тирозинкиназы. Подобное отсутствие специфичности является следствием гомологии *FLT3*-рецептора тирозинкиназы и других рецепторов, включая KIT и фактор роста тромбоцитов (PDGFR) [56] (табл. 3).

Сорафениб представляет собой низкомолекулярный ингибитор мультикиназ тирозина, включая *FLT3*, c-KIT, PDGFRA-B, фактор роста эндотелия сосудов (рецепторы 1, 2 и 3), C-RAF, B-RAF, а также ряд других киназ, причастных к росту злокачественных клеток и лекарственной устойчивости [57, 58].

В 2008 г. проведена I фаза исследования сорафениба в монотерапии пациентов с рецидивами или рефрактерной формой ОМЛ с положительным *FLT3*-ITD-статусом. Была продемонстрирована эффективность препарата с достижением ПО у 20 % больных [59–62]. Клинические исследования I и II фаз показали, что, несмотря на способность подавлять активность мутированной киназы, происходит быстрое формирование устойчивости к сорафенибу при лечении ОМЛ, что свидетельствует о большей эффективности сорафениба

Таблица 3. Ингибиторы киназ, применяемые для лечения пациентов с острым миелоидным лейкозом

Table 3. Kinase inhibitors used in treatment of patients with acute myeloid leukemia

Препарат Drug	Ингибирующая активность Inhibitory activity
Лестауртиниб Lestaurtinib	FLT3, JAK2, TrkA
Мидостаурин Midostaurin	FLT3, cKIT, PKC, PDGFR, VEGFR
Сорафениб Sorafenib	FLT3, cKIT, PDGFR, RAF, VEGFR
Квизартиниб Quizartinib	FLT3, cKIT, PDGFR, RET
Креноланиб Crenolanib	FLT3, PDGFR
Гилтеритиниб Gilteritinib	FLT3, AXL

в комбинированной терапии, чем при использовании в качестве моноагента [63].

В детской популяции больных изучена эффективность сорафениба как в монотерапии, так и в комбинации с другими схемами при рецидивах и рефрактерной форме острых лейкозов. Отмечено снижение бластных клеток в костном мозге у 8 из 11 пациентов на 8-й день лечения в монотерапии независимо от статуса FLT3-ITD. Кроме того, при определении МОБ методом проточной цитометрии после комбинированной терапии с клофарабином и цитарабином ПО был зарегистрирован у 7 из 11 пациентов с ОМЛ [64].

С учетом противолейкемического эффекта ингибиторов FLT3 1-го поколения в монорежиме, таких как сорафениб, были предприняты попытки создать препарат, который может обеспечить избирательное и устойчивое подавление FLT3 в сочетании с приемлемым профилем токсичности. Одним из таких препаратов стал **квизартиниб**, который обладает хорошей биодоступностью при периоде полураспада >24 ч, что позволяет проводить более длительное подавление FLT3. Квизартиниб является высокоселективным FLT3-ITD-ингибитором 2-го поколения с МПД 200 мг/сут [65, 66]. Независимо от сроков наступления рецидива ОМЛ при использовании квизартиниба частота ПО составила 44 %, частичных ответов — 54 %. Средняя длительность полученного эффекта продолжалась от 11,3 до 12,7 нед. Несмотря на многообещающие результаты монотерапии квизартинибом, у 50 % больных в течение 3 мес развивался рецидив. Тем не менее квизартиниб обеспечивает клинически значимое уменьшение количества бластных клеток костного мозга и успешно подготавливает платформу для осу-

ществления аллогенной ТГСК у большинства пациентов [67].

При пероральном применении квизартиниба у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ показано достижение гематологического ответа у 30 % больных, а ПО — у 13 % независимо от наличия FLT3-мутации. Среди пациентов с FLT3-ITD частота гематологического ответа увеличилась до 53 %, и около 23 % пациентов достигли ПО [63]. Комбинация квизартиниба с азациитидином или цитарабином позволила получить общий ответ на лечение у 82 % пациентов с мутацией FLT3-ITD (ОМЛ, МДС и хронический миеломоноцитарный лейкоз) [68].

Результаты дальнейших исследований показали, что при наиболее распространенной мутации *KIT* происходит замена валина на аспарагиновую кислоту в кодоне 816 (*KIT* D816V) и чувствительность опухолевых клеток к квизартинибу существенно снижается *in vitro* и *ex vivo*. Поэтому генотипирование тирозинкиназы может стать предпосылкой для клинического использования квизартиниба [55, 69–71].

К ингибиторам тирозинкиназ 2-го поколения также относится **креноланиб** с активностью в отношении FLT3-ITD- и FLT3-TKD-мутаций. В отличие от других FLT3-активных ингибиторов тирозинкиназ, в отношении которых происходит развитие резистентности, креноланиб предположительно обладает более широкой активностью при мутировавших вариантах FLT3 [72].

В исследовании II фазы было показано, что терапия рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ креноланибом в дозе 200 мг/м² 3 раза в день в течение 28 дней позволила получить ОВ продолжительностью до 19 нед [73].

Другими потенциальными мишенями при лечении ОМЛ являются *KIT* и генные мутации *RAS*. Некоторые пациенты с мутацией *KIT* показали резистентность к такому препарату, как **иматиниб**, но выявление мутации кодона D816V/Y (одна из наиболее распространенных мутаций, обнаруживаемых при СВФ-ОМЛ), находящемся в гене *KIT*, может говорить о чувствительности к **дазатинибу**. Результаты I/II фазы клинических исследований дазатиниба у взрослых продемонстрировали возможность достижения 4-летней ОВ у 74 % первичных пациентов с ОМЛ [74].

Еще одним ингибитором тирозинкиназ является **мидостаурин**, который блокирует FLT3, c-KIT, PDGFRB, VEGFR-2 и протеинкиназы C. В I фазе клинического исследования по использованию мидостаурина в сочетании с индукционной химиотерапией первичных больных ОМЛ в возрасте от 18 до 60 лет с FLT3 «дикого» типа (FLT3-WT) и FLT3-мутанта показано, что в группе, получавшей мидостаурин по 50 мг 2 раза в день (последовательно или одновременно с химиотерапией), ПО составил 92 % у пациентов с FLT3-ITD или FLT3 домена тирозинкиназы и 74 % у больных с FLT3-WT [75].

С.М. Zwaan и соавт. представили результаты I/II фазы клинических исследований у 9 пациентов в возрасте

до 18 лет с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ с наличием FLT3-мутации. На 14-й день индукции ремиссии ПО был достигнут у 1 пациента, что позволило провести ему ТГСК, у 4 пациентов наблюдалась стабилизация заболевания, у 4 — частичный ответ. На момент предоставления результатов выживаемость пациента с ПО была 2 года и 6 мес. Медиана ОВ составила 3,7 мес. В исследовании мидостаурин принимали внутрь в дозе 60 мг/м² [75].

Гилтеритиниб является мощным ингибитором обеих мутаций — FLT3-ITD и FLT3-TKD. В одном из исследований, включившем 247 пациентов с рецидивом и рефрактерной формой ОМЛ, проводилось лечение гилтеритинибом в дозе 120 мг/сут. Среди больных, включенных в исследование, у 215 пациентов была выявлена изолированная мутация FLT3-ITD, у 21 — мутация FLT3-TKD, а у 7 — сочетание обеих мутаций. Однолетняя выживаемость составила 37,1 %. Вероятно, сочетание ингибиторов FLT3 с другими новыми препаратами индукционной химиотерапии может привести к увеличению числа ПО и ОВ [76].

Еще один класс таргетных препаратов, применяемых в лечении ОМЛ, — **моноклональные антитела**, мишенью которых являются поверхностные маркеры на нескольких типах клеток. Терапия моноклональными антителами при ОМЛ в значительной степени сосредоточена на трансмембранном рецепторе, расположенном на поверхности миелоидных клеток — белке CD33, который экспрессируется на поверхности до 90 % лейкозных бластов, но не на нормальных кроветворных клетках или на наиболее незрелых плюрипотентных стволовых клетках [77].

Наиболее ранние исследования анти-CD33-антитела позволили синтезировать препарат **линтузумаб**, который показал авидность в низких дозах, но противолейкемическая активность оказалась недостаточной [78]. Дальнейшие исследования анти-CD33-моноклональных антител привели к созданию **гемтузумаба озогамицина** (гуманизированное анти-CD33-моноклональное антитело, конъюгированное с N-ацетил-γ-калихеамицина диметилгидразином — противоопухолевым антибиотиком семейства энединовых). В клинических исследованиях III фазы не было показано улучшения безрецидивной выживаемости и ОВ детей с ОМЛ, но были зафиксированы положительные результаты у пациентов с рефрактерной формой или рецидивом заболевания. Также отмечалось снижение уровня МОБ до ТГСК [79].

Предварительные данные, касающиеся использования гемтузумаба озогамицина в педиатрической практике при ОМЛ, опубликованы С.М. Zwaan и соавт. в 2003 г. Препарат был использован в лечении больных с рецидивами/рефрактерными формами ОМЛ, у 20 % из которых был получен ПО, у 33 % — ПО без восстановления показателей тромбоцитов в общем анализе крови, у 27 % больных отмечено отсутствие эффекта. В группе больных детского возраста также

среди побочных эффектов наиболее часто регистрировалась печеночная токсичность.

В исследовании D. Reinhardt и соавт. показано, что монотерапия гемтузумабом озогамицином не привела к ПО, но в 1 случае оказалось возможным проведение ТГСК, после которой пациент жив более 1 года. Дальнейшее изучение эффективности гемтузумаба озогамицина у больных ОМЛ с количеством бластных клеток в костном мозге >25 % после 1 курса реиндукционной терапии (в исследование включены пациенты в возрасте младше 19 лет) показало, что частота ПО составила 9–27 %. Проведение последующей ТГСК оказалось возможным у 30 % больных, но лишь треть из них пережили 3-летний рубеж без признаков заболевания [80, 81]. Обсуждаются возможности комбинации гемтузумаба озогамицина с цитарабином, митоксантроном и ATRA [32], а также с цитарабином и L-аспарагиназой [82].

В 2018 г. исследовательская группа BFM представила результаты применения гемтузумаба озогамицина у 76 детей с рецидивирующим или рефрактерным течением ОМЛ. Препарат назначали в виде монотерапии ($n = 36$) или в комбинации с цитарабином ($n = 36$), а оставшиеся пациенты ($n = 4$) получали гемтузумаб озогамицин в сочетании с другими препаратами (см. табл. 2). При среднем периоде наблюдения 4,3 года ОВ в общей когорте составила 18 ± 5 %, тогда как у больных, которым проведена ТГСК после гемтузумаба озогамицина, — 27 %. Больших различий в ОВ при проведении монотерапии гемтузумабом озогамицином и в комбинации с цитарабином ($\pm$ винкристин) не обнаружено [83, 84].

Препараты эпигенетического действия

Еще одной потенциальной мишенью в терапии ОМЛ оказался новый класс мутаций, при которых повреждаются гены, ответственные за эпигенетические процессы регуляции генома, в частности за метилирование ДНК или модификацию гистонов. Среди них наиболее изученными к настоящему времени являются мутации в генах *DNMT3A*, *IDH1/2*, *TET2* и некоторых других. *IDH1/2* — метаболические ферменты. В норме обеспечивают клеточный метаболизм. Мутированные формы фермента приводят к накоплению (D) — 2-гидроксиглутарата, что нарушает функционирование ряда ферментов и приводит к гиперметилированию ДНК [84]. В целом около 15 % пациентов с ОМЛ имеют мутации либо в *IDH1*, либо в *IDH2* [85, 86].

Ингибиторы IDH1 и IDH2 в настоящее время проходят I фазу клинических испытаний, и предварительные результаты показали, что эти агенты улучшают ответ у больных с рецидивом ОМЛ при минимальных проявлениях токсичности. **Энасидениб** в 2017 г. был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) как первый ингибитор IDH2, позволивший получить ответ у 41 % больных с рецидивами и рефрактерными

формами ОМЛ. Санация костного мозга от бластных клеток получена у 27 % пациентов с различными сроками восстановления кроветворения, в 18 % случаев достигнут ПО. Длительность терапии энасидением составила 6 мес [87]. Препарат в целом хорошо переносился, и МПД не была достигнута. В настоящее время продолжается активное исследование препарата — III фаза [88].

Ингибиторы мутантного *IDH1* в стадии клинической разработки включают AG-120 (**ивосидениб**) и IDH305. Первые результаты для AG-120 у пациентов с рецидивом ОМЛ доказали эффективность, аналогичную ингибитору IDH2, с частотой ПО или ПО с частичным гематологическим восстановлением 30,4 %. Исследований применения этих препаратов у детей в настоящее время нет [89].

Неблагоприятное цитогенетическое событие при остром лейкозе — обнаружение аномалий *MLL* гена, при которых 3-летняя ОВ составляет 12 % [90]. *In vivo* и *in vitro* показано, что ключевым медиатором *MLL*-реаранжировки лейкоза является гистон-лизин-метилтрансфераза DOT1L. Применение низкомолекулярного ингибитора DOT1L (EPZ-5676) позволило получить ПО у 2 из 34 больных с *MLL*-реаранжировкой или *MLL*-частичным дублированием тандема. Морфологической и цитогенетической ремиссии достиг 1 пациент [91].

Метилирование ДНК имеет решающее значение для нормального клеточного развития и транскрипции гена, представляет собой присоединение метильной группы к цитозинового основанию в составе динуклеотидов цитозин-гуанин (CpG-островки) в ДНК. Этот вариант ДНК-метилирования играет регуляторную роль в работе генома. В организме человека обнаружено 3 основные ДНК-метилтрансферазы: DNMT1 (обеспечивает передачу метилирования дочерним клеткам при делении), а также DNMT3A и DNMT3B (вносят метильную метку в основания, которые прежде не были модифицированы). Нарушение работы этих ферментов приводит к изменению статуса метилирования генома и сбоям в нормальной работе генов. Хорошо известны примеры интенсивного метилирования промоторов генов-онкосупрессоров в опухолевых клетках и, напротив, случаи деметилирования ДНК в области онкогенов. Часто данные нарушения связаны с соматическими мутациями в генах ДНК-метилтрансфераз или с их усиленной работой [92]. Гиперметилирование промоторов способствует блокировке чтения генов-онкосупрессоров, а гипометилирование вызывает геномную нестабильность. Оба процесса являются типичными для опухольтрансформированных клеток. Изучены процессы гиперметилирования в области генов-онкосупрессоров *CDKN2A*, *MLH1*, *BRCA1*, *VHL*. Началом процесса опухолевой трансформации может стать соматическая мутация в гене ДНК-метилтрансферазы. Так, например, у больных ОМЛ соматические мутации обнаружены в гене ДНК-ме-

тилтрансферазы DNMT3A. Гистоновые модификации обратимы и представляют собой один из наиболее изученных примеров эпигенетической регуляции. Существует 4 типа концов гистонов: H2A, H2B, H3 и H4. Восемь молекул гистоновых белков (по 2 каждого типа) составляют нуклеосому. Преимущественно модификациям подвергаются концы белковых молекул гистонов.

В 2004 г. первым эпигенетическим препаратом, одобренным FDA для использования в клинической практике, стал **5-азацитидин**, ингибирующий ДНК-метилтрансферазы. Как было показано, использование этого лекарственного средства вызывает реактивацию генов-онкосупрессоров, выключенных в связи с гиперметилированием. Препарат 5-азацитидин является аналогом нуклеотида цитидина, и при его взаимодействии с ДНК-метилтрансферазами образуется химическая сшивка, выводящая фермент из строя.

Существует еще один аналог цитидина — децитабин (5-аза-20-деоксицитидин), который является деметилирующим агентом с несколькими механизмами действия, также препарат обеспечивает деградацию ДНК-метилтрансферазы (DNMT), ведущей к глобальному гипометилированию, а также блокаде синтеза ДНК. Децитабин применялся *in vitro* для индукции конечной дифференцировки миелоидных бластов. Проведен ряд исследований децитабина у пациентов старше 65 лет, у которых отмечена высокая клиническая эффективность с приемлемой токсичностью [93]. Было показано, что монотерапия децитабином в дозе 20 мг/м² курсами по 10 дней привела к ПО при первичных ОМЛ у 40 % взрослых больных, тогда как при рецидивах и рефрактерных формах данный показатель оказался существенно ниже — 15,7 %. Использование децитабина в детской когорте больных с рецидивом или рефрактерным течением ОМЛ позволило получить ответы на лечение у 3 из 8 пациентов. ПО получен у 1 из 8 больных [94].

Одним из эффективных классов эпигенетических препаратов являются ингибиторы ГДАЦ — **вориностат** (субероиланилид гидроксамовой кислоты) и **ромидепсин**. Вориностат способствует активации клеточного цикла и апоптоза в CD33-положительных клетках у больных ОМЛ [95]. Проведенное исследование I фазы вориностата в сочетании с цитарабином и этопозидом у взрослых пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ОМЛ позволило определить максимальную терапевтическую дозу препарата — 200 мг 2 раза в день. Предложенная терапия позволила в 33 % случаев получить ПО и ПО без восстановления тромбоцитов [96]. Во II фазе клинических исследований вориностата в сочетании с идарубицином и цитарабином при первичном ОМЛ и МДС ответ был получен у 85 % больных, включая 76 % ПО и 9 % ПО с неполным восстановлением тромбоцитов [97].

В отличие от генетических аномалий, которые являются необратимыми, эпигенетические изменения

обратимы. Следовательно, эпигенетические препараты имеют перспективный терапевтический потенциал в лечении ОМЛ, поскольку они действуют только на делящиеся опухолевые клетки. Одним из препаратов, ингибирующих деацетилазу, является вальпроевая кислота (ВК) — короткоцепочечная жирная кислота, которая индуцирует дифференцировку и трансформацию гемопоэтических клеток-предшественников и лейкозных бластов в костном мозге и периферической крови больных ОМЛ. Вероятно, ВК оказывает противоопухолевое действие путем протеасомной деградации ГДАЦ, в частности ГДАЦ2. Кроме этого, ВК может влиять на химерный ген *AML/ETO* при ОМЛ с t(8;21) за счет диссоциации комплекса *AML/ETO* ГДАЦ из промотора генов *AML/ETO* и вызывает значительное торможение деятельности гистона H3 и гиперацетилирование гистона H4, РНК-полимеразы II, что приводит к транскрипционной реактивации генов-мишеней и подавлению гибридного белка *AML/ETO*. Эти фармакологические эффекты приводят к подавлению лейкомической активности.

Другим препаратом, влияющим на ацетилирование и метилирование гистонов, является полностью транс-ретиноевая кислота (АТРА) — природный метаболит ретинола, принадлежащий к классу ретиноидов. АТРА может индуцировать дифференцировку и апоптоз опухолевых клеток при ОМЛ. АТРА — доказанный таргетный препарат для лечения острого промиелоцитарного лейкоза. Десятилетняя ОВ пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом составляет 89,6 % [98]. Анализ и сравнение результатов 8 различных исследований по лечению ОМЛ с включением АТРА показали отсутствие существенных различий в ОВ [99]. В протоколе ОМЛ НИИ ДОГ 2007 изучалось сочетание химиотерапии с эпигенетическими агентами (ВК + АТРА) при лечении первичных больных детей с ОМЛ. Показатели 5-летней выживаемости (безрецидивной, БСВ, ОВ) составили 56,1 ± 7,0; 51,7 ± 7,0; 54,7 ± 6,1 % соответственно. Увеличения токсичности терапии при добавлении эпигенетических препаратов не отмечено [100].

Еще одним препаратом, активным в отношении острого лимфобластного лейкоза и ОМЛ у взрослых, является протеасомный ингибитор **бортезомиб** — аналог дипептидил борной кислоты. В исследованиях бортезомиба *in vitro* было показано повышение чувствительности опухолевых клеток к другим химиопрепаратам. Первые данные о применении бортезомиба у детей с рецидивом, рефрактерной формой и вторичным ОМЛ были представлены на конференции Американского общества гематологов в 2012 г., где продемонстрированы результаты II фазы клинического исследования использования бортезомиба в комбинации с 2 другими режимами. Так, если суммарная доза ранее полученных антрациклинов была менее 400 мг/м², бортезомиб был комбинирован с идарубицином (12 мг/м² в дни 1–3) и цитарабином (100 мг/м² в дни 1–7).

В другой группе пациентов с предшествующей дозой антрациклинов >400 мг/м² бортезомиб был комбинирован с цитарабином (1000 мг/м² каждые 12 дней в дни 1–5) и этопозидом (150 мг/м² в дни 1–5). Однако результаты исследования не показали преимуществ одного режима перед другим и не позволили предложить наиболее оптимальную программу терапии рецидивов [101].

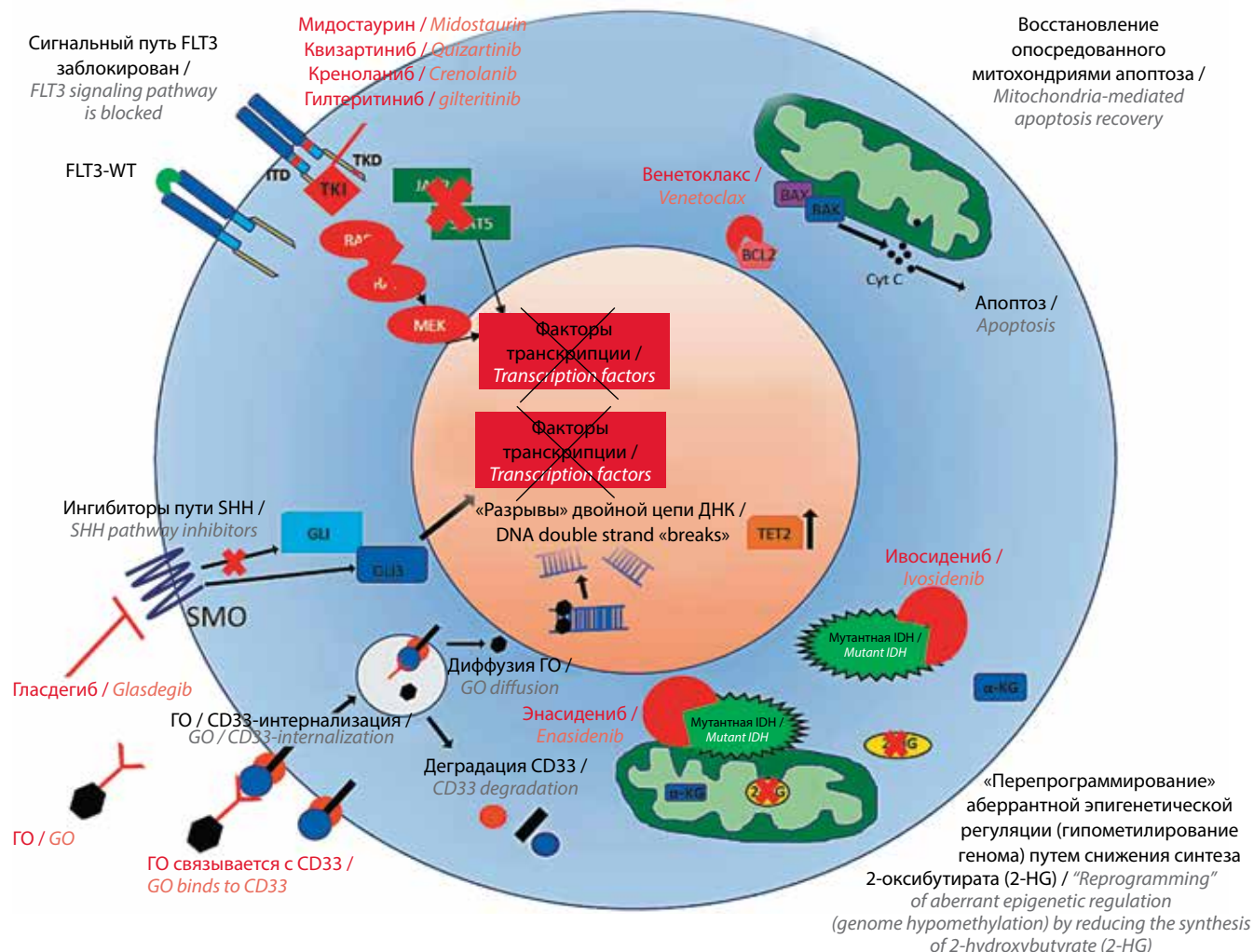
Перспективной опцией в лечении неблагоприятных форм острого лейкоза является трансфузия натуральных клеток-киллеров (NK). NK — составная часть врожденной иммунной системы, действуют на главный комплекс гистосовместимости, высвобождают цитокины и индуцируют апоптоз [102]. NK лизируют клетки со сниженной экспрессией HLA-молекул I класса, подобных собственным, без предварительного контакта и развития иммунного ответа. Гены KIR (killer cell immunoglobulin like receptors, киллерные иммуноглобулиноподобные рецепторы) кодируют рецепторы, посредством которых NK-клетки распознают HLA-молекулы I класса.

Инфузия KIR несоответствующих (для которых отсутствует соответствующий лиганд HLA, являются гипореактивными) NK-клеток изучена при аллогенной ТГСК, а также без трансплантации, где имеет значение для потенциальной способности оказания антилейкозного или «трансплантат против лейкемии» эффектов, не вызывая болезнь «трансплантат против хозяина».

Использование гаплоидентичных NK-клеток без трансплантации у пациентов с плохим прогнозом ОМЛ показало *in vivo*, что сохранение таких клеток происходило при сочетании с подкожным введением интерлейкина 2 и интенсивным подготовительным режимом, включающим циклофосфамид и флударабин. Несмотря на отмеченные побочные эффекты, миелосупрессию, лихорадку, плевральный выпот и гипоксию, 26 % взрослых пациентов с ОМЛ достигли ПО. J. E. Rubnitz и соавт. провели пилотное исследование для детей в 1-й ремиссии ОМЛ в целях определения целесообразности аналогичного протокола с менее интенсивным режимом кондиционирования, с использованием NK-клеток. Были показаны безопасность и целесообразность предлагаемой схемы лечения. На момент публикации у всех пациентов в течение 2 лет сохранялся ПО [103–105].

Таргетные и эпигенетические терапевтические мишени в лечении ОМЛ представлены на рисунке.

Иммунотерапия генетически модифицированными **Т-клетками** (CAR) представляет собой перспективное, активно развивающееся направление. Концепция CAR-технологии позволяет перепрограммировать собственные иммунные клетки больного и обеспечить распознавание и разрушение лейкоэмических клеток. По данным I фазы исследований для оценки безопасности аутологичных CAR Т-клеток, направленных против антигена LeY у взрослых с рецидивом ОМЛ,



Таргетные и эпигенетические терапевтические мишени в лечении острого миелоидного лейкоза. ГО — гемтузумаб озогаминцин
Targeted and epigenetic therapeutic targets in the treatment of acute myeloid leukemia. GO — gemtuzumab ozogamycin

у 2 из 4 пациентов, которые получили подобное лечение, была достигнута ремиссия [106, 107].

Таким образом, комплексный подход в лечении первичных пациентов с ОМЛ, предполагающий применение интенсивной полихимиотерапии, таргетных и эпигенетических препаратов, позволил повысить показатели выживаемости. Тем не менее современные результаты лечения ОМЛ нуждаются в дальнейшей оптимизации. Эффективность терапии рецидивов

и рефрактерных форм ОМЛ остается неудовлетворительной даже при включении в комплексные программы таргетных препаратов, ТГСК, разработке клеточных программ терапии и иммунологических подходов. Дальнейшее изучение биологических основ лейкозогенеза, определение молекулярных онкогенных событий, вероятно, позволит совершенствовать таргетные и эпигенетические подходы в лечении ОМЛ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Менткевич Г.Л., Маякова С.А. Лейкозы у детей. М.: Практическая медицина, 2009. 253 с. [Mentkevich G.L., Mayakova S.A. Leukemia in children. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2009. 253 p. (In Russ.)].
2. Beckett K., Houser K., Burke M.J. Epigenetic therapy in a patient with down syndrome and refractory acute myeloid leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2019;41(1):38–40. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001158.
3. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М. и др. Социально значимые заболевания населения России в 2018 г. (статистические материалы). Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2019. 73 с. [Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M. et al. Socially significant diseases of the Russian population in 2018 (statistical materials). Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2019, 73 p. (In Russ.)].

4. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. Онкопедиатрия 2014;1(1):7–12. [Men T.C., Polyakov V.G., Aliev M.D. Epidemiology of childhood cancer in Russia. Onkopediatriya = Oncopediatrics 2014;1(1):7–12. (In Russ.)].
5. Kelly L.M., Gilliland D.G. Genetics of myeloid leukemias. Annu Rev Genomics Hum Genet 2002;3:179–98. DOI: 10.1146/annurev.genom.3.032802.115046.
6. de Rooij J.D., Zwaan C.M., van den Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: from biology to clinical management. J Clin Med 2015;4(1):127–49. DOI: 10.3390/jcm4010127.
7. Betts D.R., Ammann R.A., Hirt A. et al. The prognostic significance of cytogenetic aberrations in childhood acute myeloid leukaemia. A study of the Swiss Paediatric Oncology Group (SPOG). Eur J Haematol 2007;78(6):468–76. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2007.00854.x.
8. Grimwade D. The clinical significance of cytogenetic abnormalities in acute myeloid leukaemia. Best Pract Res Clin Haematol 2001;14(3):497–529. DOI: 10.1053/beha.2001.0152.
9. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edn. IARC: Lyon, 2017.
10. Balgobind B.V., Hollink I.H., Arentsen-Peters S.T. et al. Integrative analysis of type-I and type-II aberrations underscores the genetic heterogeneity of pediatric acute myeloid leukemia. Haematologica 2011;96(10):1478–87. DOI: 10.3324/haematol.2010.038976.
11. Coenen E.A., Raimondi S.C., Harbott J. et al. Prognostic significance of additional cytogenetic aberrations in 733 *de novo* pediatric 11q23/MLL-rearranged AML patients: results of an international study. Blood 2011;117:7102–11. DOI: 10.1182/blood-2010-12-328302.
12. Von Neuhoff C., Reinhardt D., Sander A. et al. Prognostic impact of specific chromosomal aberrations in a large group of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated uniformly according to trial AML-BFM 98. J Clin Oncol 2010;28(16):2682–9. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.6321.
13. Hasle H., Alonzo T.A., Auvrignon A. et al. Monosomy 7 and deletion 7q in children and adolescents with acute myeloid leukemia: an international retrospective study. Blood 2007;109(11):4641–7. DOI: 10.1182/blood-2006-10-051342.
14. Bachas C., Schuurhuis G.J., Hollink I.H. et al. High-frequency type I/II mutational shifts between diagnosis and relapse are associated with outcome in pediatric AML: Implications for personalized medicine. Blood 2010;116:2752–8.
15. Abu-Duhier F.M., Goodeve A.C., Wilson G.A. et al. FLT3 internal tandem duplication mutations in adult acute myeloid leukaemia define a high-risk group. Br J Haematol 2000;111(1):190–5. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02317.x.
16. Tarlock K., Meshinchi S. Pediatric acute myeloid leukemia: biology and therapeutic implications of genomic variants. Pediatr Clin N Am 2015;62(1):75–93. DOI: 10.1016/j.pcl.2014.09.007.
17. Truong T.H., Pole J.D., Barber R. et al. Enrollment on clinical trials does not improve survival for children with acute myeloid leukemia: a population-based study. Cancer 2018;124(20):4098–106. DOI: 10.1002/cncr.31728.
18. Суворов Д.И., Климович Н.Н. Лечение рецидивов и рефрактерных форм острых миелоидных лейкозов. Проблемы здоровья и экологии 2014;4(42):75–80. [Suvorov D.I., Klimovich N.N. Treatment of relapses/refractory acute myeloid leukemia. Problemy zdoroviya i ekologii = Health and Environmental Issues 2014;4(42):75–80. (In Russ.)].
19. Попа А.В., Горохова Е.В., Серебрякова И.Н. и др. Эпигенетическая терапия индукции ремиссии у детей, больных острым миелоидным лейкозом. Клиническая онкогематология 2008;1(1):34–8. [Popa A.V., Gorokhova E.V., Serebryakova I.N. et al. Epigenetic therapy of remission induction in children with acute myeloid leukemia. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2008;1(1):34–8. (In Russ.)].
20. Niewerth D., Creutzig U., Bierings M.B., Kaspers G.J. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. Blood 2010;116(13):2205–13. DOI: 10.1182/blood-2010-01-261800.
21. Abrahamsson J., Forestier E., Heldrup J. et al. Therapy in pediatric acute myeloid leukemia with excellent remission rate. J Clin Oncol 2011;29(3):310–5. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.6829.
22. Pession A., Rondelli R., Basso G. et al. Treatment and long-term results in children with acute myeloid leukaemia treated according to the AIEOP AML protocols. Leukemia 2005;19(12):2043–53. DOI: 10.1038/sj.leu.2403869.
23. Tomizawa D., Tabuchi K., Kinoshita A. et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine are effective for childhood acute myeloid leukemia: long-term outcome of the children with AML treated on two consecutive trials of Tokyo Children's Cancer Study Group. Pediatr Blood Cancer 2007;49(2):127–32. DOI: 10.1002/pbc.20944.
24. Horan J.T., Alonzo T.A., Lyman G.H. et al. Impact of disease risk on efficacy of matched related bone marrow transplantation for pediatric acute myeloid leukemia: the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2008;26(35):5797–801. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.5244.
25. Pession A., Masetti R., Rizzari C. et al. Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. Blood 2013;122(2):170–8. DOI: 10.1182/blood-2013-03-491621.
26. Webb D.K., Wheatley K., Harrison G. et al. Outcome for children with relapsed acute myeloid leukaemia following initial therapy in the Medical Research Council (MRC) AML 10 trial. MRC Childhood Leukaemia Working Party. Leukemia 1999;13(1):25–31. DOI: 10.1038/sj.leu.2401254.
27. Bunin N.J., Davies S.M., Aplenc R. et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with acute myeloid leukemia beyond first remission or refractory to chemotherapy. J Clin Oncol 2008;26(26):4326–32.
28. Passweg J.R., Baldomero H., Peters C. et al. Hematopoietic SCT in Europe: Data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. Bone Marrow Transpl 2014;49(6):744–50. DOI: 10.1038/bmt.2014.55.
29. Sander A., Zimmermann M., Dworzak M. et al. Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML: results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials. Leukemia 2010;24(8):1422–8. DOI: 10.1038/leu.2010.127.
30. Rubnitz J.E., Razzouk B.I., Lensing S. et al. Prognostic factors and outcome of recurrence in childhood acute myeloid leukemia. Cancer 2007;109(1):157–63. DOI: 10.1002/cncr.22385.
31. Gorman M.F., Ji L., Ko R.H. et al. Outcome for children treated for relapsed or re-fractory acute myelogenous leukemia (rAML): a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia (TACL) Consortium study. Pediatr Blood Cancer 2010;55(3):421–9. DOI: 10.1002/pbc.22612.
32. Kaspers G.J., Zimmermann M., Reinhardt D. et al. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the International BFM Study Group. J Clin Oncol 2013;31(5):599–607. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.7384.
33. Gandhi V., Estey E., Du M. et al. Minimum dose of fludarabine for the maximal modulation of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine triphosphate in human leukemia blasts during therapy. Clin Cancer Res 1997;3(9):1539–45.
34. Clavio M., Carrara P., Miglino M. et al. High efficacy of fludarabine-containing therapy (FLAG-FLANG) in poor risk acute myeloid leukemia. Haematologica 1996;81(6):513–20.

35. Tardi P., Johnstone S.J., Harasym N. et al. *In vivo* maintenance of synergistic cytarabine: daunorubicin ratios greatly enhances therapeutic efficacy. *Leuk Res* 2009;33(1):129–39. DOI: 10.1016/j.leukres.2008.06.028.
36. Tavit B., Aytac S., Balci Y.I. et al. Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor, and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of children with poor-prognosis acute leukemia: the Hacettepe experience. *Pediatr Hematol Oncol* 2010;27(7):517–28. DOI: 10.3109/08880018.2010.493578.
37. Rubnitz J.E., Razzouk B.I., Srivastava D.K. et al. Phase II trial of cladribine and cytarabine in relapsed or refractory myeloid malignancies. *Leuk Res* 2004;28(4):349–52. DOI: 10.1016/j.leukres.2003.08.010.
38. Inaba H., Stewart C.F., Crews K.R. et al. Combination of cladribine plus topotecan for recurrent or refractory pediatric acute myeloid leukemia. *Cancer* 2010;116(1):98–105. DOI: 10.1002/cncr.24712.
39. Vahdat L., Wong E.T., Wile M.J. et al. Therapeutic and neurotoxic effects of 2-chlorodeoxyadenosine in adults with acute myeloid leukemia. *Blood* 1994;84(10):3429–34.
40. Cheson B.D., Vena D.A., Foss F.M. et al. Neurotoxicity of purine analogs: a review. *J Clin Oncol* 1994;12(10):2216–28.
41. Bonate P.L., Arthaud L., Cantrell W.R. Jr et al. Discovery and development of clofarabine: a nucleoside analogue for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5(10):855–63. DOI: 10.1038/nrd2055.
42. Cooper T.M., Alonzo T.A., Gerbing R.B. et al. AAML0523: A report from the Children's Oncology Group on the efficacy of clofarabine in combination with cytarabine in pediatric patients with recurrent acute myeloid leukemia. *Cancer* 2014;120(16):2482–9. DOI: 10.1002/cncr.28674.
43. Shukla N., Kobos R., Renaud T. et al. Phase II trial of clofarabine with topotecan, vinorelbine, and thiopeta in pediatric patients with relapsed or refractory acute leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(3):431–5. DOI: 10.1002/pbc.24789.
44. Abd Elmoneim A., Gore L., Ricklis R.M. et al. Phase I dose-escalation trial of clofarabine followed by escalating doses of fractionated cyclophosphamide in children with relapsed or refractory acute leukemias. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(7):1252–8.
45. Miano M., Pistorio A., Putti M.C. et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients. *Leuk Lymphoma* 2012;53(9):1693–8. DOI: 10.3109/10428194.2012.663915.
46. Van Dalen E.C., van der Pal H.J., Bakker P.J. et al. Cumulative incidence and risk factors of mitoxantrone-induced cardiotoxicity in children: a systematic review. *Eur J Cancer* 2004;40(5):643–52. DOI: 10.1016/j.ejca.2003.12.006.
47. Archimbaud E., Thomas X., Leblond V. et al. Timed sequential chemotherapy for previously treated patients with acute myeloid leukemia: long-term follow-up of the etoposide, mitoxantrone, and cytarabine-86 trial. *J Clin Oncol* 1995;13(1):11–8. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.1.11.
48. Wells R.J., Adams M.T., Alonzo T.A. et al. Mitoxantrone and cytarabine induction, high-dose cytarabine, and etoposide intensification for pediatric patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: Children's Cancer Group Study 2951. *J Clin Oncol* 2003;21(15):2940–7. DOI: 10.1200/JCO.2003.06.128.
49. Kolb E.A., Steinherz P.G. A new multidrug reinduction protocol with topotecan, vinorelbine, thiopeta, dexamethasone, and gemcitabine for relapsed or refractory acute leukemia. *Leukemia* 2003;17(10):1967–72. DOI: 10.1038/sj.leu.2403097.
50. Steinherz P.G., Seibel N.L., Ames M.M. et al. Phase I study of gemcitabine (difluoro deoxycytidine) in children with relapsed or refractory leukemia (CCG-0955): a report from the Children's Cancer Group. *Leuk Lymphoma* 2002;43(10):1945–50. DOI: 10.1080/1042819021000015880.
51. Kolitz J.E., Strickland S.A., Cortes J.E. et al. Consolidation outcomes in CPX-351 versus cytarabine/daunorubicin-treated older patients with high-risk/secondary acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2019;1–10. DOI: 10.1080/10428194.2019.1688320.
52. Bengoa S.Y., Ataseven E., Kizmazoglu D. et al. FLAG Regimen with or without idarubicin in children with relapsed/refractory acute leukemia: experience from a Turkish pediatric hematology center. *Turk J Hematol* 2017;34(1):46–51. DOI: 10.4274/Tjh.2015.0411.
53. Kottaridis P.D., Gale R.E., Frew M.E. et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood* 2001;98(6):1752–9. DOI: 10.1182/blood.v98.6.1752.
54. Frohling S., Schlenk R.F., Breitnick J. et al. AML Study Group Ulm. Acute myeloid leukemia. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood* 2002;100(13):4372–80. DOI: 10.1182/blood-2002-05-1440.
55. Smith C.C., Wang Q., Chin C.S. et al. Validation of ITD mutations in FLT3 as a therapeutic target in human acute myeloid leukaemia. *Nature* 2012;485(7397):260–3. DOI: 10.1038/nature11016.
56. Pratz K.W., Sato T., Murphy K.M. et al. FLT3-mutant allelic burden and clinical status are predictive of response to FLT3 inhibitors in AML. *Blood* 2010;115(7):1425–32. DOI: 10.1182/blood-2009-09-242859.
57. Wilhelm S., Carter C., Lynch M. et al. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5(10):835–44. DOI: 10.1038/nrd2130.
58. Sharma M., Ravandi F., Bayraktar U.D. et al. Treatment of FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic stem cell transplantation with sorafenib. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(12):1874–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.07.011.
59. Zhang W., Konopleva M., Shi Y.X. et al. Mutant FLT3: a direct target of sorafenib in acute myelogenous leukemia. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(3):184–98. DOI: 10.1093/jnci/djm328.
60. Borthakur G., Kantarjian H., Ravandi F. et al. Phase I study of sorafenib in patients with refractory or relapsed acute leukemias. *Haematologica* 2011;96:62–8.
61. Crump M., Hedley D., Kamel-Reid S. et al. A randomized phase I clinical and biologic study of two schedules of sorafenib in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: a NCIC (National Cancer Institute of Canada) Clinical Trials Group Study. *Leuk Lymphoma* 2010;51(2):252–60. DOI: 10.3109/10428190903585286.
62. Pratz K.W., Cho E., Levis M.J. et al. A pharmacodynamics study of sorafenib in patients with relapsed and refractory acute leukemias. *Leukemia* 2010;24(8):1437–44. DOI: 10.1038/leu.2010.132.
63. Zauli G., Voltan R., Tisato V., Secchiero P. State of the art of the therapeutic perspective of sorafenib against hematological malignancies. *Curr Med Chem* 2012;19(28):4879–84. DOI: 10.2174/092986712803341548.
64. Inaba H., Rubnitz J.E., Coustan-Smith E. et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the multikinase inhibitor sorafenib in combination with clofarabine and cytarabine in pediatric relapsed/refractory leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(24):3293–300. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.7427.
65. Zarrinkar P.P., Gunawardane R.N., Cramer M.D. et al. AC220 is a uniquely

- potent and selective inhibitor of FLT3 for the treatment of acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2009;114(14):2984–92. DOI: 10.1182/blood-2009-05-222034.
66. Cortes J.E., Kantarjian H., Foran J.M. et al. Phase I study of quizartinib administered daily to patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia irrespective of FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication status. *J Clin Oncol* 2013;31(29):3681–7. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.8783.
 67. Cortes J., Perl A.E., Dohner H. et al. A phase II open-label, AC220 monotherapy efficacy (ACE) study in patients with acute myeloid leukemia (AML) with FLT3-ITD activating mutations: interim results. *Haematologica* 2011;96:1019a.
 68. Borthakur G., Kantarjian H.M., O'Brien S. et al. The combination of quizartinib with azacitidine or low dose cytarabine is highly active in patients (Pts) with FLT3-ITD mutated myeloid leukemias: interim report of a phase I/II trial. *Blood* 2014;124:388.
 69. Alvarado Y., Kantarjian H.M., Luthra R. et al. Treatment with FLT3 inhibitor in patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia is associated with development of secondary FLT3 – tyrosine kinase domain mutations. *Cancer* 2014;120(14):2142–9. DOI: 10.1002/cncr.28705.
 70. Albers C., Leischner H., Verbeek M. et al. The secondary FLT3-ITD F691L mutation induces resistance to AC220 in FLT3-ITD1 AML but retains *in vitro* sensitivity to PKC412 and sunitinib. *Leukemia* 2013;27(6):1416–8. DOI: 10.1038/leu.2013.14.
 71. Kampa-Schittenhelm K.M., Heinrich M.C., Akmut F. et al. Quizartinib (AC220) is a potent second generation class III tyrosine kinase inhibitor that displays a distinct inhibition profile against mutant-FLT3, -PDGFRA and -KIT isoforms. *Mol Cancer* 2013;12:19. DOI: 10.1186/1476-4598-12-19.
 72. Smith C.C., Lasater E.A., Lin K.C. et al. Crenolanib is a selective type I pan-FLT3 inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(14):5319–24. DOI: 10.1073/pnas.1320661111.
 73. Randhawa J.K., Kantarjian H., Borthakur G. et al. Results of a phase II study of crenolanib in relapsed/refractory acute myeloid leukemia patients (Pts) with activating FLT3 mutations. *Blood* 2014;124(21):389.
 74. Paschka P., Schlenk R.F., Weber D. et al. Adding dasatinib to intensive treatment in core-binding factor acute myeloid leukemia-results of the AMLSG 11-08 trial. *Leukemia* 2018;32(7):1621–30. DOI: 10.1038/s41375-018-0129-6.
 75. Zwaan C.M., Söderhäll S., Brethon B. A phase 1/2, open-label, dose-escalation study of midostaurin in children with relapsed or refractory acute leukaemia. *Br J Haematol* 2019;185(3):623–7. DOI: 10.1111/bjh.15593.
 76. Perl A.E., Martinelli G., Cortes J.E. et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med* 2019;381(18):1728–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1902688.
 77. Creutzig U., Harbott J., Sperling C. et al. Clinical significance of surface antigen expression in children with acute myeloid leukemia: results of study AML-BFM-87. *Blood* 1995;86(8):3097–108.
 78. Feldman E., Kalaycio M., Weiner G. et al. Treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia with humanized anti-CD33 monoclonal antibody HuM195. *Leukemia* 2003;17(2):314–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2402803.
 79. Petersdorf S.H., Kopecky K.J., Slovak M. et al. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;121(24):4854–60. DOI: 10.1182/blood-2013-01-466706.
 80. Zwaan C.M., Reinhardt D., Corbacioglu S. et al. Gemtuzumab ozogamicin: first clinical experiences in children with relapsed/refractory acute myeloid leukemia treated on compassionate-use basis. *Blood* 2003;101(10):3868–71. DOI: 10.1182/blood-2002-07-1947.
 81. Reinhardt D., Diekamp S., Fleischhack G. et al. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in children with refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *Onkologie* 2004;27(3):269–72. DOI: 10.1159/000075606.
 82. Hütter-Krönke M.L., Benner A., Döhner K. et al. Salvage therapy with high-dose cytarabine and mitoxantrone in combination with all-trans retinoic acid and gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia refractory to first induction therapy. *Haematologica* 2016;101(7):839–45. DOI: 10.3324/haematol.2015.141622.
 83. Aplenc R., Alonzo T.A., Gerbing R.B. et al. Safety and efficacy of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for pediatric acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26(14): 2390–3295. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.0096.
 84. Niktoresh N., Lerijs B., Zimmermann M. et al. Gemtuzumab ozogamicin in children with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: a report by Berlin–Frankfurt–Münster study group. *Haematologica* 2018;104(1):120–7. DOI: 10.3324/haematol.2018.191841.
 85. Cancer Genome Atlas Research Network, Ley T.J., Miller C. et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult *de novo* acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2013;368(22):2059–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1301689.
 86. Серегин Г.З., Лифшиц А.В., Алексеева Г.А., Валиев Т.Т. Возможности эпигенетической терапии острых миелоидных лейкозов у детей. *Современная онкология* 2019;(4):36–9. [Seregin G.Z., Lifshits A.V., Alekskero-va G.A., Valiev T.T. Possibilities of epigenetic therapy of acute myeloid leukemia in children. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2019;(4): 36–9. (In Russ.)].
 87. Chan S.M., Majeti R. Role of DNMT3A, TET2, and IDH1/2 mutations in pre-leukemic stem cells in acute myeloid leukemia. *Int J Hematol* 2013;98(6):648–57. DOI: 10.1007/s12185-013-1407-8.
 88. DiNardo C., Stein E.M., Altman J.K. et al. AG-221, an oral, selective, first-in-class, potent inhibitor of the IDH2 mutant enzyme, induced durable responses in a phase 1 study of IDH2 mutationpositive advanced hematologic malignancies. *EHA Library* 2015;100710:569.
 89. Galkin M., Jonas B.A. Enasidenib in the treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evidence* 2019;14:3–17. DOI: 10.2147/CE.S172912.
 90. DiNardo C.D., Stein E.M., de Botton S. et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML. *N Engl J Med* 2018;378(25):2386–98. DOI: 10.1056/NEJMoa1716984.
 91. Schoch C., Schnittger S., Klaus M. et al. AML with 11q23/MLL abnormalities as defined by the WHO classification: incidence, part-ner chromosomes, FAB subtype, age distribution, and prognostic impact in an unselected series of 1897 cytogenetically analyzed AML cases. *Blood* 2003;102(7):2395–402. DOI: 10.1182/blood-2003-02-0434.
 92. Stein E.M., Tallman M.S. Emerging therapeutic drugs for AML. *Blood* 2016;127(1):71–8. DOI: 10.1182/blood-2015-07-604538.
 93. Rodríguez-Paredes M., Esteller M. Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. *Nat Med* 2011;17(3):330–9. DOI: 10.1038/nm.2305.
 94. Thomas X.G., Dmoszynska A., Wierzbowska A. et al. Results from a randomized phase III trial of decitabine versus supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed AML. *J Clin Oncol* 2011;29(15 Suppl.):6504.
 95. Phillips C.L., Davies S.M., McMaster R. et al. Low dose decitabine in very high risk relapsed or refractory acute myeloid leukaemia in children and young adults. *Br J Haematol* 2013;161(3):406–10. DOI: 10.1111/bjh.12268.

96. Silva G., Cardoso B.A., Belo H., Almeida A.M. Vorinostat induces apoptosis and differentiation in myeloid malignancies: genetic and molecular mechanisms. *PLoS One* 2013;8(1):e53766. DOI: 10.1371/journal.pone.0053766.
97. Gojo I., Tan M., Fanget H.B. et al. Translational phase I trial of vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid) combined with cytarabine and etoposide in patients with relapsed, refractory, or high-risk acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2013;19(7):1838–51. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3165.
98. Garcia-Manero G., Tambaro F.P., Bekele N.B. et al. Phase II trial of vorinostat with idarubicin and cytarabine for patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2012;30(18):2204–10. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.3265.
99. Zhang Y., Wang L., Zhang R. et al. Long-term follow-up of children with acute pro-myelocytic leukemia treated with Beijing Children's Hospital APL 2005 protocol (BCH-APL 2005). *Pediatr Hematol Oncol* 2019;36(7):399–409. DOI: 10.1080/08880018.2019.1621971.
100. Küley-Bagheri Y., Kreuzer K.A., Monsef I. et al. Effects of all-trans retinoic acid (ATRA) in addition to chemotherapy for adults with acute myeloid leukaemia (AML) (non-acute promyelocytic leukaemia (non-APL)). *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8(8):CD011960. DOI: 10.1002/14651858.CD011960.pub2.
101. Немировченко В.С., Флейшман Е.В., Сокова О.И. и др. Деметилирование ДНК в лечении детей с острыми миелоидными лейкозами. *Успехи молекулярной онкологии* 2015;2(4). [Nemirovchenko V.S., Fleishman E.V., Sokova O.I. et al. DNA demethylation in the treatment of children with acute myeloid leukemia. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2015;2(4). [(In Russ.)].
102. Horton T.M., Perentesis J., Gams A.S. et al. A phase 2 study of bortezomib combined with reinduction chemotherapy in children and young adults with recurrent, refractory or secondary acute myeloid leukemia: a Children's Oncology Group (COG) study [Abstract 3580]. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012:120.
103. Vivier E., Raulet D.H., Moretta A. et al. Innate or adaptive immunity? *Science* 2011;331(6013):44–9. DOI: 10.1126/science.1198687.
104. Rubnitz J.E., Inaba H., Ribeiro R.C. et al. NKAML: a pilot study to determine the safety and feasibility of haploidentical natural killer cell transplantation in childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(6):955–9. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.4590.
105. Berg M., Lundqvist A., McCoy P.Jr et al. Clinical-grade *ex vivo*-expanded human natural killer cells up-regulate activating receptors and death receptor ligands and have enhanced cytolytic activity against tumor cells. *Cytotherapy* 2009;11(3):341–55.
106. Fujisaki H., Kakuda H., Shimasaki N. et al. Expansion of highly cytotoxic human natural killer cells for cancer cell therapy. *Cancer Res* 2009;69(9):4010–7. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3712.
107. Ritchie D.S., Neeson P.J., Khot A. et al. Persistence and efficacy of second generation CAR T cell against the LeY antigen in acute myeloid leukemia. *Mol Ther* 2013;21(11):2122–9. DOI: 10.1038/mt.2013.154.

Вклад авторов

Ф.А. Махачева, Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна, сбор и анализ данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

F.A. Makhacheva, T.T. Valiev: concept and design development, data collection and analysis, article writing, final approval of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

Ф.А. Махачева/F.A. Makhacheva: <https://orcid.org/0000-0003-3061-2668>

Т.Т. Валиев/T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 15.10.2019. Принята к публикации: 13.02.2020.

Article submitted: 15.10.2019. Accepted for publication: 13.02.2020.

Роль методов ядерной медицины в диагностике болезни Эрдагейма–Честера. Серия клинических наблюдений

А.С. Крылов¹, А.Д. Рыжков¹, А.А. Оджарова¹, Я.А. Щипахина¹, Е.Е. Станякина¹, А.А. Мартинович¹, К.Д. Илькаев¹, А.М. Строганова¹, С.Л. Дранко¹, О.П. Близиуков¹, А.В. Кузин², П.А. Зейналова¹, А.А. Семенова¹, М.Б. Долгушин¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Александр Сергеевич Крылов krilovas@rambler.ru

Болезнь Эрдагейма–Честера (БЭЧ) — чрезвычайно редкое заболевание с неблагоприятным прогнозом. Первые 2 случая были описаны Якобом Эрдагеймом (Jakob Erdheim) и Вильямом Честером (William Chester) в 1930 г. В настоящее время этиология и частота заболевания остаются неизвестными. Хроническое неконтролируемое воспаление является основным компонентом заболевания. В 2016 г. БЭЧ была классифицирована Всемирной организацией здравоохранения как гистиоцитарное клональное заболевание и отнесена в рубрику «опухоли из гистиоцитов и дендритных клеток». Более половины пациентов с БЭЧ имеют мутацию в гене BRAF. Окончательный диагноз ставится на основе результатов гистологического исследования. Существуют радиологические критерии, указывающие на возможную ассоциацию с заболеванием. Это специфическая, почти патогномоничная скинтиграфическая картина скелета, «обложенная» аорта и «волосатые» почки по данным компьютерной томографии. На сегодняшний день существует Глобальный альянс по изучению БЭЧ (Erdheim–Chester Disease Global Alliance, ECDGA), призванный объединить для решения проблемы диагностики и лечения заболевания как медицинских специалистов, так и пациентов, страдающих от этой патологии. В альянсе зарегистрирован 571 пациент с БЭЧ, 1 из которых из России.

В статье продемонстрированы случаи впервые выявленной БЭЧ у 3 пациенток и описана роль методов ядерной медицины в оценке распространенности данного заболевания.

Ключевые слова: болезнь Эрдагейма–Честера, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, редкий клинический случай

Для цитирования: Крылов А.С., Рыжков А.Д., Оджарова А.А. и др. Роль методов ядерной медицины в диагностике болезни Эрдагейма–Честера. Серия клинических наблюдений. Онкогематология 2020; 15(1):28–39.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-28-39



The role of nuclear medicine in the diagnosis of Erdheim–Chester disease. A series of clinical observations

A.S. Krylov¹, A.D. Ryzhkov¹, A.A. Odzharova¹, Ya.A. Shchipakhina¹, E.E. Stanyakina¹, A.A. Martinovich¹, K.D. Ilkaev¹, A.M. Stroganova¹, S.L. Dranko¹, O.P. Bliznyukov¹, A.V. Kuzin², P.A. Zeynalova¹, A.A. Semenova¹, M.B. Dolgushin¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Erdheim–Chester disease (ECD) is a rare disease with a poor prognosis. The first two cases were reported by Jakob Erdheim and William Chester in 1930. The etiology and disease incidence are unknown. One of the main components of this disorder is a chronic uncontrollable inflammation. In 2016 ECD was classified as histiocytic neoplasm by the World Health Organization and was categorized as “tumors of histiocytes and dendritic cells”. More than half of patients testing positive for the BRAF mutation. The final diagnosis is made on the basis of histological finding. There are radiological markers indicating a possible association with the disease. This is a specific, almost pathognomonic scintigraphic picture of the skeleton, “coated” aorta, “hairy” kidney patterns on computer tomography. There is a Erdheim–Chester Disease Global Alliance (ECDGA), which try to unite and provide with information about diagnostics and treatment of this rare disease both patients and doctors. Today, there are 571 registered patients and only one from Russia. We demonstrate three clinical cases of patients with newly diagnosed ECD and the role of nuclear medicine methods in assessing the prevalence of this disease.

Key words: Erdheim–Chester disease, single-photon emission computed tomography combined with computed tomography, positron emission tomography combined with computed tomography, rare clinical case

For citation: Krylov A.S., Ryzhkov A.D., Odzharova A.A. et al. The role of nuclear medicine in the diagnosis of Erdheim–Chester disease. A series of clinical observations. Onkogematologiya = Oncohematology 2020; 15(1):28–39. (In Russ.).

Введение

Болезнь Эрдагейма–Честера (БЭЧ) — чрезвычайно редкий вид гистиоцитоза, при котором патологические гистиоциты пролиферируют в различных органах

и тканях, что со временем приводит к появлению различных симптомов, включая полиорганную недостаточность. Хроническое неконтролируемое воспаление является основным компонентом заболевания. БЭЧ

чаще всего проявляется в среднем возрасте (медиана — 53 года), у детей развивается крайне редко [1, 2]. Поскольку БЭЧ встречается очень редко, а ее клинические проявления могут иметь широкий спектр, на практике ее трудно диагностировать. Могут пройти месяцы и даже годы после появления первых симптомов заболевания до ее верификации. В 2016 г. БЭЧ была классифицирована Всемирной организацией здравоохранения как гистиоцитарное клональное заболевание и отнесена в рубрику «опухоли из гистиоцитов и дендритных клеток» и должна быть дифференцирована от других заболеваний, входящих в семейство ювенильной ксантогранулемы [3]. Более половины пациентов с БЭЧ имеют мутацию гена *BRAF* в пораженных тканях и циркулирующих моноцитах, которая вызывает подмену глутаминовой кислоты на валин в позиции 600 белка *BRAF* V600E [4]. Реже встречаются другие мутации, такие как *PIK3CA* и *NRAS* [5, 6].

Первые 2 случая БЭЧ были описаны патологами Якобом Эрдгеймом (Jakob Erdheim, Австрия) и Вильямом Честером (William Chester, США) в 1930 г. [7]. В 1972 г. патолог Р. Яффе (Ronald Jaffe, США) сообщил о 3-м случае заболевания и дал ему название «болезнь Эрдгейма—Честера». На сегодняшний день организован Глобальный альянс БЭЧ (Erdheim—Chester Disease Global Alliance, ECDGA), призванный объединить медицинских специалистов и пациентов для решения проблемы диагностики и лечения данного заболевания [8]. В альянсе зарегистрирован 571 пациент с БЭЧ, находящиеся под наблюдением, из них 1 больной из России. По данным разных источников литературы, всего описано от 500 до 600 случаев этого заболевания в мире за всю историю наблюдений.

Диагноз ставится по результатам гистологического исследования, основной характеристикой которого является наличие пенистого гистиоцитоза с признаками воспаления и так называемых гигантских клеток типа Тугона. Клетки окрашиваются положительно на маркер CD68 и фактор XIIIa [9]. Окончательный диагноз обычно основывается на 3 составляющих: клинические симптомы, результаты биопсии и радионуклидного сканирования костей скелета [10]. Данные остеосцинтиграфии (ОСГ) являются почти патогномичными, поскольку болезнь преимущественно поражает длинные трубчатые кости нижних и верхних конечностей (около 80 % всех описанных наблюдений). Выраженная симметричная аккумуляция радиофармацевтического препарата (РФП) в пораженных костях является важным признаком нарушения минерального обмена и не наблюдается при других видах патологий. Американская ассоциация гистиоцитозов (Histiocytosis Association of America) допускает постановку диагноза БЭЧ по данным ОСГ при невозможности получить гистологическое подтверждение [10]. При рентгенографии пораженные кости выглядят уплотненными в результате процесса выраженного симметричного, билатерального остеосклероза

надкостницы [11]. Могут наблюдаться поражения орбит, почек, кожи, мозга, легких, сердца, забрюшинного пространства, аорты. При поражении почек часто отмечается накопление гистиоцитарных масс в перинефральной клетчатке. Почки приобретают специфическую форму, диагностируемую при компьютерной томографии (КТ), — так называемая «волосатая» почка (“hairy” kidney) [12–14]. При вовлечении аорты комплексы гистиоцитов накапливаются в ее стенках, при этом она утолщается и приобретает специфический вид. Специально для БЭЧ с поражением аорты J. Serratrice и соавт. в 2000 г. был введен рентгенологический термин «обложенная» аорта (“coated” aorta) [15].

В диагностике БЭЧ немаловажная роль отводится методам ядерной медицины — позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и ОСГ, однако работ, раскрывающих возможности радионуклидной диагностики, мало [16–18].

Прогноз заболевания, как правило, неблагоприятный. У пациентов с поражением только костей болезнь может быть не диагностирована длительное время. При поражении центральной нервной системы, сердца, почек и других внутренних органов течение заболевания может быть молниеносным и закончиться трагически за короткое время. После постановки диагноза БЭЧ важно установить истинную распространенность заболевания. Поскольку болезнь теоретически может поражать любой орган или систему, диагностический алгоритм должен быть индивидуальным.

Представляем 3 случая наблюдения первичных пациентов с БЭЧ в нашем центре.

Клинический случай 1

Пациентка 1, 63 лет, обратилась в научно-консультативное отделение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина 09.01.2019 с диагнозом рака правой молочной железы. В 2009–2010 гг. пациентка получала комбинированную терапию по поводу рака правой молочной железы по месту жительства. Результаты иммуногистохимического (ИГХ) исследования: ER0, PR0, HER2/neu ++, флуоресцентная гибридизация *in situ* не выполнена. Больная получила 2 курса неоадьювантной полихимиотерапии по схеме CAF (циклофосфамид, адриамицин, 5-фторурацил). Хирургическое вмешательство в объеме радикальной мастэктомии справа по Маддену с лимфодиссекцией выполнено 05.02.2010. В послеоперационном периоде больной было проведено 3 курса адьювантной полихимиотерапии по схеме CMF (циклофосфамид, митоксантрон, фторурацил). Лечение сопровождалось субфебрилитетом. Пациентка получила курс иммунотерапии иммунофаном. Длительно наблюдалась у онколога без признаков прогрессирования. В декабре 2018 г. больная самостоятельно обнаружила образование в области послеоперационного рубца. Была направлена в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина на консультацию.

На первичном приеме пациентка предъявляла жалобы на общую слабость, узловое образование в области

послеоперационного рубца, которое стало быстро увеличиваться, боль и скованность в коленных суставах, частые судороги, редкие давящие боли за грудиной, редкие эпизоды повышения артериального давления и одышку при физической нагрузке. Со слов пациентки, в 2009 г. после прививки от гриппа развилось общее недомогание, сопровождающееся повышением температуры тела до 38,2°C, судорогами, болью в правом подреберье, тазобедренных и коленных суставах. К врачу не обращалась. Субфебрильная температура сохранялась в течение 5 лет. Позже пациентка получила консультацию терапевта, иммунолога и ревматолога; диагноз не установлен. Симптоматически принимает нестероидные противовоспалительные препараты.

При осмотре: рост 158 см, масса тела 86 кг. Общее состояние удовлетворительное. Отечность обоих голеностопных суставов. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Данные аускультации: дыхание везикулярное, хрипов нет, проводится во все отделы. Артериальное давление 145/95 мм рт. ст., пульс 78 уд/мин. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень незначительно увеличена. Стул оформленный, регулярный. Мочеиспускание свободное, диурез в норме. Вредные привычки отрицает. Характер питания регулярный. На 1 см выше послеоперационного рубца удаленной правой молочной железы пальпируется объемное образование размером 2 × 3 см. Онкологом назначены стандартные диагностические процедуры при подозрении на рецидив рака молочной железы: маммография, ультразвуковое исследование регионарных лимфатических узлов и внутренних органов, рентгенография органов грудной клетки, сцинтиграфия костей скелета, биопсия объемного образования, пересмотр блоков послеоперационного материала от 05.02.2010.

Результаты ОСГ (от 15.01.2019) (рис. 1а, б): на сцинтиграммах определяется симметричная диффузная гипераккумуляция остеотропного РФП в верхней и нижней челюстях, локтевых и лучевых костях, дистальных отделах бедренных и большеберцовых, проксимальных отделах большеберцовых костей. Меньшей интенсивности накопление радиоиндикатора наблюдается в малоберцовых костях. В других отделах скелета характер распределения РФП соответствует возрасту. Заключение: сцинтиграфическая картина может соответствовать остеометаболическим нарушениям неуточненного генеза. Метастатическое поражение при раке молочной железы представляется сомнительным.

На 2-м этапе пациентке проведена однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с КТ (ОФЭКТ/КТ), черепа, костей предплечий и нижних конечностей (рис. 1в, г). На реконструированных и совмещенных томограммах определяется неравномерная перестройка костной структуры верхней и нижней челюстей, стенок верхнечелюстных пазух, крыльев клиновидной кости с незначительным их вздутием и увеличением в объеме. Корковый слой передних отделов крыльев клиновидной кости «разволокнен», на остальном протя-

жении корковый слой прослеживается, целостность его сохранена. Слизистая оболочка верхнечелюстных пазух неравномерно утолщена с наличием на своей поверхности участков линейной оссификации. В зонах костной перестройки, определяемой по данным КТ, отмечается интенсивное равномерное накопление РФП. Дополнительно в верхнелатеральном отделе левой орбиты отмечается очаговая гипераккумуляция РФП без признаков деструкции по данным КТ. В лучевых и локтевых костях определяются неправильной формы зоны неравномерной оссификации с четкими неровными контурами. Изменения носят симметричный характер и сопровождаются умеренной, неравномерной гипераккумуляцией РФП. Целостность коркового слоя указанных костей сохранена. В дистальных метадиафизах бедренных костей, проксимальных метадиафизах большеберцовых костей, проксимальных метафизах малоберцовых костей и в меньшей степени в надколенниках определяются неправильной формы зоны неравномерной оссификации с четкими неровными контурами, в структуре которых имеются участки кистозной перестройки. Изменения носят симметричный характер и сопровождаются выраженной равномерной гипераккумуляцией РФП. Целостность коркового слоя указанных костей сохранена, однако в бедренных и большеберцовых костях отмечается незначительное его утолщение. По поверхности большеберцовых костей определяются отдельные единичные участки спикуюобразной периостальной реакции. Максимальная аккумуляция радиоиндикатора отмечается в костях, формирующих коленные суставы. Заключение: изменения в указанных костях носят хронический продуктивный характер с высокой остеометаболической активностью, за исключением костей предплечий, где активность процесса умеренная. Дифференциальный диагноз стоит в первую очередь проводить между БЭЧ и болезнью Педжета. КТ-картина хронического гайморита, не позволяющая исключить его аллергический или грибковый генез.

Больной 16.01.2019 под ультразвуковым контролем выполнена кор-биопсия опухоли мягких тканей передней грудной стенки справа. Результаты гистологического исследования (от 18.01.2019): фрагменты плотной фиброзной ткани с многочисленными скоплениями клеток со светлой пенистой цитоплазмой и мелким ядром. Морфологическая картина соответствует ксантогрануле. Элементов опухоли не обнаружено.

Для гистологической верификации процесса пациентке 05.02.2019 выполнена открытая биопсия левой бедренной кости. Гистологическое заключение (от 15.02.2019): мелкие фрагменты склерозированной кости с резорбцией и разрастанием малоклеточной соединительной ткани в межбалочных пространствах, костная стружка, мелкие фрагменты фиброзно-жировой ткани и скелетной мышцы. Отдельно лежит фрагмент губчатой кости с выраженной резорбцией, в межбалочной полости которой определяется некротизированная ткань с тенями клеток. По данному материалу судить о характере

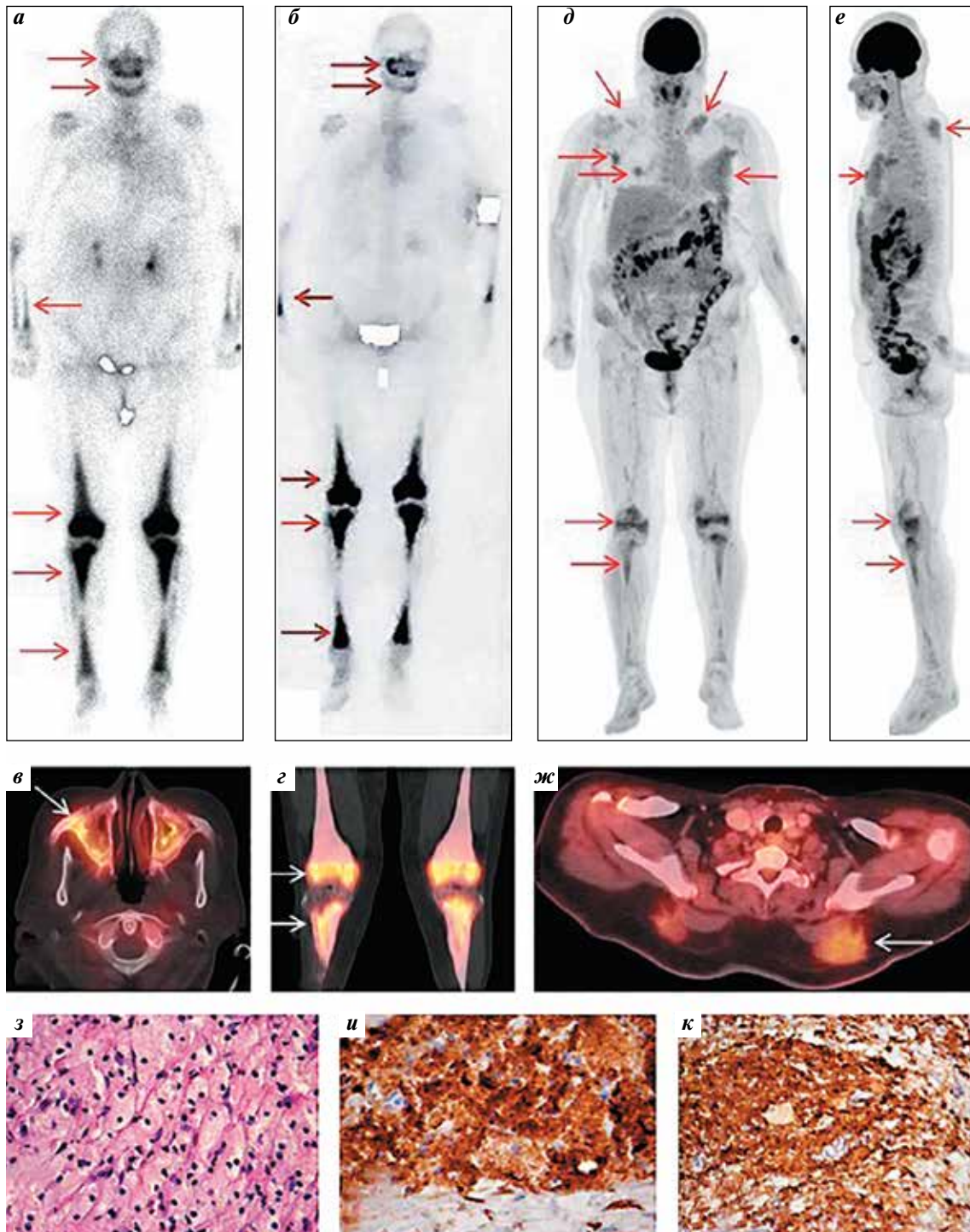


Рис. 1. Данные обследования пациентки 1. Остеосцинтиграммы в передних проекциях от 15.01.2019 (а) и от 26.04.2010 (б). Несмотря на продолжительный период между исследованиями, костные изменения остаются без существенной динамики. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией: совмещенные аксиальные срезы головы на уровне верхнечелюстных пазух (в) и фронтальные срезы коленных суставов (г). Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой: проекции максимальной интенсивности (MIP) в передней (д) и боковой (е) проекциях; ж — совмещенные аксиальные срезы грудной клетки. Стрелками указаны области с гипераккумуляцией радиофармацевтического препарата. Фотографии микропрепаратов: з — окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 400$. Экспрессия в гистиоцитах CD68; и — окрашивание пероксидазой, $\times 400$. Экспрессия в гистиоцитах CD163; к — окрашивание пероксидазой, $\times 200$. Объяснение в тексте

Fig. 1. Examination data of the first patient. Bone scan in frontal projections dated January 15, 2019 (a) and presented on April 26, 2010 (b). As can be seen, even with long time period between scans they show no significant differences. Combined single-photon emission computed tomography/computed tomography axial sections of the head at the level of the maxillary sinuses (v) and frontal sections (g) of the knee joints. Combined positron emission tomography/computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose: maximum intensity projection (MIP) front (d) and lateral (e) projections; ж — combined axial sections of the chest. Arrows indicate areas with hyperaccumulation of the radiopharmaceutical. Photograph of microslides: з — staining with hematoxylin and eosin, $\times 400$. CD68 expression in histiocytes; и — peroxidase staining, $\times 400$. CD163 expression in histiocytes; к — peroxidase staining, $\times 200$. Description in the text

поражения костей не представляется возможным. Элементов опухоли не обнаружено.

Пересмотр блоков послеоперационного материала (правая молочная железа) от 05.02.2010 был проведен 07.02.2019. Заключение: в готовых препаратах срезы молочной железы с картиной инвазивного рака неспецифического типа с признаками лечебного патоморфоза II–III степени со структурами внутрипротокового рака *in situ*. Карцинома без дополнительных характеристик.

Для дифференциального диагноза между ксантогранулемой и БЭЧ 16.01.2019 пациентке проведено ИГХ-исследование биопсийного материала из послеоперационного рубца. Результат (от 04.03.2019): клетки с пенистой цитоплазмой экспрессируют CD68. В некоторых клетках определяется экспрессия фактора XIIIa. Экспрессии S-100 в диагностически значимых клетках не обнаружено. Заключение: отсутствие гигантских многоядерных клеток типа Тумона в пределах биопсийного материала и экспрессии S-100 не позволяют подтвердить диагноз БЭЧ.

Для оценки распространенности патологического процесса 18.03.2019 пациентке дополнительно проведена ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) с внутривенным контрастированием 100 мл йодгексола (рис. 1д–ж). На серии снимков КТ и реконструированных снимков ПЭТ от макушки до стоп определяются очаги патологического накопления ^{18}F -ФДГ:

- в разнокалиберных инфильтративных уплотнениях мягких тканей, расположенных по ходу мышц (стандартизированный уровень накопления (SUV) 2,83–3,68), гиподенсных по данным КТ;
- в надлопаточных областях, больше слева, размером $4,2 \times 3,2$ см (SUV_{макс} 3,21);
- по ходу наружных мышц передней и боковых стенок груди и живота; наиболее крупные спереди от большой грудной мышцы слева с распространением в ткань молочной железы общей протяженностью до 9,0 см и в поперечнике 2,6 см; в правой подмышечной области до 1,6 см в поперечнике и до 4,7 см протяженностью и в подвздошных областях;
- в толще задней поверхности верхней трети правого бедра до 1,4 см;
- в области суставных поверхностей (эпиметафизах) бедренных и большеберцовых костей (SUV_{макс} 4,67) — неравномерные.

По данным КТ наблюдаются участки неравномерного уплотнения костной ткани. В других костях очагов патологического накопления РФП не выявлено. Определяется неравномерное утолщение слизистой оболочки верхнечелюстных пазух с накоплением РФП по нижней стенке (SUV 3,36). По данным КТ отмечается неравномерная кальцинация. Других очагов патологического накопления РФП не выявлено.

Заключение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ: на момент исследования получены данные о наличии умеренной метаболической активности РФП в указанных инфильтратах мягких тканей и в области указанных костей.

С учетом данных ОСТ, ОФЭКТ/КТ и магнитно-резонансной томографии результаты не противоречат диагнозу БЭЧ. Для морфологической верификации наиболее доступен участок в надлопаточной области слева.

Было принято решение о повторной госпитализации пациентки для проведения открытой биопсии левой надлопаточной области в целях гистологической верификации патологического процесса с учетом данных ПЭТ/КТ. Операция проведена 26.03.2019. Результаты гистологического исследования (от 02.04.2019) (рис. 1з–к): фрагменты фиброзной ткани с многочисленными скоплениями клеток со светлой пенистой цитоплазмой и мелким ядром. Заключение: морфологическая картина не противоречит БЭЧ. Результаты ИГХ-исследования (от 15.04.2019): в клетках инфильтрата обнаружена экспрессия виментина, CD68, CD163, фактора XIIIa и Ki-67 (в 2 % клеток). Не выявлена экспрессия S-100, CD1a, ЕМА, цитокератинов. Аналогичные изменения при повторном пересмотре обнаружены в материале из послеоперационного рубца молочной железы. Заключение: БЭЧ; инфильтрация опухолевыми гистиоцитами молочной железы.

Дополнительно гистологический материал был передан в лабораторию молекулярно-генетической диагностики опухолей для определения мутации BRAF V600E. Для определения статуса экзона 15 гена BRAF был использован метод асимметричной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с анализом плавления ДНК с зондами TaqMan, который обеспечивает более чем 10-кратное повышение чувствительности мутационного сканирования «горячих» точек. В результате исследования определить статус экзона 15 гена BRAF не удалось. Одновременно этим методом был проведен анализ экзонов 2 и 3 гена NRAS и определен «дикий» тип. Можно предположить, что существуют изменения в нуклеотидной последовательности экзона 15 гена BRAF в местах отжига праймеров, из-за чего не происходило накопление продукта амплификации. Исследование будет продолжено с привлечением других методов.

Таким образом, у пациентки удалось исключить рецидив рака молочной железы и верифицировать редкое заболевание — БЭЧ. В дальнейшем больная была направлена на консультацию в НМИЦ гематологии, где при пересмотре готовых гистологических препаратов был подтвержден диагноз БЭЧ. Молекулярно-генетический анализ не проводился. С учетом отсутствия разработанных методов лечения данной формы гистиоцитоза пациентке были рекомендованы симптоматическая терапия и динамическое наблюдение у терапевта и онколога по месту жительства.

Клинический случай 2

Пациентка 2, 25 лет, 19.02.2019 обратилась в научно-консультативное отделение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с жалобами на зудящее язвенно-некротическое образование на коже латеральной поверхности средней трети правого плеча, уплотнение мягких

тканей (подкожный узел) на границе верхней и средней трети левого плеча, локальное повышение температуры над образованиями. Вредные привычки отрицает. Характер питания регулярный. Профилактический осмотр пациентка проходит регулярно. Опухолевые заболевания в семье отрицает.

Из анамнеза: считает себя больной с лета 2015 г., когда самостоятельно обнаружила уплотнение мягких тканей на латеральной поверхности в средней трети правого плеча. Постепенно образование стало увеличиваться в размере, появилось крупночешуйчатое шелушение, образование постепенно изъязвлялось. Пациентка обратилась к дерматологу по месту жительства, был установлен диагноз: экзема. В связи с отсутствием эффекта от лечения и увеличением размера образования летом 2016 г. больная обратилась к онкологу. Произведен соскоб с образования. При цитологическом исследовании данных о наличии опухолевого поражения кожи не получено. Пациентка продолжила наблюдение у онколога и дерматолога по месту жительства. Получала местную терапию глюкокортикостероидными мазями без существенного эффекта. На фоне беременности осенью 2017 г. самостоятельно обнаружила аналогичное уплотнение в мягких тканях наружной поверхности левого плеча. Физиологические роды от 30.06.2018. Осенью 2018 г. пациентка обратилась к онкологу, была выполнена биопсия образования кожи правого плеча. Гистологическое заключение (от 17.12.2018): выставлен дифференциальный ряд — лимфома, псевдолимфома. При ИГХ-исследовании установлен диагноз Т-клеточной псевдолимфомы. Пациентка была направлена на консультацию в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

При осмотре отмечается пастозность обоих голеностопных суставов. Периферические лимфатические узлы пальпаторно не определяются. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст., пульс 76 уд/мин. Язык чистый, влажный. Живот обычного размера, безболезненный. Печень не увеличена. Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускание свободное, диурез в норме. На коже латеральной поверхности средней трети правого плеча язвенно-некротическое образование размером до 8,0 см в диаметре. В мягких тканях на границе верхней и средней трети левого плеча уплотнение размером до 3,0 см темно-фиолетового цвета. Аналогичное уплотнение в мягких тканях заднелатеральной поверхности левой поясничной области до 2,5 см в диаметре. Гематологом рекомендовано проведение биопсии с последующим гистологическим исследованием.

Под ультразвуковым контролем 20.02.2019 пациентке выполнена кор-биопсия опухоли правого плеча. Результаты гистологического исследования (от 22.02.2019): в биоптате частица фиброзированной соединительной ткани и фрагменты фиброзно-жировой ткани с выраженным отеком и миксоматозом. Определяются воспалительные инфильтраты, состоящие из плазматических клеток и лимфоцитов. Васкулит мелких сосудов. В пределах исследованного материала элементов опухоли (в частно-

сти, лимфомы) не обнаружено. Заключение: воспалительный процесс.

В целях исключения опухолевой природы поражения кожи и мягких тканей 28.02.2019 больной была выполнена повторная кор-биопсия опухоли мягких тканей средней трети левого плеча. Результаты гистологического исследования (от 05.03.2019): кусочек фиброзной ткани с инфильтратом из мелких лимфоидных и плазматических клеток с наличием многоядерных клеток типа Тумона — ксантогранулематозный процесс (?). Заключение: воспалительный процесс.

Пациентке 01.04.2019 было проведено ИГХ-исследование с использованием антител к CD3, CD20, CD4, CD8, CD68, lysozyme, CD163, Ki-67, GranzymeB, S-100, CD1a (рис. 2з—к). При реакции с CD68 положительны множественные гистиоциты с формированием гранулемоподобных скоплений, экспрессирующие lysozyme и CD163. Единичные клетки экспрессируют S-100. Полиморфноклеточный нодулоподобный инфильтрат содержит отдельные В-лимфоциты CD20⁺ и преобладающие над В-клетками Т-лимфоциты, CD3⁺, представленные различными субпопуляциями, при этом CD4⁺-Т-лимфоциты несколько преобладают над CD8⁺-Т-лимфоцитами; отдельные Т-лимфоциты экспрессируют GranzymeB. Пролиферативная активность при реакции с Ki-67 инфильтрата невысокая — около 3—5 %. Не выявлено экспрессии клетками инфильтрата CD1a. Заключение: морфоиммуногистохимическая картина соответствует заболеванию из группы гистиоцитарных и дендритоклеточных неоплазий — БЭЧ. В пределах исследованного материала данных о наличии лимфомы не обнаружено.

Дополнительно гистологический материал был передан в лабораторию молекулярно-генетической диагностики опухолей. Для определения мутации в генах BRAF, NRAS, PIK3CA использовали метод асимметричной ПЦР в реальном времени с анализом кривых плавления (Rotor Gene 60000). Анализировали кодоны 597—601 экзона 15 гена BRAF; кодоны 12 и 13 экзона 2, кодон 61 экзона 3 гена NRAS; экзоны 9 и 20 гена PIK3CA. В результате проведенного исследования мутаций у пациентки не выявлено.

После установления диагноза БЭЧ пациентке дополнительно врачом-гематологом были назначены сканирование скелета и проведение ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ всего тела для оценки распространенности процесса.

Результаты ОСГ (от 03.04.2019) (рис. 2а, б): на сканограммах явных очагов повышенного накопления РФП не выявлено. Определяется неравномерное повышенное распределение радиоиндикатора в костях свода черепа. В других отделах скелета характер распределения РФП соответствует возрасту. Заключение: однозначно интерпретировать результаты ОСГ затруднительно.

С учетом верифицированного диагноза БЭЧ и ассоциированной с ней повышенной частоты поражения длинных трубчатых костей принято решение о проведении дополнительного исследования в объеме ОФЭКТ/КТ головы (рис. 2в, г) и коленных суставов. Патологической

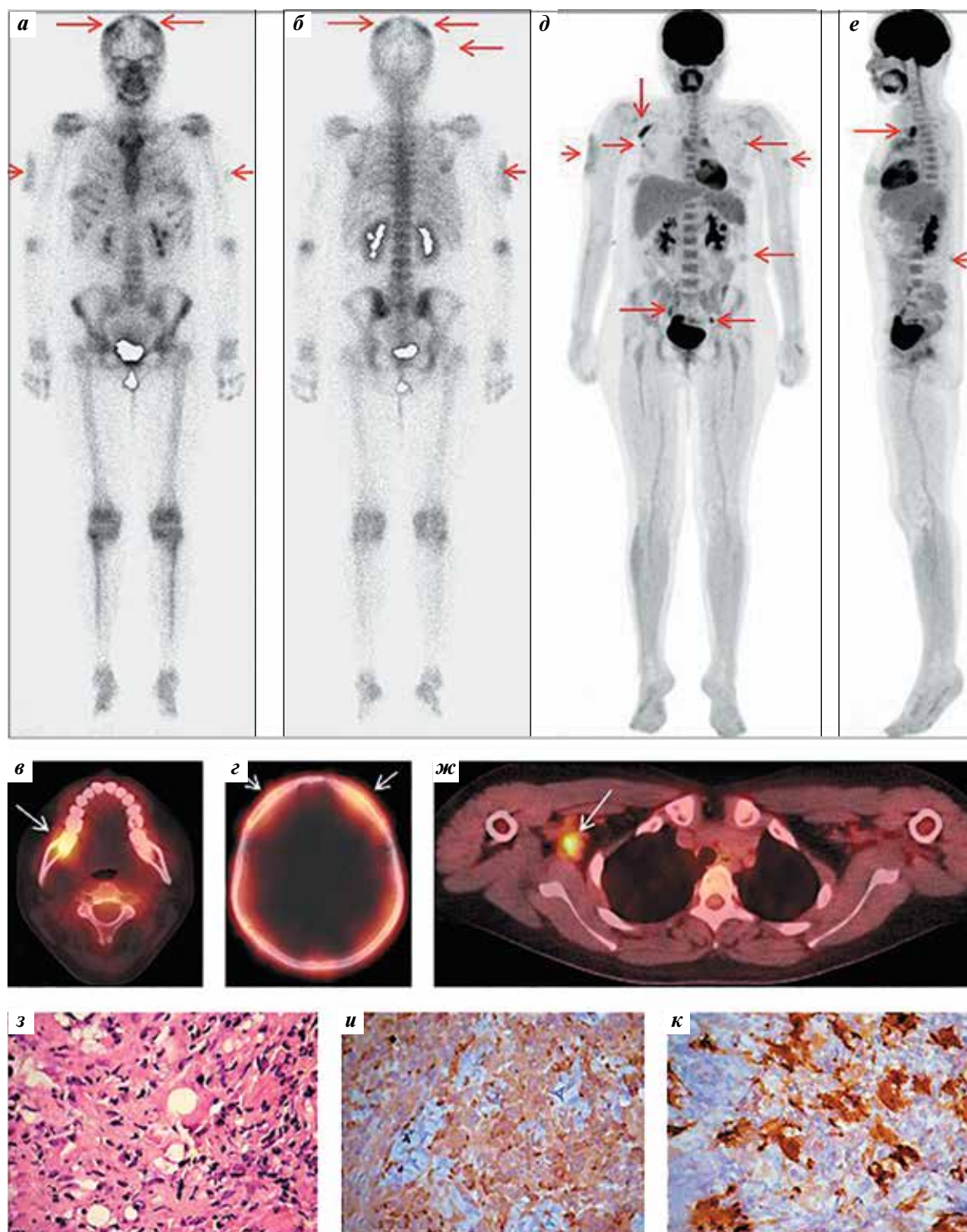


Рис. 2. Данные обследования пациентки 2. Остеосцинтиграммы в передней (а) и задней (б) проекциях. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией: совмещенные аксиальные срезы головы на уровне альвеолярного отростка верхней челюсти (в) и костей свода черепа (г). Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой: проекции максимальной интенсивности (МІР) в передней (д) и боковой (е) проекциях; ж — совмещенные аксиальные срезы грудной клетки. Стрелками указаны области с гипераккумуляцией радиофармацевтического препарата. Фотографии микропрепаратов: з — окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 400$. Экспрессия в гистиоцитах CD68; и — окрашивание пероксидазой, $\times 400$. Экспрессия в гистиоцитах CD163; к — окрашивание пероксидазой, $\times 200$. Объяснение в тексте

Fig. 2. Examination data of the second patient. Bone scan anterior (a) and posterior (б) projections. Combined single-photon emission computed tomography/computed tomography axial sections of the head at the level of the maxilla alveolar process (в) and the cranial vault bones (г). Combined positron emission tomography/computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose: maximum intensity projection (MIP) front (д) and lateral (е) projections; ж — combined axial sections of the chest. Arrows indicate areas with hyperaccumulation of the radiopharmaceutical. Photograph of microslides: з — staining with hematoxylin and eosin, $\times 400$. CD68 expression in histiocytes; и — peroxidase staining, $\times 400$. CD163 expression in histiocytes; к — peroxidase staining, $\times 200$. Description in the text

костной перестройки по данным КТ не выявлено. В костях свода черепа отмечается неравномерное, умеренно-повышенное распределение радиоиндикатора. В альвеолярном отростке верхней челюсти справа в проекции 7-го зуба наблюдается очаговая гипераккумуляция радиоиндикатора — реактивные изменения (?). В правом носовом ходе отмечается утолщение слизистой оболочки с повышенным уровнем аккумуляции РФП. В других отделах скелета без видимых очаговых изменений, характер распределения остеотропного РФП соответствует возрасту. Заключение: результаты ОФЭКТ/КТ могут свидетельствовать о развитии начальных признаков остеометаболических нарушений в костях свода черепа, не сопровождающихся деструктивной перестройкой по данным КТ. Изменения в верхней челюсти и правом носовом ходе могут носить реактивный характер.

Пациентке 05.04.2019 проведена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ с внутривенным контрастированием 100 мл йогексола (рис. 2д—ж). На серии снимков КТ и реконструированных снимков ПЭТ (от макушки до стоп) определяется патологическое накопление ^{18}F -ФДГ:

- диффузное в инфильтративном уплотнении кожи и подкожной жировой клетчатке (ПЖК) задней поверхности плеча справа до $\text{SUV}_{\text{макс}}$ 1,70 и протяженностью до 9,7 см;
- диффузное в инфильтративном уплотнении кожи и ПЖК боковой поверхности средней трети плеча слева до $\text{SUV}_{\text{макс}}$ 1,52 и протяженностью до 2,6 см;
- диффузное в инфильтративном уплотнении кожи и ПЖК поясничной области слева на уровне L_{3-4} до $\text{SUV}_{\text{макс}}$ 1,36 и протяженностью до 3,4 см;
- в единичных подмышечных лимфатических узлах справа до $\text{SUV}_{\text{макс}}$ 5,54 размером до $2,4 \times 1,2$ см;
- во множественных подключичных и субпекторальных лимфатических узлах справа с $\text{SUV}_{\text{макс}}$ 1,15 размером до $0,8 \times 0,5$ см;
- в единичных подмышечных лимфатических узлах слева до $\text{SUV}_{\text{макс}}$ 2,05 размером до $1,5 \times 1,0$ см;
- в подключичных и субпекторальных лимфатических узлах слева с $\text{SUV}_{\text{макс}}$ 1,41 размером до $0,6 \times 0,5$ см;
- в общем подвздошном лимфатическом узле справа до $\text{SUV}_{\text{макс}}$ 2,13 размером $1,1 \times 1,0$ см;
- в единичных наружных подвздошных лимфатических узлах слева, наиболее крупный кзади от сосудов до $\text{SUV}_{\text{макс}}$ 3,91 размером $2,0 \times 1,1$ см. Справа наружные подвздошные лимфатические узлы не увеличены, без очагового накопления РФП (с $\text{SUV}_{\text{макс}}$ 1,97);
- в верхних яремных лимфатических узлах с обеих сторон до $\text{SUV}_{\text{макс}}$ 2,18 размером $1,2 \times 0,8$ см на фоне накопления РФП в ротоглотке до $\text{SUV}_{\text{макс}}$ 7,26 (вероятно, воспалительного генеза). Другие шейные лимфатические узлы не увеличены, без патологического накопления РФП.

Накопление РФП в нисходящем отделе аорты до $\text{SUV}_{\text{макс}}$ 1,26, в паренхиме правой доли печени SUV 2,50. Других очагов патологического накопления РФП не выявлено. Заключение: на момент исследования получены

данные о наличии патологической ткани с гиперметаболической активностью ^{18}F -ФДГ в указанных лимфатических узлах выше и ниже диафрагмы и с низкой метаболической активностью РФП в инфильтративных уплотнениях кожи и ПЖК.

Клинический случай 3

Пациентка 3, 60 лет, 17.04.2019 обратилась в научно-консультативное отделение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с жалобами на множественные новообразования кожи правого бедра.

Из анамнеза: в декабре 2018 г. заметила новообразования на коже правого бедра в виде отдельных узелков. В марте 2018 г. по месту жительства пациентке проведена биопсия узла кожи. Гистологическое заключение: дерматофиброма.

При осмотре: на коже правого бедра передней и задней поверхностей имеются множественные образования в виде узелков красно-синего цвета, выступающие над поверхностью кожи, размером от 0,3 до 1,0 см. Периферические лимфатические узлы, печень, селезенка пальпаторно не увеличены. Назначен пересмотр готовых гистологических препаратов.

Результат пересмотра (от 18.04.2019): в готовых микропрепаратах фрагменты кожи с инфильтративно растущим в пределах дермы скоплением крупных гистиоцитоидных клеток без атипии и митотической активности, с мелкими гнездовыми инфильтратами из лимфоцитов, без формирования зоны Гренца. Для уточнения диагноза необходимо проведение ИГХ-исследования.

Пациентке 08.05.2019 выполнено ИГХ-исследование с использованием антител S-100, CD68(PGM1), CD163, lysozyme, CD30, CD68(KP1), CD117, CD25, CD8, CD4, CD34, CD2, Ki-67 (рис. 3и). Крупные гистиоцитарные клетки экспрессируют S100, CD68(KP1), CD163, lysozyme, CD4 (слабая коэкспрессия+). При реакции с Ki-67 положительны менее 10 % опухолевых клеток. Не выявлено экспрессии клетками инфильтрата CD68(PGM1), CD30, CD117, CD25, CD8 (Т-лимфоциты), CD34 (сосуды+), CD2 (реактивные мелкие Т-лимфоциты+). Заключение: морфоиммуногистохимическая картина более всего соответствует гистиоцитозу кожи — БЭЧ.

Дополнительно гистологический материал был передан в лабораторию молекулярно-генетической диагностики опухолей. Для определения мутации в генах BRAF, NRAS, PIK3CA использовали метод асимметричной ПЦР в реальном времени с анализом кривых плавления (Rotor Gene 60000). Анализировали кодоны 597—601 экзона 15 гена BRAF; кодоны 12 и 13 экзона 2, кодон 61 экзона 3 гена NRAS; экзоны 9 и 20 гена PIK3CA. В результате проведенного исследования мутаций у пациентки не выявлено.

Врачом-гематологом дополнительно были назначены сканирование скелета и проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ всего тела для оценки распространенности процесса.

Результаты ОСГ (от 25.05.2019) (рис. 3а, б): на сканogramмах очагов повышенного накопления РФП

не обнаружено. Характер распределения радиоиндикатора соответствует возрасту. Заключение: на момент исследования признаков очагового поражения скелета не выявлено.

Пациентке 31.05.2019 выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ с внутривенным контрастированием 100 мл йогексола (рис. 3д–ж). На серии снимков КТ и реконструированных снимков ПЭТ (от макушки до стоп) определяются очаги патологического накопления ^{18}F -ФДГ во множественных образованиях кожи правого бедра с $\text{SUV}_{\text{макс}}$ 1,80–4,06 и размерами 0,2–1,0 см по длиннику. Щитовидная железа асимметрично увеличена за счет правой доли. С обеих сторон определяются узловые образования: слева гиподенсные до 0,5 см с кальцинатом 0,4 см, справа по заднему контуру узел размером 3,1 × 2,7 см, спускающийся за грудную клетку, с неравномерным интенсивным накоплением рентгенконтрастного препарата. Накопление РФП диффузное до $\text{SUV}_{\text{макс}}$ 2,31 в правой доле и 1,36 в левой. Очагового патологического накопления РФП в тиреоидной ткани не обнаружено. В других исследованных отделах патологической ткани с гиперметаболической активностью РФП не выявлено. Заключение: получены данные о наличии активной патологической ткани в коже правого бедра. Узловой зоб без метаболической активности РФП, требуется консультация эндокринолога.

Дополнительно пациентке 07.06.2019 выполнена сцинтиграфия щитовидной железы с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом в планарном (рис. 3в, г) и гибридном томографическом (рис. 3з) режимах. На сцинтиграммах получено изображение щитовидной железы, асимметричное, увеличенное за счет правой доли, с нечеткими контурами, расположенное в типичном месте. В правой доле в нижних отделах определяется очаг повышенного накопления РФП — «горячий» очаг. В левой доле в области нижнего полюса определяется дефект накопления РФП — «холодный» очаг. Заключение: сцинтиграфическая картина очагового изменения обеих долей щитовидной железы. В плане дообследования рекомендованы морфологическая верификация метаболически активного узла правой доли (аденома?), проведение анализа крови на гормоны щитовидной железы.

Врачом-гематологом 10.06.2019 больной было рекомендовано лечение по месту жительства по протоколу LCH-II (преднизолон, винбластин). Проведена консультация эндокринолога. При контрольном визите 12.08.2019 состояние пациентки в процессе противоопухолевой терапии по протоколу LCH-II. Курс проведен с 05.07.2019 по 09.08.2019 с положительным эффектом. Было рекомендовано продолжить лечение по той же схеме. Результаты анализа крови: уровни кальцитонина 8,54 нг/мл (норма 0–10 нг/мл), тиреотропного гормона 3,6 мМЕ/л (норма 0,17–4,05 мМЕ/л), тиреоглобулина 50,3 нг/мл (норма <70 нг/мл), антител к тиреоглобулину 18,0 МЕ/мл (норма <29,0 МЕ/мл), ракового эмбрионального антигена 1,51 нг/мл (норма <3 нг/мл), антител к тиреоидной пероксидазе 12,8 МЕ/мл (норма <12 МЕ/мл),

свободного T4 14,7 пкМоль/л (норма 11,5–23,0 пкМоль/л). Пациентке 07.08.2019 выполнена пункция щитовидной железы. Заключение: цитологическая картина пролиферирующего зоба.

Обсуждение

Болезнь Эрдгейма–Честера — чрезвычайно редкое заболевание неустановленной этиологии и, как правило, с неблагоприятным прогнозом. Несмотря на редкость и пестроту клинических проявлений, есть определенные радиологические признаки, на основании которых можно заподозрить диагноз. Это специфическая сцинтиграфическая картина скелета, «обложенная» аорта и «волосатые» почки по данным КТ [11–13, 15, 19]. Из-за пестроты клинических проявлений заболевания радиологическая картина может сильно варьировать.

Мы продемонстрировали случаи 3 пациенток с БЭЧ, у которых и клиническая картина, и радиологические находки существенно отличались. У пациентки 1 преобладающими признаками заболевания было поражение костей. Поражение мягких тканей (инфильтраты по ходу мышц) было невыраженным, что обуславливало длительное, относительно благоприятное течение заболевания. У пациентки 2 обнаружены многочисленные поражения лимфатических узлов и ПЖК. Подозрение на поражение костей черепа по данным ОСГ не подтверждено результатами ПЭТ/КТ. Данные ОСГ могут свидетельствовать о начальных этапах нарушения минерального обмена в костях и требуют динамического наблюдения. У пациентки 3 болезнь оказалась локализованной формы с поражением кожи правого бедра.

Таким образом, из классических радиологических признаков БЭЧ у 3 пациенток мы наблюдали лишь специфическую картину поражения костей у пациентки 1. Поражения внутренних органов ни у кого не наблюдалось, что в совокупности с отрицательными результатами на мутации (за исключением пациентки 1, у которой не проведен анализ на мутации в генах *BRAF* и *PIK3CA*) позволяет предположить относительно благоприятное течение заболевания. Наблюдение за пациентками будет продолжено.

Следует подчеркнуть важную роль ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в оценке распространенности патологического процесса, благодаря которой была дополнительно уточнена стадия заболевания у 2 пациенток. У пациентки 1 были обнаружены инфильтраты по ходу мышц, и у нее же ПЭТ с ^{18}F -ФДГ успешно использована для навигации при биопсии. У пациентки 2 были дополнительно обнаружены многочисленные пораженные лимфатические узлы. У пациентки 3 ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ позволила выявить инцидентально щитовидной железы. Во всех случаях ПЭТ с ^{18}F -ФДГ выполнялась как дополнительная процедура после прохождения стандартных диагностических манипуляций (ультразвуковое исследование, рентгенография, ОСГ).

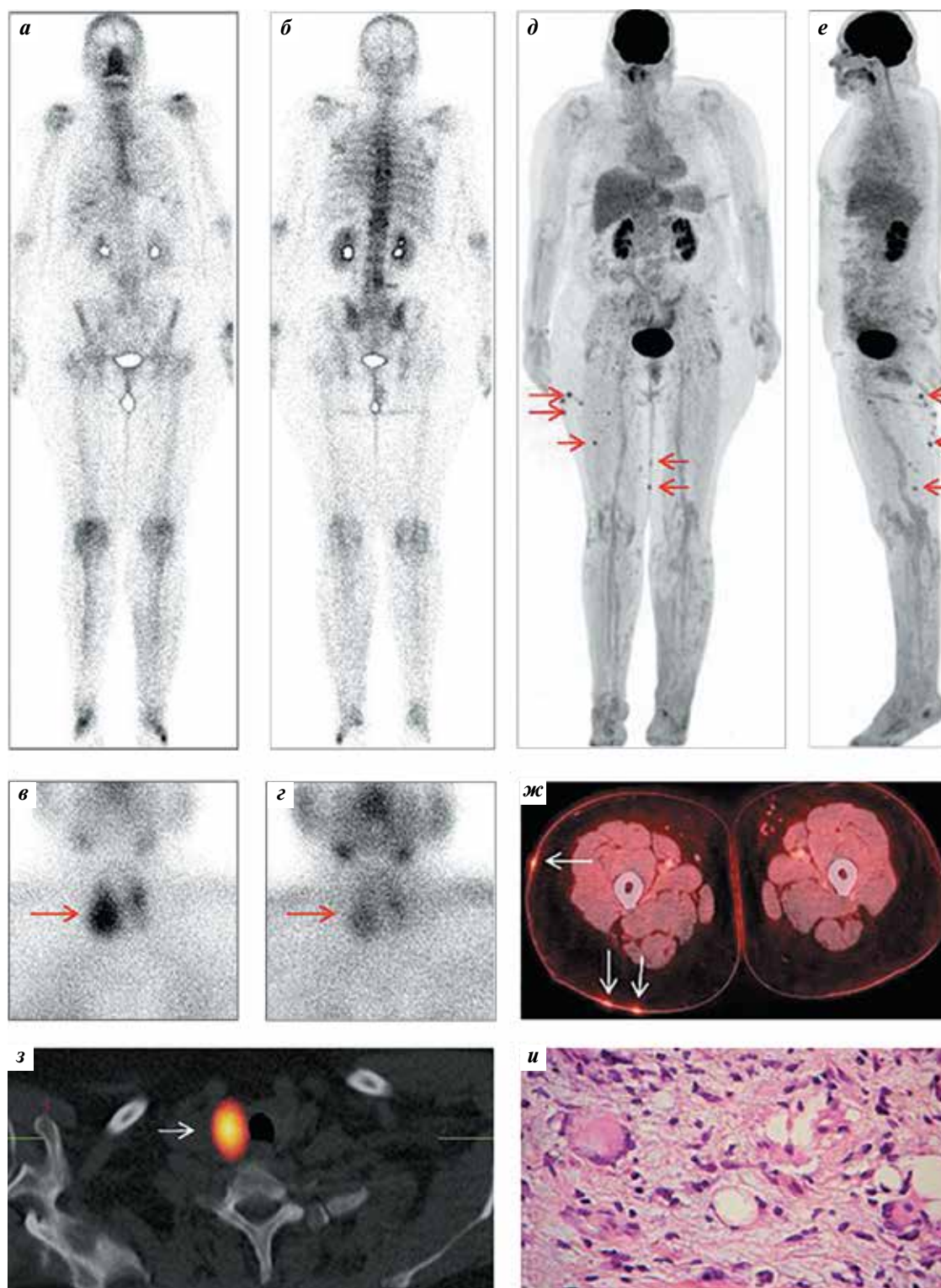


Рис. 3. Данные обследования пациентки 3. Остеосцинтиграммы в передней (а) и задней (б) проекциях. Прицельные скиттиграммы шеи с ^{99m}Tc -технетрилом в передней проекции через 15 мин (в) и 3 ч (г) после введения радиофармацевтического препарата (РФП). Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой: проекции максимальной интенсивности (MIP) в передней (д) и боковой (е) проекциях; ж — совмещенные аксиальные срезы бедер; з — совмещенные аксиальные срезы однофотонной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией шеи с ^{99m}Tc -технетрилом через 20 мин после введения РФП. Стрелками указаны области с гипераккумуляцией РФП; и — фотография микропрепаратов, окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 400$. Описание в тексте

Fig. 3. Examination data of the third patient. Bone scan anterior (a) and posterior (б) projections. Front scintigrams of the neck with ^{99m}Tc -technetrit 15 min (в) and 3 hours (г) after radiopharmaceutical injection. Combined positron emission tomography/computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose: maximum intensity projection (MIP) front (д) and lateral (е) projections; ж — combined axial sections of the hips; з — combined axial sections of single-photon emission computed tomography/neck computed tomography with ^{99m}Tc -technetrit 20 min after radiopharmaceutical injection. Arrows indicate areas with hyperaccumulation of the radiopharmaceutical; и — photograph of microslides, staining with hematoxylin and eosin, $\times 400$. Description in the text

Заключение

Из-за незнания патологии многим пациентам диагнозы БЭЧ часто ставятся неправильно и с опозданием [9, 20]. По данным литературы, возрастающая настороженность клиницистов и совершенствование методов диагностики в последнее время приводят к увеличению вновь выявленных случаев БЭЧ [8, 20]. Мы полагаем, что методы ядерной медицины, такие как ПЭТ/КТ

и ОФЭКТ/КТ, возможно широко применять в диагностике БЭЧ для оценки распространенности патологического процесса. ПЭТ с ^{18}F -ФДГ также можно активно применять для оценки эффективности лечения, поскольку глюкоза активно накапливается гистиоцитами [17, 18]. Для оценки вовлечения костей ОФЭКТ с остеотропными РФП обладает преимуществом над глюкозой, поскольку отражает минеральный обмен [17].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Tran T.A., Fabre M., Pariente D. et al. Erdheim–Chester disease in childhood: a challenging diagnosis and treatment. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(10):782–6. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181b76827.
- Vallonthaie A.G., Mridha A.R., Gamanagatti S. et al. Unusual presentation of Erdheim–Chester disease in a child with acute lymphoblastic leukemia. *World J Radiol* 2016;8(8):757–63. DOI: 10.4329/wjrv.8.8.757.
- Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S. et al. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. International Agency for Research on Cancer 2017. P. 586.
- Emile J.F., Charlotte F., Amoura Z., Haroche J. BRAF mutations in Erdheim–Chester disease. *J Clin Oncol* 2013;31(3):398. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.9676.
- Emile J.F., Diamond E.L., Hélias-Rodzewicz Z. et al. Recurrent RAS and PIK3CA mutations in Erdheim–Chester disease. *Blood* 2014;124(19):3016–9. DOI: 10.1182/blood-2014-04-570937.
- Diamond E.L., Abdel-Wahab O., Pentsova E. et al. Detection of an NRAS mutation in Erdheim–Chester disease. *Blood* 2013;122(6):1089–91. DOI: 10.1182/blood-2013-02-482984.
- Chester W. Uber Lipoid granulomatose. *Virchows Arch (Pathol Anat Phys)* 1930;279:561–602.
- <http://erdheim-chester.org>.
- Haroche J., Arnaud L., Amoura Z. Erdheim–Chester disease. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24(1):53–9. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32834d861d.
- <http://www.histio.org>.
- Dion E., Graef C., Miquel A. et al. Bone involvement in Erdheim–Chester disease: imaging findings including periostitis and partial epiphyseal involvement. *Radiology* 2006;238(2):632–9. DOI: 10.1148/radiol.2382041525.
- Scolaro J.C., Peiris A.N. The Hairy Kidney of Erdheim–Chester Disease. *Mayo Clin Proc* 2018;93(5):671. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.03.003.
- Kraniotis P., Daoussis D. Periaortitis, hairy kidneys and bone lesions. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(12):2118. DOI: 10.1093/rheumatology/kew331.
- Lee H.J., Lee K.Y., Shin D.Y. et al. A Case of Erdheim–Chester disease with asymptomatic renal involvement. *Cancer Res Treat* 2012;44(2):146–50. DOI: 10.4143/crt.2012.44.2.146.
- Serratrice J., Granel B., De Roux C. et al. “Coated aorta”: a new sign of Erdheim–Chester disease. *J Rheumatol* 2000;27(6):1550–3.
- Ambrosini V., Savelli F., Merli E. et al. F-18 FDG PET/CT detects muscle involvement in Erdheim–Chester disease. *Clin Nucl Med* 2012;37(2):196–7. DOI: 10.1097/RLU.0b013e31823e9d54.
- Martineau P., Pelletier-Galarneau M., Zeng W. The imaging findings of Erdheim–Chester disease: a multimodality approach to diagnosis and staging. *World J Nucl Med* 2017;16(1):71–4. DOI: 10.4103/1450-1147.181149.
- Sabino D., do Vale R.H.B., Duarte P.S. et al. Complementary findings on ^{18}F -FDG PET/CT and ^{18}F -NaF PET/CT in a patient with Erdheim–Chester disease. *Radiol Bras* 2017;50(3):202–3. DOI: 10.1590/0100-3984.2015.0172.
- Nicolazzi M.A., Carnicelli A., Fuorlo M. et al. Cardiovascular involvement in Erdheim–Chester disease: a case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(43):e1365. DOI: 10.1097/MD.0000000000001365.
- Cives M., Simone V., Rizzo F.M. et al. Erdheim–Chester disease: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;95(1):1–11. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.02.004.

Вклад авторов

А.С. Крылов: разработка дизайна исследования, проведение ОСГ и ОФЭКТ/КТ, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 А.Д. Рыжков: консультации радионуклидных исследований, редактирование текста статьи;
 А.А. Оджарова: проведение и анализ данных ПЭТ/КТ;
 Я.А. Щипахина: проведение рентгенографии, МРТ, консультация ОФЭКТ/КТ;
 Е.Е. Станякина: исследование крови на гормоны;
 А.А. Мартинович: проведение ПЭТ/КТ;
 К.Д. Ильяев: пункционная биопсия;
 А.М. Строганова, С.Л. Дранко: молекулярно-генетическая диагностика;
 О.П. Близиных: проведение гистологического исследования, ИГХ-исследования, консультаций;
 А.В. Кузин: консультации ревматолога;
 П.А. Зейналова, А.А. Семенова: получение данных для анализа;
 М.Б. Долгушин: научный руководитель, редактирование текста статьи, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.S. Krylov: study designed development, carried out bone scan and SPECT/CT, data analysis, literature review, article writing;
 A.D. Ryzhkov: consulting radionuclide studies, article editing;
 A.A. Odzharova: carried out PET/CT;
 Ya.A. Shchipakhina: carried out X-Ray, MRI, consulting SPECT/CT;
 E.E. Stanyakina: hormone blood test;

A.A. Martinovich: carried out PET/CT;
K.D. Ilkaev: biopsy;
A.M. Stroganova, S.L. Dranko: molecular genetic testing;
O.P. Bliznyukov: histology, immunohistological analysis, consultations;
A.V. Kuzin: rheumatologist consultations;
P.A. Zeinalova, A.A. Semenova: data collection;
M.B. Dolgushin: research advisor, article editing, literature review.

ORCID авторов/ORCID of authors

A.C. Крылов/A.S. Krylov: <http://orcid.org/0000-0002-8476-7879>
A.D. Рыжков/A.D. Ryzhkov: <http://orcid.org/0000-0002-9571-801X>
A.A. Оджарова/A.A. Odzharova: <http://orcid.org/0000-0003-3576-6156>
Я.А. Щипахина/Ya.A. Shchipakhina: <http://orcid.org/0000-0003-2571-3894>
Е.Е. Станякина/E.E. Stanyakina: <http://orcid.org/0000-0002-0949-0320>
А.А. Мартинович/A.A. Martinovich: <http://orcid.org/0000-0002-6891-9836>
К.Д. Ильяев/K.D. Ilkaev: <http://orcid.org/0000-0002-6225-663X>
А.М. Строганова/A.M. Stroganova: <http://orcid.org/0000-0002-7297-5240>
С.Л. Дранко/S.L. Dranko: <http://orcid.org/0000-0003-3315-0817>
А.В. Кузин/A.V. Kuzin: <http://orcid.org/0000-0002-1262-932X>
П.А. Зейналова/P.A. Zeinalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
А.А. Семенова/A.A. Semenova: <http://orcid.org/0000-0001-5910-5892>
М.Б. Долгушин/M.B. Dolgushin: <http://orcid.org/0000-0003-3930-5998>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Минимальная остаточная болезнь при плазмноклеточной (множественной) миеломе: проточно-цитометрические подходы

Л.Ю. Гривцова¹, В.В. Лунин², А.А. Семенова³, В.Б. Ларионова³, Г.С. Тумян³

¹Медицинский радиологический научный центр им А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4;

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Людмила Юрьевна Гривцова grivtsova@mail.ru

Минимальная остаточная болезнь (МОБ) при опухолях кроветворной и лимфоидной систем в настоящий момент — важная составляющая обследования больного в ходе проведения терапии. Исследование МОБ выполняется для оценки эффекта и риск-стратификации в процессе химиотерапии (острые лейкозы) или по ее окончании (периферические В-клеточные лимфомы). Основными лабораторными методами оценки МОБ являются молекулярные (полимеразная цепная реакция) и иммунологические (многопараметровая проточная цитометрия (ПЦ)). Иммунологическая оценка МОБ — стандарт клинических протоколов при лечении острых лимфобластных лейкозов у детей на этапе индукционной терапии. В случае острых лейкозов у взрослых оценка МОБ проводится, как правило, по окончании курса консолидации. Клинически значимой и практически стандартизированной является иммунологическая оценка МОБ при В-клеточном хроническом лимфолейкозе.

В отношении множественной миеломы (в трактовке классификации Всемирной организации здравоохранения (2016) — плазмноклеточная миелома (ПКМ)) также ведется работа по стандартизации протоколов и унификации подходов к детекции клеток МОБ. Благодаря введению новых препаратов и схем лечения, а также опции трансплантации клинические результаты лечения больных ПКМ существенно улучшаются и показатель МОБ рассматривается в качестве фактора прогноза развития болезни. На настоящий момент использование показателя МОБ в качестве биомаркера ответа на лечение при ПКМ одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

По мере накопления наших знаний относительно МОБ и установления клинической значимости ПЦ при ПКМ Международной группой по изучению множественной миеломы (IMWG) еще в 2011 г. к традиционным критериям полной ремиссии ПКМ было добавлено следующее определение: «иммунофенотипическая полная ремиссия» — отсутствие иммунофенотипически aberrантных клональных плазматических клеток в костном мозге при анализе минимум 1 млн миелокариоцитов с использованием многопараметровой ПЦ (4 и более параметров).

В данной статье рассмотрена эволюция иммунологических подходов с использованием многопараметровой ПЦ к выявлению клеток МОБ у больных ПКМ в соответствии с различными существующими протоколами, особенности преаналитического этапа и общие правила ПЦ-детекции клеток МОБ при ПКМ.

Ключевые слова: плазмноклеточная опухоль, миелома, проточная цитометрия, маркер aberrантности, минимальная остаточная болезнь

Для цитирования: Гривцова Л.Ю., Лунин В.В., Семенова А.А. и др. Минимальная остаточная болезнь при плазмноклеточной (множественной) миеломе: проточно-цитометрические подходы. Онкогематология 2020;15(1):40–50.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-40-50



Minimal residual disease in plasma cell (multiple) myeloma: flow cytometric approaches

L.Yu. Grivtsova¹, V.V. Lunin², A.A. Semenova³, V.B. Larionova³, G.S. Tumyan³

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;

²P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The minimum residual disease (MRD) for hematopoietic and lymphoid systems tumors is an important component of patient examination during therapy. The MRD detection is performed to evaluate the effect of therapy and risk stratification during chemotherapy (acute leukemia) or at the end of it (peripheral B-cell lymphomas). The main laboratory methods for MRD assessing are molecular (polymerase chain reaction) and immunological (multi-parameter flow cytometry (FC)) methods. Immunological evaluation of MRD is the standard of clinical protocols for the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia during induction therapy. In the case of acute leukemia in adults, MRD assessment is usually performed at the end of the consolidation course. Clinically significant and practically standardized is the immunological assessment of MRD in B-cell chronic lymphocytic leukemia.

In multiple myeloma (in World Health Organization (2016) classification — plasma cell myeloma (PCM)), work is also underway to standardize protocols and unify approaches to MRD detection. With the introduction of new drugs and treatment regimens, as well as transplantation

clinical outcome of patients significantly improved and MRD value is considered as a prognostic factor. To date, the use of the MRD value as a biomarker of treatment response in PCM has been approved by the US Food and Drug Administration.

With the accumulation of our knowledge regarding the MRD and to establish the clinical significance of the FC in PCM, International Multiple Myeloma Study Group (IMWG) in 2011 was added the following definition to the traditional criteria of PCM complete remission: “Immunophenotypic complete remission” – the immunophenotypically absence of aberrant clonal plasma cells in the bone marrow when analyzing at least 1 million myelocaryocytes using a multiparameter FC (4 or more parameters).

This article discusses the evolution of immunological approaches using a multi-parameter FC to detect MRD in patients with PCM in accordance with various existing protocols, features of the preanalytical stage and general rules for FC detection of MRD in PCM.

Key words: plasma cell tumor, myeloma, flow cytometry, aberration marker, minimum residual disease

For citation: Grivtsova L.Yu., Lunin V.V., Semenova A.A. et al. Minimal residual disease in plasma cell (multiple) myeloma: flow cytometric approaches. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(1):40–50. (In Russ.).

Введение

Изучение особенностей иммунофенотипа опухолевых клеток при острых лейкозах и лимфомах и выявление устойчивых aberrантных признаков опухоли, отличающих патологический клон от нормальных клеточных аналогов, позволили выработать оптимальные подходы выявления клеток минимальной остаточной болезни (МОБ) методами проточной цитометрии (ПЦ). Наиболее отработанными и стандартизованными являются ПЦ-протоколы выявления клеток МОБ при острых лимфобластных лейкозах из В-линейных предшественников у детей. Определенный прогресс достигнут и в отношении детекции МОБ при Т-линейных острых лимфобластных лейкозах [1–7].

В отношении зрело-клеточных опухолей стандартизованными являются цитометрические протоколы выявления клеток остаточного опухолевого клона при В-клеточном хроническом лимфолейкозе [8–10].

Попытки выявления остаточной болезни при плазмноклеточной миеломе (ПКМ) с использованием методов ПЦ предпринимаются достаточно давно. Впервые потенциальная клиническая значимость ПЦ-выявления

клеток МОБ при миеломе была продемонстрирована в 2002 г. [11, 12].

На первом этапе для выявления плазматических клеток и опухолевых плазматических клеток использовались 3–4-параметровые ПЦ-протоколы. В качестве общего маркера клеток плазматического ряда применяли антиген CD38, а aberrантные клетки выявляли на основании оценки CD45, CD19 и CD56 (рис. 1).

Данная комбинация маркеров была выбрана, поскольку удовлетворяла основным требованиям иммунологического выявления клеток МОБ: идентификация целевой популяции, в данном случае плазматических клеток (CD38); разграничение нормальных и aberrантных/опухолевых плазматических клеток в пределах всех плазматических клеток; возможность оценки других клеточных популяций образца (CD56, CD19, CD45) [12–15].

Затем для повышения специфичности выявления плазматических клеток среди миелокариоцитов было предложено использовать комбинацию 2 маркеров CD38 и CD138 (рис. 2). Список маркеров aberrантности расширился, и в качестве возможных изучались

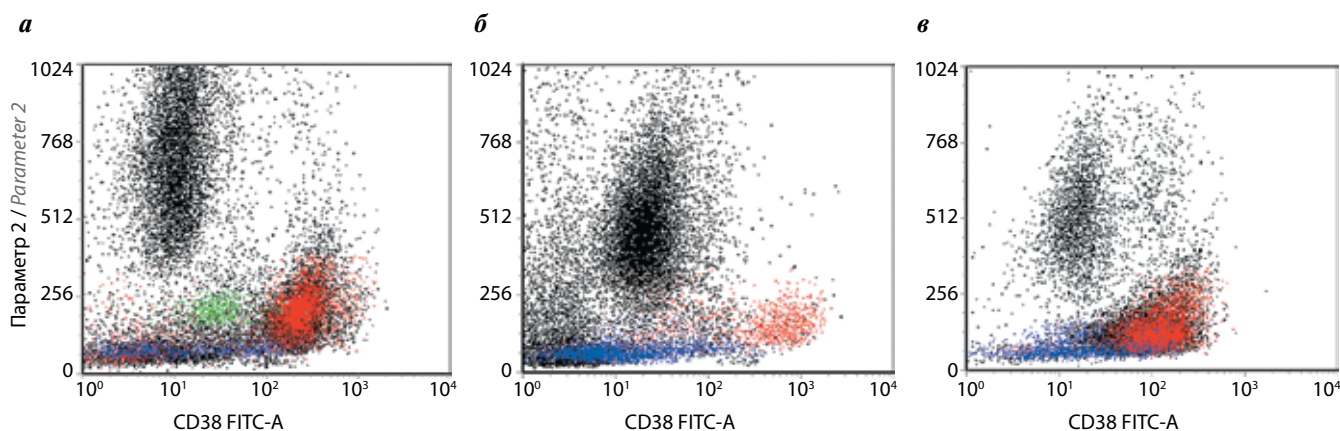


Рис. 1. Экспрессия антигена CD38 на клетках костного мозга и периферической крови. Представлены 2 образца костного мозга (а, б) и образец периферической крови (в) больных плазмноклеточной миеломой. Образец а — выраженная пропорция клеток плазматической природы (50 % миелокариоцитов); образец б — незначительная пропорция плазматических клеток среди всех клеток костного мозга; образец в — отчетливая пропорция плазмобластов в периферической крови (70 %). Во всех случаях экспрессия CD38 (популяция клеток красного цвета) более отчетливая в сравнении с другими клетками образца (синие — лимфоциты, зеленые — моноциты, черные — гранулоцитарный росток)

Fig. 1. CD38 expression on bone marrow and peripheral blood cells. Two bone marrow samples (а, б) and a peripheral blood sample (в) of patients with plasma cell myeloma are presented. Sample а — a pronounced proportion of cells with plasma nature (50 % among myelocaryocytes); sample б — a small proportion of plasma cells among all bone marrow cells; sample в — a clear proportion of plasmoblasts in peripheral blood (70 %). In all cases, CD38 expression (a red cells population) is more distinct in comparison with other cells of the sample (blue — lymphocytes, green — monocytes, black — granulocytes)

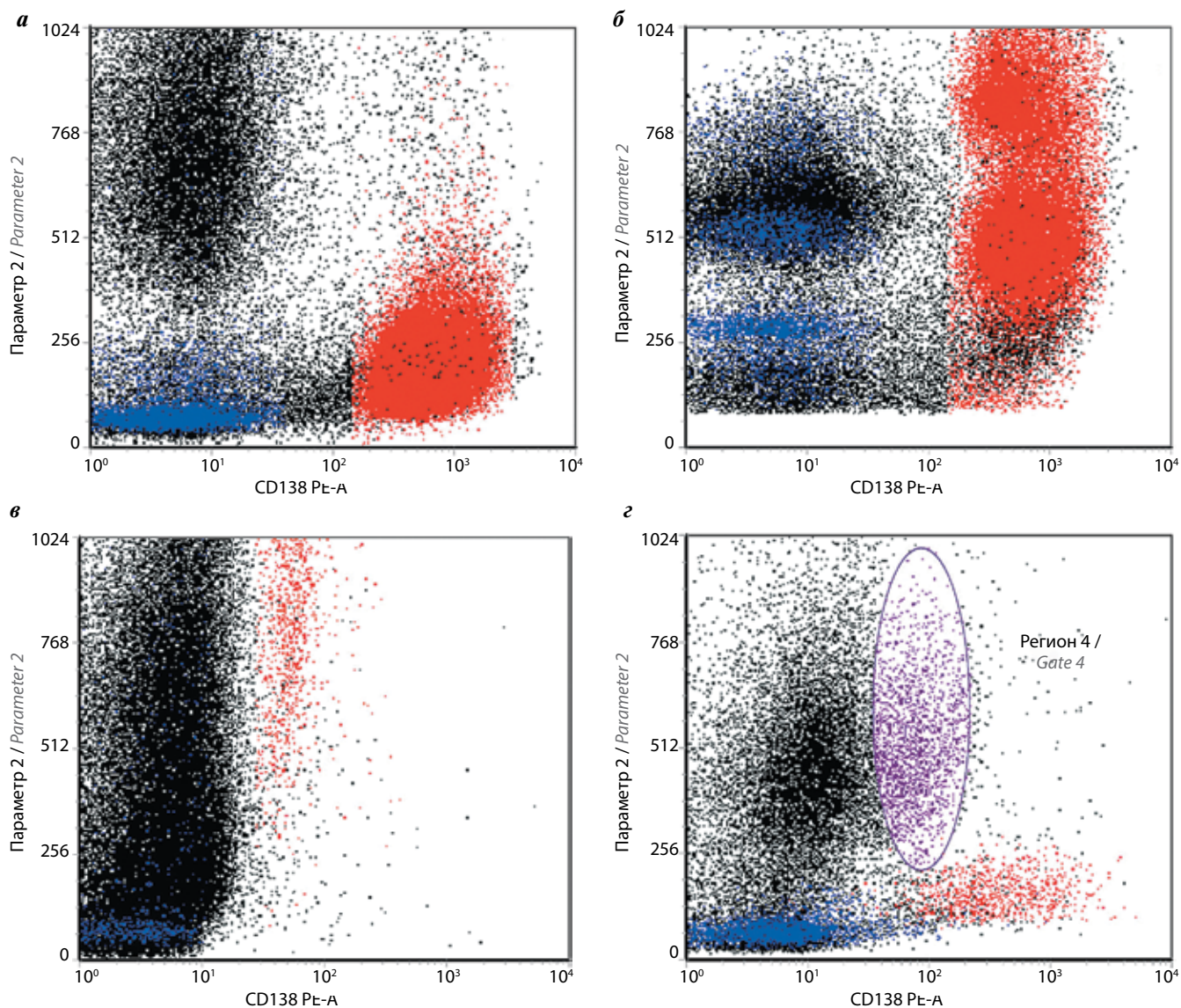


Рис. 2. Экспрессия синдекана 1 (CD138) на клетках костного мозга. Представлены образцы костного мозга 3 больных: а, б – 1-й; в – 2-й; г – 3-й больной. В 1-м случае среди миелокариоцитов определена выраженная пропорция плазматических клеток с отчетливой экспрессией CD138 (а), гетерогенных по размеру (б); на обеих цитограммах CD138⁺-клетки обозначены красным. Второй случай (в) демонстрирует фоновую экспрессию CD138 на клетках гранулоцитарного роста (клетки с фоновым свечением выделены красным), плазматические клетки у данного больного в костном мозге практически отсутствуют. В 3-м случае (г) пропорция плазматических клеток невысока (2 % миелокариоцитов, выделены красным цветом), также отмечается неспецифическая фоновая реакция CD138 с клетками гранулоцитарного роста (маркированы фиолетовым цветом). На всех цитограммах в качестве внутреннего контроля синим цветом маркированы лимфоциты

Fig. 2. Syndecan 1 (CD138) expression on bone marrow cells. Bone marrow samples of 3 patients are presented: а, б – 1st; в – 2nd; г – 3rd patient. In the 1st case, a pronounced proportion of plasma cells with a distinct CD138 expression (а) heterogeneous in size (б) was determined among myelocaryocytes; on both cytograms, CD138⁺ cells are shown in red. The second case (в) demonstrates the background CD138 expression on granulocytes (cells with a background fluorescence are highlighted in red); plasma cells are practically absent in the bone marrow of this patient. In the 3rd case (г), the proportion of plasma cells is low (2 % of myelocaryocytes; highlighted in red), and a non-specific background reaction of CD138 with granulocytes (marked in purple) is also noted. On all cytograms, lymphocytes are marked in blue as internal control

антигены CD117, CD28, CD27, CD81, CD200 и CD307 [16–18]. Однако ни один маркер сам по себе не обеспечивает достаточной специфичности в отношении четкого различия между клональными плазматическими клетками и нормальными плазмочитами. Для эффективного разграничения нормы и опухоли был рекомендован многопараметровый анализ единичных миеломных плазматических клеток в пределах большого количества нормальных/реактивных плазмочитов и нормальных клеток костного мозга (КМ).

В последующих исследованиях установлено, что комбинированная оценка CD138 и CD38 вместе с CD45, CD19, CD56, CD27, CD81 и CD117 на данный момент развития наших знаний относительно иммунофенотипа оптимально подходит для мониторинга МОБ практически для каждого пациента с ПКМ. Дополнительно может быть проведена оценка клональности плазматических клеток на основании экспрессии в цитоплазме легких цепей иммуноглобулинов (Igκ, Igλ).

Постепенно ПЦ стала предпочтительным методом для определения качественного полного ответа, риск-стратификации и мониторинга лечения больных ПКМ.

Метод зарекомендовал себя как надежный, воспроизводимый и информативный подход, позволяющий выявлять клетки МОБ практически у каждого больного ПКМ. Преимуществами метода являются высокая специфичность и чувствительность, позволяющие выявить 1 опухолевую клетку среди 10 000–100 000 клеток КМ, что приравнивает ПЦ по чувствительности к методам полимеразной цепной реакции [3]. Важно, что данные могут быть получены практически в день исследования при сравнительно невысокой стоимости [16, 19].

До настоящего момента обсуждаются вопросы в отношении клонирования используемых антител, сочетаний антител и флуорохромных конъюгатов, последовательности инкубации и количества оцениваемых одномоментно параметров. В силу технических особенностей метода (наборы реагентов, методики, приборы) существует значительная вариабельность подходов к оценке количества опухолевых плазматических клеток как среди зарубежных лабораторий, так и в ПЦ-лабораториях на территории России, что требует анализа и унификации подходов.

Общие принципы проточной цитометрии выявления клеток минимальной остаточной болезни при миеломе

Некоторые особенности преаналитического этапа. Качество ПЦ-выявления МОБ при миеломе зависит от множества различных факторов, а именно от количества и качества образца, процессинга образца, комбинации реагентов, условий сбора образца на ПЦ, включая количество анализируемых клеток, правильный алгоритм аналитического этапа и адекватное заключение по результатам исследования. Кратко анализируя каждый из пунктов, необходимо сказать следующее.

Оптимальным материалом для исследования на предмет выявления клеток МОБ при ПКМ считается пунктат КМ. Неадекватным считается образец большого объема, частично свернувшийся и длительно хранившийся и без надлежащей маркировки (данные больного, дата и время взятия образца). Поэтому работа с образцом должна быть начата как можно раньше. Стандартом признается не более чем 24-часовой интервал от момента взятия образца до его постановки. Следует обратить внимание, что длительно (>48 ч) или неправильно хранившийся и транспортировавшийся образец (перепады температуры) может быть исследован, однако в заключении должна быть сделана пометка о качестве образца. Оптимальным консервантом для образца при оценке МОБ ПКМ является К2ЭДТА, пробирки, содержащие гепарин, не могут быть использованы в силу особенностей антигена CD138 (см. далее). Согласно данным Международной группы по изучению множественной миеломы (IMWG) оптимальной для хранения образца и выполнения

преаналитического этапа считается комнатная температура (около 22 °C) [15, 17, 19–22]. При регистрации материала важно отметить объем образца, поступившего на исследование. Так, объем >1 мл скорее всего приведет к разбавлению периферической кровью и потребует корректировки панели моноклональных антител с учетом возможности поправки на гемодилюцию [23, 24].

Важным этапом пробоподготовки, повышающим чувствительность ПЦ, является предварительный лизис эритроцитов. Это способствует анализу большего количества клеток в пробе и оптимизации расхода моноклональных антител. Лизис осуществляется щадящим раствором без фиксатора, содержащим 155 мМоль хлорида аммония, 10 мМоль бикарбоната калия и 0,2 мМоль этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). Раствор может быть приготовлен *ex tempore*, но также коммерчески доступен.

Лизирование эритроцитов после инкубации с моноклональными антителами может быть выполнено, однако приводит к снижению количества анализируемых миелокариоцитов.

Не рекомендуется использовать выделение клеток на градиенте плотности Ficoll/Нураque. Этот метод обогащения приводит к значительной потере плазматических клеток и, возможно, к утрате экспрессии CD138.

Проведение прямой реакции (без предварительного лизиса) с образцом объемом более 200 мкл (например, 400 мкл) возможно на усмотрение лаборатории, но при этом потребуются большее количество реагентов, что экономически нецелесообразно.

ПЦ-подходы к выявлению плазматических клеток. Принципиальным этапом в отношении выявления МОБ является выбор антигена, позволяющего идентифицировать целевую популяцию. Как уже указано ранее, маркером плазматических клеток признан антиген CD38, очень ценный для оценки количества как нормальных, так и миеломных плазматических клеток. Экспрессия антигена не является специфичной для плазмочитов и охватывает широкий спектр клеток от ранних предшественников до активированных Т-, В-клеток, миеломоноцитарных клеток и клеток красного ряда. Наибольшей плотностью экспрессии антигена (в терминологии ПЦ — высокие уровни экспрессии, CD38^{high} или CD38⁺⁺) характеризуются клетки плазматической природы и злокачественные плазматические клетки при миеломе, отчетливая экспрессия антигена в норме описана для популяций НК-клеток и ряда субпопуляций активированных Т-, В-клеток [25–30].

Необходимо отметить, что экспрессия белка характерна для целого ряда опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. CD38 выявляется и на тканях негемопоезической природы, в частности на эпителии предстательной железы, клетках Лангерганса, дендритах и перикарии нейронов, а также на некоторых клетках

мышечной ткани [31–33]. С учетом особенностей онтогенеза В-клеток плазмциты характеризует наиболее яркая экспрессия CD38 в сравнении с другими клетками крови и КМ (см. рис. 1), поэтому CD38 является наиболее надежным маркером клеток плазматической линии дифференцировки и долгое время был единственным маркером, используемым для идентификации плазматических клеток методами ПЦ [28, 29, 34–37].

Интересным в этом отношении с точки зрения выявления популяции плазматических клеток оказался белок синдекан 1, кластрированный как CD138 [11, 38] (см. рис. 2). До недавнего времени считалось, что экспрессия CD138 характерна только для плазматических клеток. Однако совершенствование технологий ПЦ и разработка более чувствительных флуорохромов позволили выявить слабую экспрессию синдекана 1 на других клеточных популяциях и неспецифическую достаточно высокую автофлуоресценцию в клетках миелоидной рестрикции. Следует учитывать, что при оценке экспрессии CD138 проба должна быть обработана максимально быстро, без временной отсрочки. Как уже сказано ранее, клетки не следует выделять на градиенте плотности и в качестве консерванта нельзя использовать гепарин, поскольку экспрессия маркера снижается по мере стояния образца, а присутствие гепарина влияет на доступность эпитопа, связывающего антитела [39–41].

Для более надежной верификации клеток плазматической природы IMWG предложено включить кроме CD38 и CD138 также антиген CD45, что позволяет оптимизировать алгоритм выявления плазматических клеток.

Таким образом, в соответствии со стандартными рекомендациями IMWG для максимально аккуратного выделения (в терминологии ПЦ — гейтирования) всех плазматических клеток образца необходимо использование сочетания антигенов CD38 vs CD138.

Необходимо обратить внимание на такой важный факт, как отсутствие экспрессии синдекана 1 у некоторых больных на части миеломных клеток (рис. 3). Несмотря на то что частота таких случаев невысока, факт является клинически значимым. Установлено, что больные ПКМ, у которых выявляется отчетливая пропорция клеток CD138, имеют худший прогноз, высокую вероятность развития рецидива и повышенный риск метастазирования [42–44].

В рамках стандартов лечения ПКМ возможно проведение таргетной терапии моноклональными антителами к антигенам CD38 (даратумумаб и SAR650984) и CD319 (элотузумаб/SLAMF7 и PDL241). На фоне проведения подобной терапии стандартное выявление плазматических клеток с использованием анти-CD38-антител становится затруднительным. В этом контексте важен поиск альтернативных маркеров плазматических клеток. В качестве потенциально возможных рассматривались маркеры CD229, CD54, CD319, CD269. В отдельных исследованиях установлено, что наиболее оптимальным из предложенных

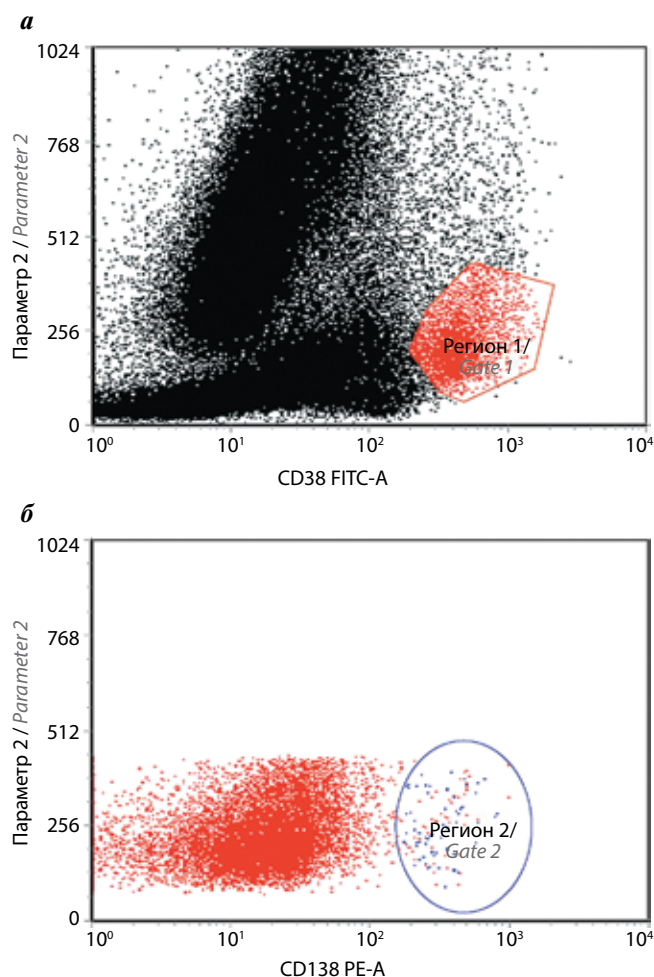


Рис. 3. Атипичная экспрессия CD138 на плазматических клетках костного мозга при плазмклеточной миеломе. В данном случае у больного выявлено 3,5 % плазматических клеток в костном мозге (а), при этом большинство из них имели слабовыраженную экспрессию CD138, и только небольшая пропорция (менее 1,0 % плазматических клеток CD38⁺) была CD138⁺⁺ (б) (выделена синим)

Fig. 3. Atypical CD138 expression on bone marrow plasma cells in plasma cell myeloma. In this case, the patient revealed 3.5 % of plasma cells in the bone marrow (a), while most of them had mild CD138 expression, and only a small proportion (less than 1.0 % of CD38⁺ plasma cells) was CD138⁺⁺ (b) (highlighted in blue)

в отдельных ситуациях для выявления плазматических клеток считается использование CD229. Следует учитывать, что экспрессия всех указанных выше антигенов не является строго специфичной для клеток плазматического ряда и их использование для идентификации клеток МОБ при ПКМ возможно только в комбинации с наиболее стандартными маркерами плазматических клеток, например CD138.

Кроме этого, может быть рассмотрена возможность идентификации клеток МОБ с использованием анти-CD38-диагностических антител другого клона, нежели использованные терапевтические антитела.

Таким образом, стандартом для большинства больных ПКМ в настоящее время считается выявление плазматических клеток на основании CD38, CD138,

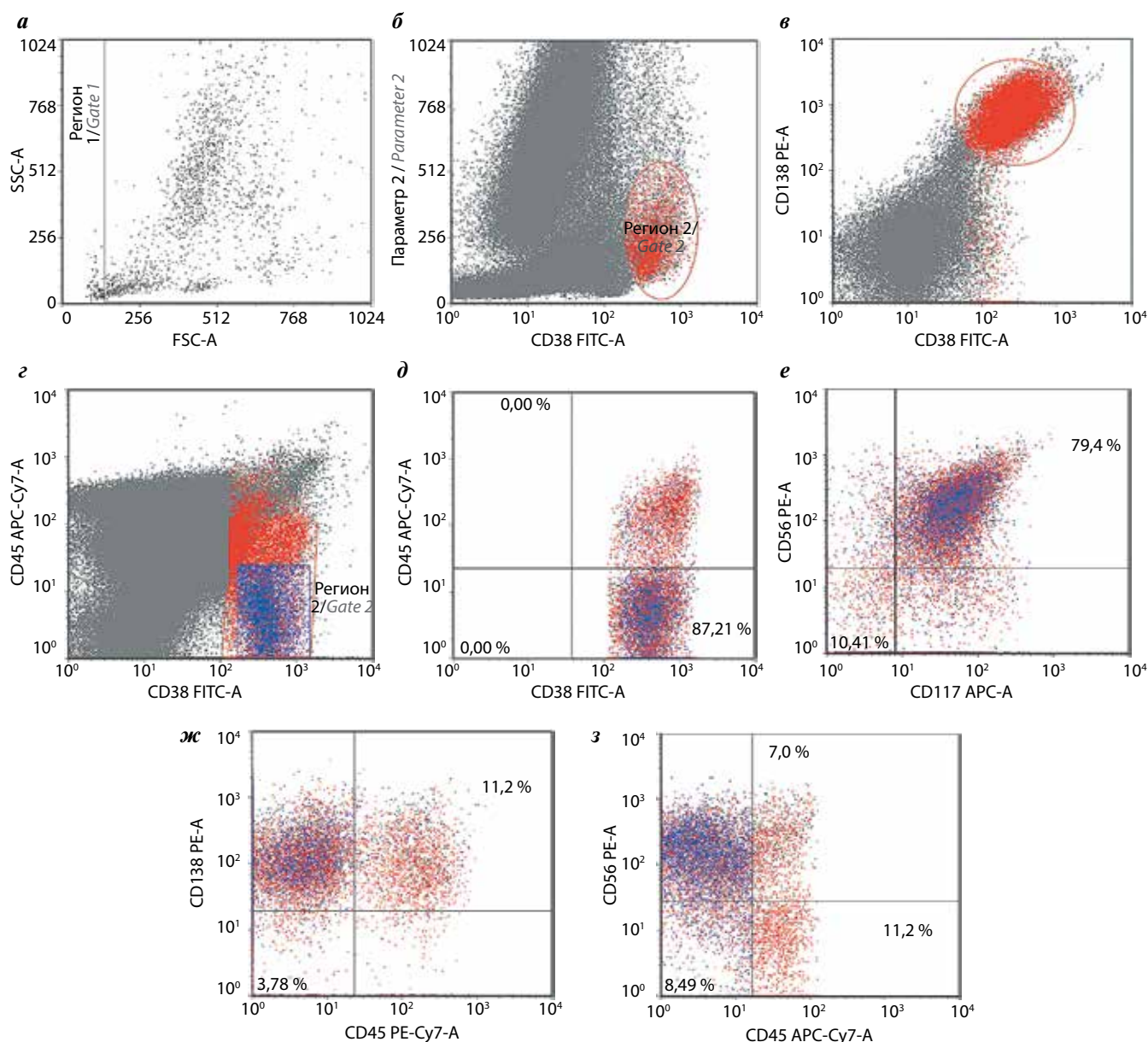


Рис. 4. Алгоритм проточно-цитометрического выделения клеток минимальной остаточной болезни при плазмноклеточной миеломе (согласно рекомендациям Международной группы по изучению множественной миеломы). На 1-м этапе исключается дебрис (разрушенные клетки и дуплеты) (а), далее в пределах миелокариоцитов выявляются клетки $CD38^{++}$, т. е. клетки плазматической природы (б), которые в данном образце составили 3,34 % в пределах миелокариоцитов. Затем область анализа корректируется с учетом экспрессии $CD138$ (в), количество $CD38^{+}CD138^{-}$ -клеток в данном образце составляет 2,86 % в пределах миелокариоцитов. На следующем этапе выявляются плазматические клетки с отсутствием экспрессии антигена $CD45$, которые составляют 87,0 % всех клеток $CD38^{+}CD138^{+}$ или 2,48 % в пределах миелокариоцитов (г) (выделены синим цветом), все они $CD19^{-}CD56^{-}CD117^{+}$ (д, е) (клетки целевой популяции выделены синим). На цитограммах ж, з оценено количество нормальных (не aberrantных) плазматических клеток на основании выявления в пределах $CD38^{+}CD138^{+}$ -плазматических клеток популяции $CD19^{+}$ и $CD45^{+}CD56^{-}$, которые в данном случае составили 11,2 % в пределах плазматических клеток или 0,31 % всех миелокариоцитов

Fig. 4. Flow cytometric algorithm for minimal residual disease cell isolation in plasma cell myeloma (according to the recommendations of the International Multiple Myeloma Study Group). At the 1st stage, debris (destroyed cells and doublets) is excluded (a), and then $CD38^{++}$ cells, i.e. cells of a plasma nature, are detected within the myelocaryocytes (б), which in this sample amounted to 3.34 %. Then the analysis area is adjusted taking into account the $CD138$ expression (в), the number of $CD38^{+}CD138^{-}$ cells in this sample is 2.86 % within myelocaryocytes. At the next stage, plasma cells with negative $CD45$ expression are detected, which constitute 87.0 % of all $CD38^{+}CD138^{+}$ cells or 2.48 % within myelocaryocytes (г) (highlighted in blue), all of them are $CD19^{-}CD56^{-}CD117^{+}$ (д, е) (cells of the target population are highlighted in blue). On cytograms ж, з the number of normal (non-aberrant) plasma cells was estimated based on the detection of $CD19^{+}$ and $CD45^{+}CD56^{-}$ population within $CD38^{+}CD138^{+}$ plasma cells, which in this case amounted to 11.2 % within plasma cells or 0.31 % of all myelocaryocytes

$CD45$ и характеристик светорассеяния. Принципиальной последовательностью при этом считается выявление популяции с коэкспрессией $CD38$ и $CD138$ и только потом сужение области анализа в пределах $CD38$ vs $CD45$ (рис. 4).

Проточно-цитометрические панели выявления клеток минимальной остаточной болезни, маркеры aberrantности

Для корректной оценки количества клеток МОБ ПКМ необходимо правильное разграничение нор-

мальных и опухолевых плазмочитов на основании aberrантного иммунофенотипа.

Более чем 10 лет назад Европейская рабочая группа по изучению миеломы рекомендовала в качестве наиболее надежных маркеров выявления опухолевых плазматических клеток оценку экспрессии антигена В-клеток CD19 и молекулы клеточной адгезии, являющейся маркером субпопуляции NK-клеток CD56. Также целый ряд антигенов был рекомендован на тот момент для разграничения нормальных и опухолевых плазмочитов (табл. 1).

В ходе многочисленных исследований установлено, что большинство нормальных плазматических клеток КМ иммунофенотипически гетерогенны по экспрессии CD19 и CD45, негативны в отношении CD117 и CD20, тогда как экспрессия антигенов CD27 и CD81 достаточно отчетливая. Обязательным к включению в панель детекции МОБ ПКМ является маркер CD56, но необходимо учитывать, что, как и в случае с CD28, часть нормальных плазмочитов могут экспрессировать данные антигены [45–47].

Использование 4–5-параметрового анализа на основании оценки в пределах целевой популяции CD38⁺⁺CD138⁺CD45^{-/+}-клеток с одновременной оцен-

кой антигенов CD19 и CD56 признано достаточным для выявления МОБ у 90 % больных ПКМ, при этом чувствительность метода составляет 10^{-4} [14].

Добавление к панели антигенов, перечисленных в табл. 1, и одновременное использование 6 параметров позволяют достаточно уверенно различать опухолевые и нормальные плазматические клетки в 95 % случаев ПКМ.

Наиболее интересными из них представляются антигены CD27 и CD81, демонстрирующие устойчивую яркую экспрессию на нормальных плазматических клетках, а также CD28, экспрессия которого нетипична для нормальных плазматических клеток.

Антиген CD27 достаточно широко представлен на лимфоцитах, в пуле В-клеток его экспрессия характеризует клетки герминальных центров, В-клетки памяти и плазматические клетки [48, 49].

Костимуляторный рецептор Т-клеток, молекула CD28, играет значительную роль в регуляции иммунитета. Гиперэкспрессия костимуляторной молекулы CD28 на клетках миеломы является чрезвычайно неблагоприятным фактором прогноза, способствуя длительному выживанию CD28⁺⁺-плазматических клеток в стромальных нишах КМ. Эти данные позволяют

Таблица 1. Антигенный профиль нормальных и опухолевых плазмочитов (адаптировано из [14])

Table 1. Antigenic profile of normal and tumor plasmocytes (adapted from [14])

АГ AG	Нормальный профиль экспрессии (процент АГ ⁺ нормальных плазматических клеток) Normal expression profile (percentage of AG ⁺ normal plasma cells)	Аберрантный профиль Aberrant profile	Процент случаев плазмочелочной миеломы с данной абберацией The proportion of plasma cell myeloma cases with this aberration	Необходимость для диагностики и мониторинга The need for diagnosis and monitoring
CD19	АГ ⁺ (>70) AG ⁺ (>70)	Отрицательный Negative	95	Необходимо Necessary
CD56	АГ ⁻ (<15) AG ⁻ (<15)	АГ ⁺⁺ AG ⁺⁺	75	Необходимо Necessary
CD117	АГ ⁻ (0) AG ⁻ (0)	Положительный Positive	30	Рекомендовано Recommended
CD20	АГ ⁻ (0) AG ⁻ (0)	Положительный Positive	—	Рекомендовано Recommended
CD28	АГ ⁻ /слабоположительная (<15) AG ⁻ /weakly positive (<15)	АГ ⁺⁺ AG ⁺⁺	15–45	Рекомендовано Recommended
CD27	АГ ⁺⁺ (100) AG ⁺⁺ (100)	Слабоположительный или отрицательный Weakly positive or negative	40–50	Рекомендовано Recommended
CD81	АГ ⁺ (100) AG ⁺ (100)	Слабоположительный или отрицательный Weakly positive or negative	Нет данных No data	Может быть использовано Can be used
CD200	Слабая экспрессия Weak expression	АГ ⁺⁺ AG ⁺⁺	Нет данных No data	Может быть использовано Can be used

Примечание. АГ – антиген.

Note. AG – antigen.

рассматривать CD28 не только как aberrantный маркер плазматических клеток, но и как прогностический маркер, выявляющий наиболее длительно живущую, резистентную к терапии популяцию плазматических клеток [13, 50–54].

В контексте стандартизации подходов в ПЦ-диагностике, в том числе в выявлении плазматических клеток, наиболее значимым шагом является внедрение в клиническую практику панелей и методов анализа, предложенных консорциумом EuroFlow [55].

На 1-м этапе в рамках данного подхода для диагностики опухолей плазмочитарной дифференцировки была предложена панель из 2 проб (табл. 2).

Данный подход учитывал практически все необходимые маркеры для аккуратного и точного выявления и описания плазматических клеток при первичной диагностике. Однако для 100 % выявления клеток МОБ ПКМ на этапе регенерации КМ после высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток этого оказалось недостаточно.

Тогда для повышения эффективности разграничения нормальных, регенерирующих и клональных плазматических клеток панель была специально адаптирована под данные цели (табл. 3). При этом из протокола исключены антигены CD28, β 2-микроглобулин ввиду их меньшей роли в разграничении регенерирующих и клональных плазматических клеток (большая значимость в отношении прогноза при первичной диагностике). Результаты проспективного валидированного исследования 2 центров показали надежность и клиническую значимость предложенного метода [56].

Данный подход в настоящее время может считаться единственным стандартизованным методом выявления опухолевых плазматических клеток.

Исследования в отношении aberrantного иммунофенотипа плазматических клеток продолжаются. Предполагалось, что полезным в отношении выявления клеток МОБ ПКМ может оказаться антиген CD200, наиболее часто используемый в ПЦ для подтверждения диагноза В-клеточного хронического лимфолейкоза. Более чем в 70 % случаев ПКМ выявляются aberrantные CD200^{+/+}-плазматические клетки, значимые в отношении прогноза заболевания. Кроме этого, идет дискуссия о том, насколько необходима оценка клональности плазматических клеток при детекции МОБ на основании выявления в цитоплазме легких цепей иммуноглобулинов. С учетом этого производителем моноклональных антител предложен к использованию частично стандартизованный при выявлении плазмоклеточных опухолей и оценке МОБ при ПКМ 8-параметровый протокол CD38/CD45/CD81/CD27/CD19/CD200/CD138/CD56. Однако дальнейшие исследования не продемонстрировали повышения эффективности в выявлении клеток МОБ при ПКМ при добавлении к панели антигена CD200 [57].

Введение в практику ПЦ более высокого разрешения позволило к данному моменту апробировать консорциуму EuroFlow протоколы, использующие более 8 параметров, например 10-цветный протокол, предлагающий к оценке следующую комбинацию антигенов: CD138/CD27/CD117/CD38/CD56/CD45/CD19/CyIgk/CyIg/CD81. Использование 10-цветной ПЦ несомненно повысило чувствительность методики и обеспечило возможность одномоментного анализа большинства важных для выявления МОБ маркеров ПКМ.

Важно, что использование таких многопараметровых подходов позволяет оценить количество клеток

Таблица 2. Восьмипараметровая панель консорциума EuroFlow для диагностики плазмоклеточных опухолей

Table 2. EuroFlow consortium eight-parameter panel for the diagnosis of plasma cell tumors

Проба/флуорохром Sample/fluorochrome	PB	PO	FITC	PE	PerCP-cy5.5	PeCy7	APC	APC-H7
1	CD45	CD138	CD38	CD28	CD27	CD19	CD117	CD81
2	CD45	CD138	CD38	CD56	β 2-m	CD19	cyIgk	cyIgL

Таблица 3. Восьмипараметровая панель консорциума EuroFlow для оценки минимальной остаточной болезни при плазмоклеточной миеломе

Table 3. EuroFlow consortium eight-parameter panel for minimal residual disease detection in plasma cell myeloma

Проба/флуорохром Sample/fluorochrome	BV-421	BV-510	FITC	PE	PerCP-cy5.5	PeCy7	APC	APC-C750
1	CD138	CD27	CD38	CD56	CD45	CD19	CD117	CD81
2	CD138	CD27	CD38	CD56	CD45	CD19	cyIgk	cyIgL

МОБ при отсутствии данных по первичному образцу (в отличие от методов полимеразной цепной реакции и секвенирования нового поколения (NGS)) и может быть выполнено на любом этапе лечения больного.

Заключение

При составлении ПЦ-панелей для диагностики клеток МОБ при ПКМ необходимо руководствоваться основными принципами выявления остаточных опухолевых плазматических клеток. Наиболее информативным для выявления МОБ считается КМ. На 1-м этапе анализа необходимо использование как минимум 5 начальных параметров выявления анализируемой клеточной популяции: CD38, CD138, CD45, прямое и боковое светорассеяние в одной и той же аликвоте. Такой принцип позволяет наиболее точно идентифицировать плазматические клетки. Второй этап — анализ экспрессии потенциально aberrантных фенотипических маркеров с детальной оценкой не просто факта их выявления и процента антигенположительных aberrантных плазматических клеток, а детализации интенсивности экспрессии по сравнению с иммунофенотипом неопухолевых плазматических клеток

(полученным с использованием того же инструмента и параметров). В качестве минимального предела обнаружения рекомендован уровень 0,001 %, соответственно количество анализируемых клеток должно составлять $3-5 \times 10^6$ миелокариоцитов. Клинически значимым порогом позитивности является 0,01 % плазматических клеток с aberrантным иммунофенотипом (клетки МОБ) в пределах миелокариоцитов. Минимально допустима оценка 2 маркеров aberrантности CD19 и CD56. Наиболее оптимальна дополнительная оценка антигенов CD117, CD27 и CD81.

Таким образом, идеальная проба для разграничения нормальных плазматических клеток и опухолевых плазмочитов и, соответственно, для оценки количества клеток МОБ представляет собой комбинацию из 8 антигенов, что диктует необходимость использования в клинической практике не менее 8-параметровой ПЦ. При описании результатов исследования количественно следует указывать процентное содержание всех плазматических клеток КМ, процентное содержание как нормальных, так и опухолевых плазматических клеток от общего количества всех плазматических клеток КМ и от общего числа миелокариоцитов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dworzak M.J., Froshl G., Printz D.T. et al. Prognostic significance and modalities of flow cytometric minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;99(6):1952–8. DOI: 10.1182/blood.v99.6.1952.
2. Borowitz M.J., Devidas M., Hunger S.P. et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2008;111(12):5477–85. DOI: 10.1182/blood-2008-01-132837.
3. Basso G., Veltroni M., Valsecchi M.G. et al. Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow. *J Clin Oncol* 2009;27(31):5168–74. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.8934.
4. Coustan-Smith E., Ribeiro R.C., Stow P. et al. A simplified flow cytometric assay identifies children with acute lymphoblastic leukemia who have a superior clinical outcome. *Blood* 2006;108(1):97–102. DOI: 10.1182/blood-2006-01-0066.
5. Гривцова Л.Ю., Попа А.В., Серебрякова И.Н. и др. К дальнейшей стандартизации определения остаточных бластных клеток в костном мозге детей с В-линейными острыми лимфобластными лейкозами на 15-й день индукционной терапии. *Иммунология гемопоеза* 2011;8(1):35–54. [Grivtsova L.Y., Popa A.V., Serebryakova I.N. et al. to further standardize the determination of residual blast cells in the bone marrow of children with B-linear acute lymphoblastic leukemia on the 15th day of induction therapy. *Immunologiya gemopoeza = Hematopoiesis Immunology* 2011;8(1):35–54. (In Russ.)].
6. Безнос О.А., Гривцова Л.Ю., Попа А.В. и др. Определение минимальной остаточной болезни при В-линейных острых лимфобластных лейкозах с использованием подходов EuroFlow. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2017;10(2):158–68. [Beznos O.A., Grivtsova L.Yu., Popa A.V. et al. Determination of minimal residual disease in B-linear acute lymphoblastic leukemia using EuroFlow approaches. *Klinicheskaya onkogematoloiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2017;10(2):158–68. (In Russ.)].
7. Чернышева О.А., Гривцова Л.Ю., Серебрякова И.Н. и др. Диагностика острых лимфобластных лейкозов из Т-линейных предшественников и подходы к мониторингу минимальной остаточной болезни. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2019;12(1):79–85. [Chernysheva O.A., Grivtsova L.Yu., Serebryakova I.N. et al. Diagnosis of acute lymphoblastic leukemia from T-linear progenitors and approaches to monitoring minimal residual disease. *Klinicheskaya onkogematoloiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2019;12(1):79–85. (In Russ.)].
8. Тупицына Д.Н., Купрышина Н.А., Гривцова Л.Ю. Критерии минимальной остаточной болезни В-клеточного хронического лимфолейкоза в диагностике индолентных лимфом. *Вестник гематологии* 2011;7(1):52. [Tupitsyna D.N., Kupryshina N.A., Grivtsova L.Yu. Criteria for minimal residual disease of B-cell chronic lymphocytic leukemia in the diagnosis of indolent lymphomas. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2011;7(1):52. (In Russ.)].
9. Rawstron A.C., Villmor N., Ritgen M. et al. International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2007;21(5):956–64. DOI: 10.1038/sj.leu.2404584.
10. Купрышина Н.А., Тупицын Н.Н. Проточная цитометрия в онкогематологии. Часть II. Основы и нововведения в диагностике хронического лимфолейкоза.

- за. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2012;5(4):349–54. [Kupryshina N.A., Tupitsyn N.N. Flow cytometry in oncohematology. Part II. Fundamentals and innovations in the diagnosis of chronic lymphocytic leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2012;5(4):349–54. (In Russ.)].
11. Rawstron A.C., Davies F.E., Das Gupta R. et al. Flow cytometric disease monitoring in multiple myeloma: The relationship between normal and neoplastic plasma cells predicts outcome after transplantation. *Blood* 2002;100(9):3095–100. DOI: 10.1182/blood-2001-12-0297.
 12. San Miguel J.F., Almeida J., Mateo G. et al. Immunophenotypic evaluation of the plasma cell compartment in multiple myeloma: a tool for comparing the efficacy of different treatment strategies and predicting outcome. *Blood* 2002;99(5):1853–6. DOI: 10.1182/blood.v99.5.1853.
 13. Mateo G., Montalban M.A., Vidriales M.B. et al. Prognostic value of immunophenotyping in multiple myeloma: a study by the PETHEMA/GEM cooperative study groups on patients uniformly treated with high-dose therapy. *J Clin Oncol* 2008;26(16):2737–44. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4120.
 14. Rawstron A.C., Orfao A., Beksac M. et al. Report of the European myeloma network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica* 2008;93(3):431–8. DOI: 10.3324/haematol.11080.
 15. Paiva B., Almeida J., Perez-Andres M. et al. Utility of flow cytometry immunophenotyping in multiple myeloma and other clonal plasma cell-related disorders. *Cytometry B Clin Cytom* 2010;78(4):239–52. DOI: 10.1002/cyto.b.20512.
 16. Paiva B., van Dongen J.J., Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood* 2015;125:3059–68. DOI: 10.1182/blood-2014-11-568907.
 17. Flores-Montero J., de Tute R., Paiva B. et al. Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma cells: toward antibody panel specifications for MRD detection in multiple myeloma. *Cytometry B Clin Cytom* 2015;90(1):61–72. DOI: 10.1002/cyto.b.21265.
 18. Гальцева И.В., Менделеева Л.П., Давыдова Ю.О. и др. Исследование минимальной остаточной болезни методом многоцветной проточной цитофлуориметрии у больных множественной миеломой после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. *Онкогематология* 2017;12(2):62–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-62-69. [Galtseva I.V., Mendeleev L.P., Davydova Yu.O. et al. Investigation of minimal residual disease using multicolor flow cytofluorimetry in patients with multiple myeloma after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Onkogematologiya* = Oncohematology 2017;12(2):62–9. (In Russ.)].
 19. Pedreira C.E., Costa E.S., Lecrevisse Q. et al. Overview of clinical flow cytometry data analysis: recent advances and future challenges. *Trends Biotechnol* 2013;31(7):415–25. DOI: 10.1016/j.tibtech.2013.04.008.
 20. Rawstron A.C., Child J.A., de Tute R.M. et al. Minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry in multiple myeloma: impact on outcome in the Medical Research Council Myeloma IX Study. *J Clin Oncol* 2013;31(34):2540–7. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.2119.
 21. Mathis S., Chapuis N., Borgeot J. et al. Comparison of cross-platform flow cytometry minimal residual disease evaluation in multiple myeloma using a common antibody combination and analysis strategy. *Cytometry B Clin Cytom* 2015;88(2):101–9. DOI: 10.1002/cyto.b.21200.
 22. Flanders A., Stetler-Stevenson M., Landgren O. Minimal residual disease testing in multiple myeloma by flow cytometry: major heterogeneity. *Blood* 2013;122(6):1088–9. DOI: 10.1182/blood-2013-05-506170.
 23. Loken M.R., Chu S.C., Fritsche W. et al. Normalization of bone marrow aspirates for hemodilution in flow cytometric analyses. *Cytometry B Clin Cytom* 2009;76(1):27–36. DOI: 10.1002/cyto.b.20429.
 24. Гривцова Л.Ю., Тупицын Н.Н. Иммунологическая оценка гемодилуции костного мозга при лабораторных исследованиях (на основании теста М. Локен). *Медицинский алфавит* 2015;4(18):67–70. [Gritsova L.Yu., Tupitsyn N.N. Immunological evaluation of bone marrow hemodilution in laboratory studies (based on the test M. Loken). *Meditsinskiy alfavit* = Medical Alphabet 2015;4(18):67–70. (In Russ.)].
 25. Anderson K.C., Bates M.P., Slaughenhaupt B.L. et al. Expression of human B cell-associated antigens on leukemias and lymphomas: a model of human B cell differentiation. *Blood* 1984;63(6):1424–33.
 26. San Miguel J.F., Caballero M.D., Gonzalez M. et al. Immunological phenotype of neoplasms involving the B cell in the last step of differentiation. *Br J Haematol* 1986;62:75–83.
 27. Deaglio S., Mehta K., Malavasi F. Human CD38: a(r)evolutionary story of enzymes and receptors. *Leuk Res* 2001;25(1):1–12. DOI: 10.1016/s0145-2126(00)00093-x.
 28. Campana D., Suzuki T., Todisco E. et al. CD38 in hematopoiesis. *Chem Immunol* 2000;75:169–88. DOI: 10.1159/000058768.
 29. Braylan R.C. Impact of flow cytometry on the diagnosis and characterization of lymphomas, chronic lymphoproliferative disorders and plasma cell neoplasias. *Cytometry A* 2004;58:57–61. DOI: 10.1002/cyto.a.10101.
 30. Krejcik J., Casneuf T., Nijhof I.S. et al. Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. *Blood* 2016;128(3):384–94. DOI: 10.1182/blood-2015-12-687749.
 31. Crowell P.D., Goldstein A.S. Functional evidence that progenitor cells near sites of inflammation are precursors for aggressive prostate cancer. *Mol Cell Oncol* 2017;4(2):e1279723. DOI: 10.1080/23723556.2017.1279723.
 32. Kotlikoff M.I., Kannan M.S., Solway J. et al. Methodologic advancements in the study of airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(suppl 2):S18–31. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.04.040.
 33. Horenstein A.L., Sizzano F., Lusso R. et al. CD38 and CD157 ectoenzymes mark cell subsets in the human corneal limbus. *Mol Med* 2009;15(3–4):76–84. DOI: 10.2119/molmed.2008.00108.
 34. Quijano S., Lopez A., Rasillo A. et al. Association between the proliferative rate of neoplastic B cells, their maturation stage, and underlying cytogenetic abnormalities in B-cell chronic lymphoproliferative disorders: Analysis of a series of 432 patients. *Blood* 2008;111(10):5130–41. DOI: 10.1002/cyto.b.20547.
 35. Perez-Andres M., Paiva B., Nieto W.G. et al. Human peripheral blood B-cell compartments: a crossroad in B-cell traffic. *Cytometry B Clin Cytom* 2010;78(1):47–60. DOI: 10.1002/cyto.b.20547.
 36. Terstappen L.W., Johnsen S., Segers-Nolten I.M., Loken M.R. Identification and characterization of plasma cells in normal human bone marrow by high-resolution flow cytometry. *Blood* 1990;76(9):1739–47.
 37. Orfao A., Garcia-Sanz R., Lopez-Berges M.C. et al. A new method for the analysis of plasma cell DNA content in multiple myeloma samples using a CD38/propidium iodide double staining technique. *Cytometry* 1994;17(4):332–9 DOI: 10.1002/cyto.990170409.
 38. Wijdenes J., Vooijs W.C., Clement C. et al. A plasmacyte selective monoclonal antibody (B-B4) recognizes syndecan-1. *Br J Haematol* 1996;94(2):318–23. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1811.x.

39. Jourdan M., Ferlin M., Legouffe E. et al. The myeloma cell antigen syndecan-1 is lost by apoptotic myeloma cells. *Br J Haematol* 1998;100(4):637–46. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1998.00623.x.
40. San Antonio J.D., Karnovsky M.J., Gay S. et al. Interactions of syndecan-1 and heparin with human collagens. *Glycobiology* 1994;4(3):327–32. DOI: 10.1093/glycob/4.3.327.
41. Yang Y., Borset M., Langford J.K. et al. Heparan sulfate regulates targeting of syndecan-1 to a functional domain on the cell surface. *J Biol Chem* 2003;278(15):12888–93. DOI: 10.1074/jbc.M209440200.
42. Reid S., Yang S., Brown R. et al. Characterization and relevance of CD138 negative plasma cells in plasma cell myeloma. *Int J Lab Hematol* 2010;32(6 Pt 1):190–6. DOI: 10.1111/j.1751-553X.2010.01222.x.
43. Wu D., Guo X., Su J. et al. CD138-negative myeloma cells regulate mechanical properties of bone marrow stromal cells through SDF-1/CXCR4/AKT signaling pathway. *Biochimica et Biophysica Acta* 2015;1853(2):338–47. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2014.11.019.
44. Костюкова М.Н. Значение рецептора ИЛ-6 на опухолевых клетках множественной миеломы. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2014. 145 с. [Kostyukova M.N. The value of the IL-6 receptor on tumor cells of multiple myeloma. Thesis ...of candidate of biological sciences. Moscow, 2014. 145 p. (In Russ.)].
45. Cannizzo E., Bellio E., Sohani A.R. et al. Multiparameter immunophenotyping by flow cytometry in multiple myeloma; the diagnostic utility of defining ranges of normal antigenic expression in comparison to histology. *Cytometry B Clin Cytom* 2010;78(4):231–8. DOI: 10.1002/cyto.b.20517.
46. Liu D., Lin P., Hu Y. et al. Immunophenotypic heterogeneity of normal plasma cells: comparison with minimal residual plasma cell myeloma. *J Clin Pathol* 2012;65(9):823–9. DOI: 10.1136/jclinpath-2012-200881.
47. Tembhare P.R., Yuan C.M., Venzon D. et al. Flow cytometric differentiation of abnormal and normal plasma cells in the bone marrow in patients with multiple myeloma and its precursor diseases. *Leuk Res* 2014;38(3):371–6. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.12.007.
48. Jung J., Choe J., Li L. et al. Regulation of CD27 expression in the course of germinal center B cell differentiation: the pivotal role of IL-10. *Eur J Immunol* 2000;30(8):2437–43. DOI: 10.1002/1521-4141(2000)30:8<2437::AID-IMMU2437>3.0.CO;2-M.
49. Sims G.P., Ettinger R., Shirota Y. et al. Identification and characterization of circulating human transitional B cells. *Blood* 2005;105(11):4390–8. DOI: 10.1182/blood-2004-11-4284.
50. Boomer J.S., Green J.M. An enigmatic tail of CD28 signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010;2(8). DOI: 10.1101/cshperspect.a002436.
51. Nair J.R., Carlson L.M., Koorella C. et al. CD28 expressed on malignant plasma cells induces a prosurvival and immunosuppressive microenvironment. *J Immunol* 2011;187(3):1243–53. DOI: 10.4049/jimmunol.1100016.
52. Pellat-Deceunynck C., Bataille R., Robillard N. et al. Expression of CD28 and CD40 in human myeloma cells: a comparative study with normal plasma cells. *Blood* 1994;84(8):2597–603.
53. Zhang X.G., Olive D., Devos J. et al. Malignant plasma cell lines express a functional CD28 molecule. *Leukemia* 1998;12(4):610–8. DOI: 10.1038/sj.leu.240097.1.
54. Rozanski C.H., Utley A., Carlson L.M. et al. CD28 promotes plasma cell survival, sustained antibody responses, and BLIMP-1 upregulation through its distal PYAP proline motif. *J Immunol* 2015;194(10):4717–28. DOI: 10.4049/jimmunol.1402260.
55. Van Dongen J.J., Lhermitte L., Böttcher S. et al. EuroFlow Consortium (EU-FP6, LSHB-CT-2006-018708). EuroFlow antibody panels for standardized N-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia* 2012;26(9):1908–75. DOI: 10.1038/leu.2012.120.
56. Flores-Montero J., Sanoja-Flores L., Paiva B. et al. Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. *Leukemia* 2017;31(10):2094–103. DOI: 10.1038/leu.2017.29.
57. Alapat D., Coviello-Malle J., Owens R. et al. Diagnostic usefulness and prognostic impact of CD200 expression in lymphoid malignancies and plasma cell myeloma. *Am J Clin Pathol* 2012;137(1):93–100. DOI: 10.1309/AJCP59UORCYZEVQO.

Вклад авторов

Л.Ю. Привцова: разработка дизайна статьи, написание текста рукописи, редактирование статьи;
В.В. Лунин: анализ данных литературы, составление списка литературы;
А.А. Семенова: техническое редактирование;
В.Б. Ларионова: редактирование статьи;
Г.С. Тумян: анализ клинических данных.

Authors' contributions

L.Yu. Grivtsova: article design development, article writing, article editing;
V.V. Lunin: literature data analysis, compiling a list of references;
A.A. Semenova: technical editing;
V.B. Larionova: article editing;
G.S. Tumyan: clinical data analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

Л.Ю. Привцова/L.Yu. Grivtsova: <https://orcid.org/0000-0001-9103-9688>
А.А. Семенова/A.A. Semenova: <https://orcid.org/0000-0001-5910-5892>
В.Б. Ларионова/V.B. Larionova: <https://orcid.org/0000-0002-4614-606X>
Г.С. Тумян/G.S. Tumyan: <https://orcid.org/0000-0002-5771-4413>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 15.12.2019. **Принята к публикации:** 25.01.2020.
Article submitted: 15.12.2019. **Accepted for publication:** 25.01.2020.

Особенности течения иммунной тромбоцитопении у пациентки с цистаденомой яичников (клинический случай)

Н.А. Плужникова¹, В.Е. Груздев¹, Т.Е. Бялик^{1,2}, Е.А. Мустафина¹, Т.В. Давыдова¹,
П.А. Зейналова^{1,2}, З.С. Шихабова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

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

Контакты: Наталья Андреевна Плужникова PluzhnikovaN@yandex.ru

Иммунная тромбоцитопения — иммунообусловленное приобретенное заболевание, характеризующееся низким уровнем тромбоцитов в периферической крови и повышенным риском кровотечения. Данная патология заслуживает особого внимания при необходимости выполнения оперативного вмешательства, что, несомненно, требует тщательной подготовки пациента и проведения комплексного лабораторного обследования, включая тромбоэластограмму.

В данной статье приводится описание клинического случая успешного хирургического лечения пациентки с иммунной тромбоцитопенией.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, тромбоэластометрия, оперативное вмешательство

Для цитирования: Плужникова Н.А., Груздев В.Е., Бялик Т.Е. и др. Особенности течения иммунной тромбоцитопении у пациентки с цистаденомой яичников (клинический случай). Онкогематология 2020;15(1):51–8.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-51-58



Immune thrombocytopenia at the patient with a cystadenoma of the ovaries (a clinical case)

N.A. Pluzhnikova¹, V.E. Gruzdev¹, T.E. Byalik^{1,2}, E.A. Mustafina¹, T.V. Davydova¹, P.A. Zeinalova^{1,2}, Z.S. Shikhabova²

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

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

Immune thrombocytopenia is an immunosuppressed acquired disease characterized by low platelet levels in peripheral blood and an increased risk of bleeding. This pathology deserves special attention in cases of patients who are scheduled for surgery, which undoubtedly requires careful preparation of the patient for surgery and a complete laboratory analysis, including a thromboelastogram.

This article describes the clinical case of successful surgical treatment of a patient with immune thrombocytopenia.

Key words: immune thrombocytopenia, thromboelastometry, surgery

For citation: Pluzhnikova N.A., Gruzdev V.E., Byalik T.E. et al. Immune thrombocytopenia at the patient with an oncopathology (a clinical case). Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(1):51–8. (In Russ.).

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) — иммуноопосредованное расстройство, характеризующееся низким количеством тромбоцитов ($<100 \times 10^9/\text{л}$) и клинически проявляющееся гипокоагуляцией (кровоточивость кожи, слизистых оболочек и т.д.) [1].

Заболеваемость у взрослых составляет 1,6–3,9 случая на 100 тыс. населения в год и чаще наблюдается у женщин [2].

Патофизиологические механизмы

Патогенез ИТП до конца не ясен, и механизмы развития этого процесса носят многофакторный ха-

рактер. Известно, что тромбоцитопения может быть результатом продукции аутореактивных антител, вызывающих адгезию тромбоцитов, нарушения мегакариопоэза, опосредованного Т-клетками разрушения тромбоцитов (рис. 1). Также имеются данные о роли рецепторов Эшвелла–Моррелла гепатоцитов, участвующих в клиренсе тромбоцитов и гиперэкспрессии проапоптотического белка Bcl-xL. У каждого пациента эти механизмы играют разную роль.

Специфичные к тромбоцитам антитела, которые нацелены на наиболее распространенные гликопротеины на поверхности тромбоцитов, — GPIIb/IIIa

(кальцийзависимый гетеродимерный мембранный рецептор фибриногена) и GP1b/IX/V — имеют 60–70 % пациентов. Продолжительность циркуляции тромбоцитов в условиях наличия антител резко сокращается до нескольких часов, поскольку их быстро фагоцитируют макрофаги в ретикулоэндотелиальной системе. Современные данные свидетельствуют о том, что аутоантитела могут препятствовать и производству тромбоцитов [3, 4]. У пациентов, у которых не определяются антитромбоцитарные антитела, могут обнаруживаться аномальные Т-клетки, которые приводят к разрушению тромбоцитов. В некоторых случаях у пациентов с ИТП были обнаружены цитотоксические CD8⁺-Т-клетки, которые способны непосредственно лизировать тромбоциты и накапливаться в костном мозге, потенциально нарушая продукцию тромбоцитов [5, 6]. Другие данные свидетельствуют об изменениях мегакариоцитопоэза при ИТП с нарушением роста и дифференцировки мегакариоцитов и аномальным апоптозом тромбоцитов в периферической крови [7].

Классификация

Различают первичную (идиопатическую) и вторичную (симптоматическую) формы ИТП.

Первичная ИТП — аутоиммунное заболевание, характеризующееся изолированной тромбоцитопенией (количество тромбоцитов в периферической крови менее $100 \times 10^9/\text{л}$) при отсутствии других причин или нарушений, которые могут быть связаны с тромбоцитопенией.

Термин «вторичная ИТП» был предложен для широкого охвата всех форм иммуноопосредованных

тромбоцитопений, за исключением первичной ИТП. Вторичные формы включают тромбоцитопении, которые обусловлены основным заболеванием (например, системной красной волчанкой), инфекцией (вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), *Helicobacter pylori* и т.д.) или воздействием лекарств. Также ИТП классифицируется по длительности течения заболевания: впервые диагностированная (до 3 мес), персистирующая (3–12 мес) и хроническая (более 12 мес). Это разделение ИТП, предложенное Международной рабочей группой (IWG), не было формально валидизировано и не рекомендуется для использования и выбора тактики лечения [8, 9].

Диагностика иммунной тромбоцитопении

Диагностика ИТП сложна и очень часто основывается на исключении ряда причин (вирусной этиологии, приема лекарственных препаратов, трансфузии компонентов крови и т.д.).

Предполагаемый диагноз ИТП ставится, когда анамнез, физикальное обследование, полный анализ крови и исследование мазка периферической крови не позволяют предположить другие этиологические причины тромбоцитопении. Не существует «золотого диагностического стандарта», лабораторного теста, посредством которого можно достоверно установить диагноз. Ответ на ИТП-специфическую терапию, например внутривенное введение иммуноглобулина G или анти-D, поддерживает диагноз, но не исключает вторичной ИТП. Повышенное количество анти-тромбоцитарных антител определяется у 70 % пациентов с ИТП и может служить подтверждением диагноза, но их отсутствие не исключает наличие этой

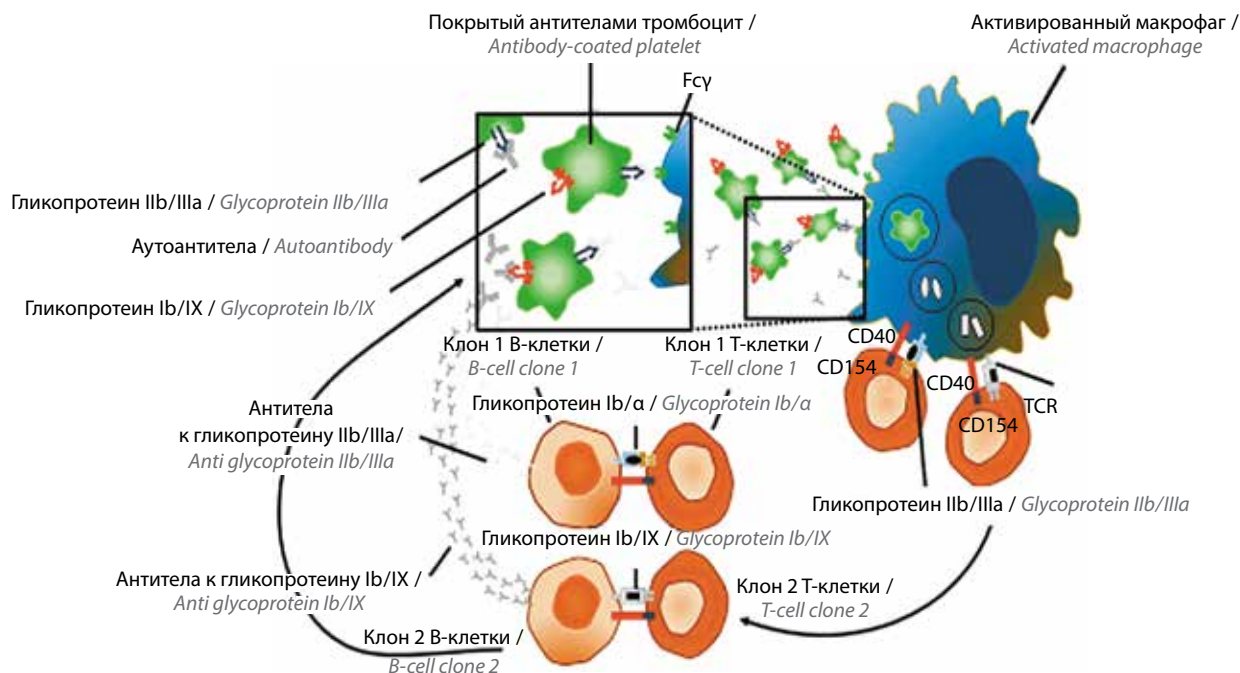


Рис. 1. Механизмы развития иммунной тромбоцитопении

Fig. 1. The mechanisms of immune thrombocytopenia development

патологии [10–12]. В рекомендациях IWG и ASH (Американское общество гематологов) также отмечается, что исследования антитромбоцитарных, антифосфолипидных, антинуклеарных антител, определение уровня тромбопоэтина не могут быть предложены в качестве рутинных диагностических тестов ввиду отсутствия достаточной доказательной базы их валидности. Исследование костного мозга необходимо в случаях дифференциальной диагностики ИТП с другими заболеваниями, сопровождающимися тромбоцитопенией и при наличии симптомов, не типичных для ИТП (лихорадка или боль в костях (суставах), наличие в семейном анамнезе низкого уровня тромбоцитов или легких кровоизлияний, факторы риска ВИЧ-инфекции, морфологические аномалии скелета или мягких тканей, непетехиальная сыпь, лимфаденопатия или аномальный уровень гемоглобина и т.д.) [13].

Клинические проявления иммунной тромбоцитопении

Клинические признаки ИТП очень гетерогенны, однако данное заболевание может протекать и с бессимптомной тромбоцитопенией.

Кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки чаще носят петехиальный характер, реже встречаются экхимозы. Основной клинической проблемой ИТП является повышенный риск развития висцеральных кровотечений или внутричерепных кровоизлияний. Серьезные кровотечения из желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной, дыхательной систем и кровоизлияние в головной мозг возникают примерно у 1–1,5 % пациентов с ИТП, в некоторых работах сообщается о развитии висцеральных кровотечений у 4,9 % больных. Выделяют следующие факторы риска развития кровотечений и кровоизлияний: предшествующий эпизод внутричерепного кровоизлияния, пороки развития краниальных сосудов, черепно-мозговая травма в анамнезе, прием антикоагулянтных препаратов, отсутствие эффекта от терапии стероидами. Такие факторы, как пол, возраст, низкое количество тромбоцитов ($<30 \times 10^9/\text{л}$), как возможные предикторы развития висцеральных кровотечений статистически достоверного подтверждения не получили. Наличие петехиальных кровоизлияний на коже и слизистых оболочках, наоборот, коррелировало со сниженным риском развития кровотечений, что, возможно, связано с более ранней диагностикой и лечением [3, 11, 14–16].

Иммунная тромбоцитопения заслуживает внимания в случаях, когда пациентам планируется оперативное вмешательство и требуется более взвешенный и планируемый подход к тактике периоперационного ведения в целях предотвращения кровотечения. Ключевые лабораторные показатели, которые должны быть скорректированы перед плановым хирургическим вмешательством, — количество тромбоцитов не менее $100 \times 10^9/\text{л}$, протромбиновое время не более 15 с, международное нормализованное отношение $<1,5$,

активированное частичное тромбопластиновое время не более 35 с; критическим показателем фибриногена в плазме крови на дооперационном этапе является 2 г/л [17].

Представляем описание клинического случая успешного хирургического лечения пациентки с цистоденомой яичников на фоне ИТП.

Клинический случай

Пациентка П., 35 лет, поступила в отделение комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина с жалобами на периодические боли в нижних отделах живота. В результате обследования в ноябре 2018 г. выявлены двусторонние кистозные образования яичников до 9 см в диаметре, уровень СА-125 — 79,10 Ед/мл (21.12.2018). Показано хирургическое вмешательство в объеме лапароскопической резекции обоих яичников со срочным гистологическим исследованием.

Сопутствующая патология: ИТП. На догоспитальном этапе показатели периферической крови следующие (общий анализ крови (ОАК) от 15.01.2019): уровень гемоглобина 124 г/л , уровень эритроцитов $4,8 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрит $0,4 \text{ л/л}$, средний объем эритроцитов $91,5 \text{ фл}$, среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците $25,8 \text{ пг}$, средняя концентрация гемоглобина в эритроците 282 г/л , ширина распределения эритроцитов (стандартное отклонение) $59,9 \text{ фл}$, ширина распределения эритроцитов (коэффициент вариации) $18,2 \%$, процентное содержание эритроцитов $<60 \text{ фл}$ $3,6 \%$ от их количества (RBC), процентное содержание эритроцитов $>120 \text{ фл}$ $6,1 \%$ от RBC, уровень тромбоцитов $35 \times 10^9/\text{л}$, уровень лейкоцитов $10,4 \times 10^9/\text{л}$.

В возрасте 3 лет у пациентки стали появляться множественные гематомы от незначительных воздействий. По результатам анализа крови была выявлена глубокая тромбоцитопения и установлен диагноз идиопатической тромбоцитопении.

Длительно проводилась гормональная терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг с частичным ответом в виде купирования геморрагического синдрома. В периферической крови сохранялась тромбоцитопения на уровне $30 \times 10^9/\text{л}$. В связи с выраженными меноррагиями проводилась заместительная трансфузионная терапия свежезамороженной плазмой, тромбоцитарной массой и эритроцитарной массой. От спленэктомии родственники пациентки отказались. В дальнейшем до 28 лет пациентка курсами принимала преднизолон в небольших дозах (точные доза и режим приема неизвестны; со слов больной, $20\text{—}30 \text{ мг}$ 2–3 нед в месяц). Последние 7 лет гормональную терапию глюкокортикостероидами больная не получала, проводилась только сосудодукрепляющая терапия; уровень тромбоцитов составлял $50\text{—}60 \times 10^9/\text{л}$, проявлений геморрагического синдрома не наблюдали.

При поступлении общее состояние больной удовлетворительное. Рост 167 см , масса тела 96 кг , индекс массы тела 34 кг/м^2 (ожирение I степени). Клинических

Схема лечения тромбоцитопении, динамика уровня тромбоцитов в дооперационном периоде

Thrombocytopenia treatment scheme and dynamics of platelets level in the preoperative period

Дата проведения общего анализа крови Date of Complete Blood Count	Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ Platelet count, $\times 10^9/\text{L}$	Проводимая терапия на дооперационном этапе Treatment during preoperative period
14.02.2019	8	—
15.02.2019	5	15.02.2019 Пульс-терапия (преднизолон) в дозе 500 мг в/в капельно, пантопразол в дозе 40 мг в/в струйно 16.02.2019 Пантопразол в дозе 40 мг в/в струйно 15.02.2019 Pulse therapy (prednisone) at a dose of 500 mg i.v., pantoprazole at a dose of 40 mg i.v. bolus 16.02.2019 Pantoprazole at a dose of 40 mg i.v. bolus
17.02.2019	179	17.02.2019 Пульс-терапия (преднизолон) в дозе 500 мг в/в капельно, пантопразол в дозе 40 мг в/в струйно 17.02.2019 Pulse therapy (prednisone) at a dose of 500 mg i.v., pantoprazole at a dose of 40 mg i.v. bolus
18.02.2019	52	18.02.2019 Пульс-терапия (преднизолон) в дозе 500 мг в/в капельно, пантопразол в дозе 40 мг в/в струйно 18.02.2019 Pulse therapy (prednisone) at a dose of 500 mg i.v., pantoprazole at a dose of 40 mg i.v. bolus
19.02.2019	83	19.02.2019 Пульс-терапия (преднизолон) в дозе 500 мг в/в капельно, нольпаза в дозе 40 мг в/в струйно 19.02.2019 Pulse therapy (prednisone) at a dose of 500 mg i.v., pantoprazole at a dose of 40 mg i.v. bolus
20.02.2019 (7:00)	120	20.02.2019 Пульс-терапия (преднизолон) в дозе 500 мг в/в капельно, нольпаза в дозе 40 мг в/в струйно
20.02.2019 (14:00)	157	20.02.2019 Пульс-терапия (преднизолон) в дозе 500 мг в/в капельно, нольпаза в дозе 40 мг в/в струйно 20.02.2019 Pulse therapy (prednisone) at a dose of 500 mg i.v., pantoprazole at a dose of 40 mg i.v. bolus

Примечание. в/в — внутривенно.

Note. i.v. — intravenously.

признаков повышенной кровоточивости не отмечает, кроме продолжительных и обильных менструаций.

Лабораторные данные (ОАК от 14.02.2019): тромбоцитопения $8,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцит $0,01\%$, средний объем тромбоцита $11,9\text{ фл}$, ширина распределения тромбоцита по объему $31,50\%$, уровень лейкоцитов $9,0 \times 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина 115 г/л . Дополнительное обследование (пункция костного мозга, определение антитромбоцитарных антител, рецепторов гликокаликсина, ревмопробы, скрининг на вирусы, иммунохимический анализ) не проводилось в связи с длительностью и ясностью диагноза.

По согласованию с гематологами НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина пациентке была назначена схема предоперационной лекарственной подготовки (см. таблицу).

После проведенного лечения остальные показатели ОАК находились в пределах нормы, биохимический профиль соответствовал нормальным значениям, в коагулограмме отмечалось увеличение уровня фибриногена ($5,73\text{ г/л}$) и протромбинового времени ($16,2\text{ с}$), международное нормализованное отношение $1,18$. Общий анализ мочи без патологических отклонений.

В день операции также выполнено внутривенное введение преднизолона в дозе 500 мг струйно.

Пациентке под эндотрахеальным наркозом 21.02.2019 была проведена лапароскопическая двусто-

ронная резекция яичников, удаление параовариальной кисты справа. При срочном гистологическом исследовании данных о наличии опухолевого процесса в удаленных тканях не получено, в связи с чем объем хирургического вмешательства ограничен на достигнутом.

Длительность операции составила $1\text{ ч } 50\text{ мин}$. Кровопотеря незначительная, диурез составил 600 мл .

После начала операции уровень тромбоцитов составил $184 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина — 107 г/л , лейкоцитов — $10,4 \times 10^9/\text{л}$.

Периоперационно для качественной интегративной оценки гемокоагуляционного статуса использовали тромбоэластометрию (ROTEM). Данный метод позволяет с помощью графического изображения оценить изменения вязкости и упруго-эластических свойств крови в процессе образования фибринового сгустка, тем самым отображая кинетику всех стадий формирования тромба, его стабильность и плотность [18].

В качестве измеряемых параметров выступают:

- clotting time (СТ, время коагуляции) — общая активность коагуляционной системы;
- clot formation time (CFT, время образования сгустка) и угол α (начальная скорость образования сгустка) — оценка функции тромбоцитов, действия фактора XIII, полимеризации фибрина, активности гепарина;

- *amplitude (A10)* — амплитуда через определенное время x после CFT (например, A10 после 10 мин);
- *maximum clot firmness (MCF, максимальная плотность сгустка)* — качество сгустка, оценка его механических свойств;
- *clot lysis (LI, время наступления фибринолиза)* — оценка фибринолитической активности.

В качестве скрининговых тестов для ROTEM мы применяли EXTEM-тест для оценки внешнего пути коагуляции и INTEM для оценки внутреннего пути свертывания крови [11].

Дополнительно также проведен FIBTEM-тест. FIBTEM устраняет влияние тромбоцитов на тромбообразование и позволяет обнаруживать дефицит фибриногена или качественные нарушения полимеризации фибрина.

При анализе параметров тромбоэластограммы была выявлена недостаточность плазменных факторов, участвующих во внешнем пути свертывания (VII, X, V, II, I), о чем свидетельствовало увеличенное значение CT в EXTEM-тесте — 135 с ($N = 38–79$ с) (рис. 2). Недостаточности плазменных факторов, участвующих во внутреннем пути свертывания (XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I), и возможного действия антикоагулянтов не выявлено, так как значение CT в INTEM-тесте находилось в пределах референтных диапазонов — 181 с ($N = 100–240$ с), активированное частичное тромбопластиновое время 27,5 с ($N = 26,4–37,5$ с) (рис. 3).

Комплексная оценка функциональной активности тромбоцитов и фибриногена продемонстрировала полноценное образование «плотного» сгустка, показатели MCF в тестах EXTEM и INTEM были равны нор-

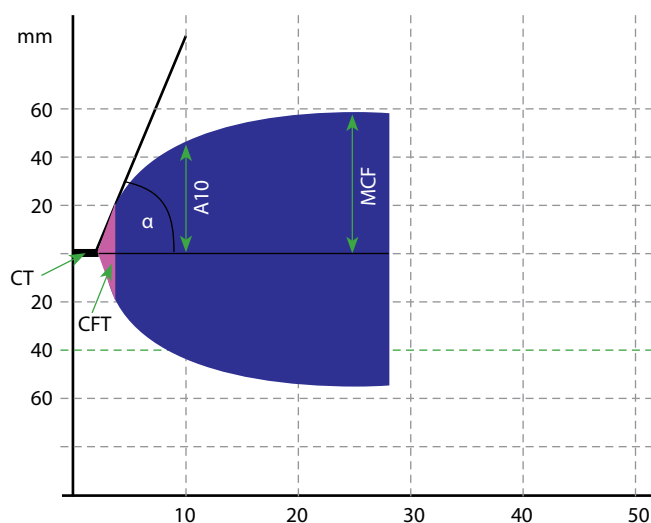


Рис. 2. Графическое изображение EXTEM-теста пациентки во время оперативного вмешательства. Время коагуляции (CT) 135 с ($N = 38–79$ с), время образования сгустка (CFT) 96 с ($N = 34–159$ с), угол $\alpha = 71^\circ$ ($N = 63–83^\circ$), A10 = 48 мм ($N = 43–65$ мм), максимальная плотность сгустка (MCF) 57 мм ($N = 50–72$ мм)

Fig. 2. Graphic image of the patient's EXTEM test during surgery. Clotting Time (CT) 135 s ($N = 38–79$ s), clot formation time (CFT) 96 s ($N = 34–159$ s), angle $\alpha = 71^\circ$ ($N = 63–83^\circ$), A10 = 48 mm ($N = 43–65$ mm), maximum clot firmness (MCF) 57 mm ($N = 50–72$ mm)

мальным значениям — 57 и 52 мм соответственно (см. рис. 2, 3). Однако в тесте INTEM наблюдали отклонения показателей CFT — 150 с ($N = 30–110$ с) и A10 — 43 мм ($N = 44–66$ мм), что привело к проведению дополнительного теста FIBTEM. При оценке «избирательной» активности фибриногена (FIBTEM-тест) было выявлено выраженное уменьшение показателя A10 до 7 мм, что указывает на наличие «неустойчивого» сгустка (рис. 4). Это может быть вследствие как нехватки фибриногена (гипофибриногенемия), так и возможного

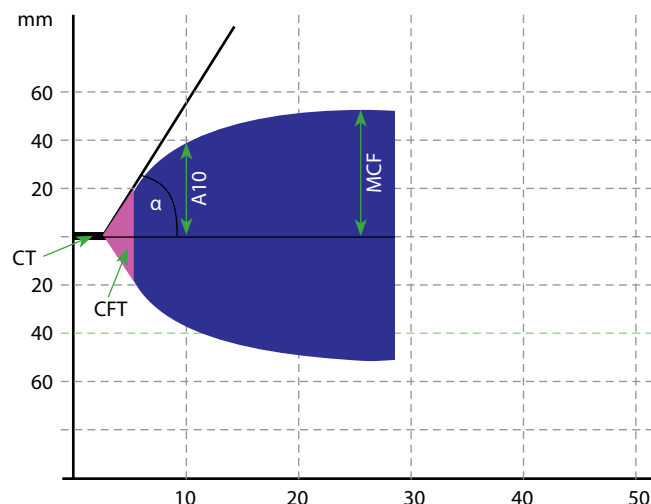


Рис. 3. Графическое изображение INTEM-теста пациентки во время оперативного вмешательства. Время коагуляции (CT) 181 с ($N = 100–240$ с), время образования сгустка (CFT) 150 с ($N = 30–110$ с), угол $\alpha = 63^\circ$ ($N = 63–83^\circ$), A10 = 43 мм ($N = 44–66$ мм), максимальная плотность сгустка (MCF) 52 мм ($N = 50–72$ мм)

Fig. 3. Graphic image of the patient's INTEM test during surgery. Clotting Time (CT) 181 s ($N = 100–240$ s), clot formation time (CFT) 150 s ($N = 30–110$ s), angle $\alpha = 63^\circ$ ($N = 63–83^\circ$), A10 = 43 mm ($N = 44–66$ mm), maximum clot firmness (MCF) 52 mm ($N = 50–72$ mm)

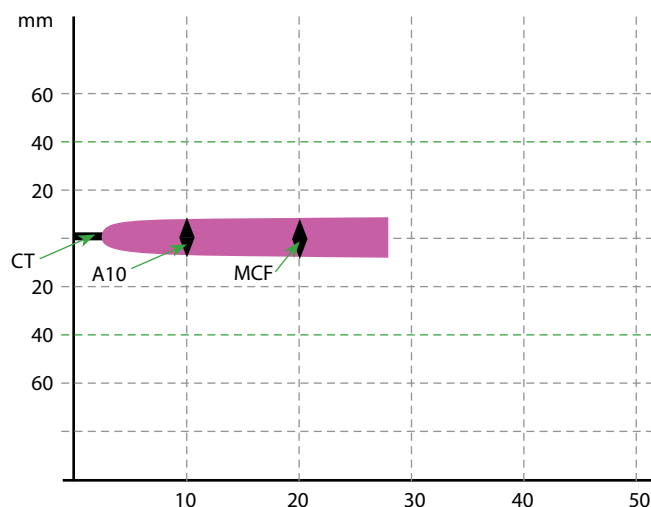


Рис. 4. Графическое изображение FIBTEM-теста пациентки во время оперативного вмешательства. Время коагуляции (CT) 137 с, A10 = 7 мм, максимальная плотность сгустка (MCF) 7 мм

Fig. 4. Graphic image of the patient's FIBTEM test during surgery. Clotting Time (CT) 137 s, A10 = 7 mm, maximum clot firmness (MCF) 7 mm

нарушения в процессе полимеризации фибрина. Гипотеза о низкой концентрации фибриногена была подтверждена классическим коагулологическим тестом (клоттинговый метод) — уровень фибриногена составил 0,7 г/л.

При параллельном анализе результатов в тестах EXTEM и FIBTEM также можно сказать о вкладе тромбоцитов в процесс коагуляции. Разница в устойчивости сгустков между данными тестами (MCF 57 и 7 мм соответственно) свидетельствует о значительной роли тромбоцитов в формировании «плотного» сгустка. Для подтверждения была проведена оценка агрегационной способности тромбоцитов в тесте АДФ-индуцированной агрегации. Так, значение АДФ-индуцированной агрегации составило 86 % при референтных значениях 55–75 %, что, несомненно, свидетельствует о «компенсаторном» потенциале тромбоцитов.

Следует отметить, что признаки фибринолиза на тромбозастиограмме не наблюдали.

С учетом выше изложенных результатов лабораторных тестов было принято решение о переливании свежезамороженной плазмы по причине недоступности криопреципитата и препарата фибриногена (не зарегистрирован на территории России) в дозе 975 мл и введении транексамовой кислоты в дозе 2 мг/кг/ч, что позволило скомпенсировать риск развития кровотечения и успешно провести оперативное вмешательство.

По окончании операции, после перевода пациентки в отделение реанимации и интенсивной терапии, уровень тромбоцитов составил $161 \times 10^9/\text{л}$.

В послеоперационном периоде больная также получала внутривенные введения преднизолона с постепенной редукцией дозы (22.02.2019 — 300 мг; 23.02.2019 и 24.02.2019 — 240 мг; 25.02.2019 — 200 мг) с последующим переходом на пероральный прием. Показатели тромбоцитов сохранялись на уровне $191 - 242 \times 10^9/\text{л}$.

Обсуждение

Лечение ИТП обычно начинают с приема стероидных гормонов. Назначение преднизолона в дозе 1 мг/кг в течение 2–4 нед является стандартом 1-й линии терапии. Эффективность терапии стероидами составляет 60–70 % при медиане длительности эффекта 46 (17–148) мес. В некоторых исследованиях показано преимущество пульс-терапии дексаметазоном (40 мг/сут 4 дня до 6 циклов, длительность курса составляет 21 день), но единственным существенным преимуществом этого лечения было увеличение общего начального ответа к 14-му дню приема. Также терапией выбора 1-й линии является внутривенное введение иммуноглобулина G или анти-D. Эффект обычно наступает через 48–72 ч после введения, но инфузии иммуноглобулинов сопровождаются определенными рисками (инфузионные реакции, развитие тромбозов и т.д.) и достаточно кратковременным эффектом, и при отсутствии противопоказаний предпочтение отдают стероидам [18–21].

В течение долгого времени спленэктомия была стандартом 2-й линии терапии после «неудач» лечения

стероидными гормонами. В настоящее время менее 25 % пациентов выполняется спленэктомия, несмотря на то что длительность полного ответа в течение 5 лет составляет 60–70 %. Существующие риски, связанные с процедурой спленэктомии (увеличение частоты бактериальных инфекций в первые 90 дней после операции в 5 раз, сепсиса в течение жизни в 5 раз по сравнению с общей популяцией, развитие тромботических осложнений, легочной гипертензии), способствовали снижению частоты применения этого метода лечения. L.H. Thai и соавт., изучая осложнения спленэктомии у 93 пациентов, отметили, что ранние послеоперационные осложнения были у 17 % больных, включая кровоизлияния, инфекцию, венозную тромбоэмболию. В другом исследовании показано, что инфекционные осложнения после спленэктомии развивались в 19 % случаев, 3 из них были смертельными, у 16 % пациентов развился венозный тромбоз [22–24].

Еще один вариант лечения — введение ритуксимаба. Несмотря на обнадеживающие первоначальные ответы, ритуксимаб в монорежиме показал неутешительные долгосрочные результаты. В ранних клинических исследованиях показано, что значительный процент пациентов с ИТП, которые достигли полной ремиссии, будут находиться в длительной ремиссии (из 57 пациентов у 16 была достигнута полная ремиссия и у 15 больных ремиссия сохранялась в течение 1 года). Однако при длительном наблюдении за 138 пациентами из различных центров, получавшими ритуксимаб, только у 20–25 % сохранялся ответ в течение 5 лет. В другом ретроспективном исследовании, включившем 103 пациента с ИТП, показано, что эффективность терапии ритуксимабом через 72 мес сохранялась только у 31 % [25–28].

Наиболее перспективными препаратами терапии 2-й линии являются агонисты рецепторов тромбопоэтина — ромиплостим и элтромбопаг. При применении тромбопоэтических агентов была показана высокая частота ответа и хороший профиль токсичности. В многоцентровое ретроспективное исследование были включены 124 пациента с ИТП, 55 больных получали лечение ромиплостимом и 69 — элтромбопагом. Общий ответ составил 80 % для ромиплостима и 94,2 % для элтромбопага. Тромботические осложнения были зарегистрированы у 2 и 3 % пациентов, получавших ромиплостим и элтромбопаг соответственно. В работе T.J. González-López и соавт. сообщается о 164 пациентах, получавших элтромбопаг. Эффект был достигнут у 135 (88,8 %) пациентов, длительность наступления эффекта в среднем составила 12 дней. Нежелательные явления были в основном I–II степени тяжести по СТСАЕ и наблюдались у 28 (18,4 %) пациентов.

При промежуточном анализе исследования EXTEND при оценке безопасности и эффективности элтромбопага у 299 больных эффективность зафиксирована у 80 % пациентов, которым ранее проводилась

спленэктомия, и у 88 % пациентов без спленэктомии. Наиболее частыми побочными явлениями (I–II степеней тяжести) были головная боль, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей и слабость, у 13 % пациентов нежелательные явления были III степени (венозный тромбоз у 10 % и гепатотоксичность у 3 %), и это явилось поводом для отмены терапии [29–31].

В 2018 г. для лечения рефрактерных форм ИТП агентством по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) был одобрен новый оральный агонист тромбопоэтиновых рецепторов – аватромбопаг (эльтромбопаг). В рандомизированном исследовании III фазы было показано, что повышение уровня тромбоцитов более 50 000/мкл наблюдалось у 96,1 %, а более 100 000/мкл – у 60,1 % пациентов. Средняя продолжительность участия пациентов в исследовании – 44 (8–76) нед. Наиболее частыми побочными явлениями были головная боль, слабость, контузия, носовое кровотечение, инфекции верхних дыхательных путей. В отличие от других тромбопоэтических агентов применение эльтромбопага не сопровождалось печеночной токсичностью [32].

В нашем случае пациентке была проведена успешная пульс-терапия дексаметазоном, уровень тромбоцитов составил $184 \times 10^9/\text{л}$, что было безопасно для

выполнения оперативного вмешательства. Однако другие лабораторные тесты, в частности тромбоэластограмма, выявили несостоятельность тромбоцитов в случае образования тромбов и достаточно реальную угрозу кровотечения как во время операции, так и в послеоперационном периоде. Функциональная неполноценность тромбоцитов может иметь место даже при успешном лечении ИТП [33].

Таким образом, данные пациентов, имеющих сопутствующую патологию в виде ИТП, должны быть обсуждены на предоперационном этапе мультидисциплинарной командой в составе хирурга, гематолога, анестезиолога и врача клинической лабораторной диагностики. Необходимо проводить тщательную медикаментозную коррекцию показателей ОАК и коагулограммы для достижения целевых показателей перед плановым хирургическим вмешательством. Предоперационная гипокоагуляция не всегда может быть следствием основного гематологического заболевания, следовательно, терапию необходимо проводить после комплексной лабораторной оценки, и тестом скринингового выбора в настоящее время все больше выступает тромбоэластометрия (ROTEM).

Успешность операции также зависит от того, насколько точно установлен «гемостатический» статус.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Neylon A.J., Saunders P.W., Howard M.R. et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003;122(6):966–74. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04547.x.
2. Terrell D.R., Beebe L.A., Vesely S.K. et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010;85(3):174–80. DOI: 10.1002/ajh.21616.
3. Lambert M.P., Gernsheimer T.B. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood* 2017;129(21):2829–35. DOI: 10.1182/blood-2017-03-754119.
4. McMillan R., Wang L., Tomer A. et al. Suppression of *in vitro* megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004;103(4):1364–9. DOI: 10.1182/blood-2003-08-2672.
5. Zhao C., Li X., Zhang F. et al. Increased cytotoxic T-lymphocyte-mediated cytotoxicity predominant in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura without platelet autoantibodies. *Haematologica* 2008;93(9):1428–30. DOI: 10.3324/haematol.12889.
6. Kuwana M., Kaburaki J., Ikeda Y. Autoreactive T cells to platelet GPIIb–IIIa in immune thrombocytopenic purpura. Role in production of anti-platelet autoantibody. *J Clin Invest* 1998;102(7):1393–402. DOI: 10.1172/JCI4238.
7. Nugent D., McMillan R., Nichol J.L., Slichter S.J. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *Br J Haematol* 2009;146(6):585–96. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07717.x.
8. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T. et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113(11):2386–93. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503.
9. Neunert C., Lim W., Crowther M. et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117(16):4198–204. DOI: 10.1182/blood-2010-08-302984.
10. Provan D., Stasi R., Newland A.C. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(2):168–86. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225565.
11. Cohen Y.C., Djuibegovic B., Shamai-Lubovitz O., Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Int Med* 2000;160(11):1630–8. DOI: 10.1001/archinte.160.11.1630.
12. Arnold D.M., Nazy I., Clare R. et al. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. *Blood Adv* 2017;1(25):2414–20. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017010942.
13. Altintas A., Ozel A., Okur N. et al. Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis* 2007;24(2):163–8. DOI: 10.1007/s11239-007-0031-y.
14. Melboucy-Belkhir S., Khellaf M., Augier A. et al. Risk factors associated with intracranial hemorrhage in adults with immune thrombocytopenia: A study of 27 cases. *Am J Hematol* 2016;91(12):E499–501. DOI: 10.1002/ajh.24529.
15. Grimaldi-Bensouda L., Nordon C., Michel M. et al. Group for the PGRx-ITP Study. Immune thrombocytopenia in adults: a prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. *Haematologica* 2016;101(9):1039–45. DOI: 10.3324/haematol.2016.146373.

16. Segal J.B., Powe N.R. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost* 2006;4(11):2377–83. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02147.x.
17. Гулидова О.В. Если предстоит операция. Доступно по: <http://www.unimedao.ru/articles/6826/9673/item/34>. [Gulidova O.V. If surgery is planned. Available at: <http://www.unimedao.ru/articles/6826/9673/item/34>. (In Russ.)].
18. Ярец Ю.И. Тромбоэластография: основные показатели, интерпретация результатов. Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2018. 26 с. [Yarets Yu.I. Thromboelastography: basic parameters, the interpretation of results. Gomel: RSC RMHE, 2018. 26 p. (In Russ.)].
19. Cuker A., Cines D.B., Neunert C.E. Controversies in the treatment of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* 2016;23(5):479–85. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000270.
20. Din B., Wang X., Shi Y., Li Y. Long-term effect of high-dose dexamethasone with or without low-dose dexamethasone maintenance in untreated immune thrombocytopenia. *Acta Haematol* 2015;133(1):2124–8. DOI: 10.1159/000362529.
21. Matschke J., Müller-Beissenhirtz H., Novotny J. et al. A randomized trial of daily prednisone versus pulsed dexamethasone in treatment-naïve adult patients with immune thrombocytopenia: EIS 2002 Study. *Acta Haematol* 2016;136(2):101–7. DOI: 10.1159/000445420.
22. Kojouri K., Vesely S.K., Terrell D.R. et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;104(9):2623–34. DOI: 10.1182/blood-2004-03-1168.
23. Thai L.H., Mahevas M., Roudot-Thoraval F. et al. Long-term complications after splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia with a minimum follow up of 10 years. First results from a single-center case-control study in 140 patients with primary ITP. Program and abstracts of the 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology. December 6–9, 2014, San Francisco, California. Abstract 232.
24. Guan Y., Wang S., Xue F. et al. Long-term results of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2017;98(3):235–41. DOI: 10.1111/ejh.12821.
25. Cooper N., Stasi R., Cunningham-Rundles S. et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004;125(2):232–9. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.04889.x.
26. Zaja F., Baccarani M., Mazza P. et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(14):2755–62. DOI: 10.1182/blood-2009-07-229815.
27. Patel V.L., Mahevas M., Lee S.Y. et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012;119(25):5989–95. DOI: 10.1182/blood-2011-11-393975.
28. Marangon M., Vianelli N., Palandri F. et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. *Eur J Haematol* 2017;98(4):371–7. DOI: 10.1111/ejh.12839.
29. Mazza P., Minoia C., Melpignano A. et al. The use of thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): a “real life” retrospective multicenter experience of the Rete Ematologica Pugliese (REP). *Ann Hematol* 2016;95(2):239–44. DOI: 10.1007/s00277-015-2556-z.
30. González-López T.J., Álvarez-Román M.T., Pascual C. et al. Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice. *Eur J Haematol* 2016;97(3):297–302. DOI: 10.1111/ejh.12725.
31. Saleh M.N., Bussell J.B., Cheng G. et al. EXTEND Study Group. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 2013;121(3):537–45. DOI: 10.1182/blood-2012-04-425512.
32. Nagalla S. Platelet response to avatrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia. *ASH* 2019. Abstract 1071.
33. Panzer S., Rieger M., Vormittag R., Eichelberger B. et al. Platelet function to estimate the bleeding risk in autoimmune thrombocytopenia. *Eur J Clin Invest* 2007;37(10):814–9. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2007.01855.x.

Вклад авторов

Н.А. Плужникова: выполнение лабораторных исследований, анализ полученных данных, описание части лабораторных исследований;
 В.Е. Груздев: получение данных для анализа, написание клинической части;
 Т.Е. Бялик: написание литературной части (введение, обсуждение);
 Е.А. Мустафина: написание клинической части;
 Т.В. Давыдова, П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования;
 З.С. Шихабова: получение данных для анализа.

Authors' contributions

N.A. Pluzhnikova: laboratory tests, analysis of the obtained data, description of a part of laboratory research;
 V.E. Gruzdev: obtaining data for analysis, writing the clinical part;
 T.E. Byalik: writing of the literary part (background, discussion);
 E.A. Mustafina: writing the clinical part;
 T.V. Davydova, P.A. Zeinalova: study design development;
 Z.S. Shikhabova: obtaining data for analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

Н.А. Плужникова/N.A. Pluzhnikova: <https://orcid.org/0000-0003-4658-952>
 В.Е. Груздев/V.E. Gruzdev: <https://orcid.org/0000-0002-9454-0002>
 Т.Е. Бялик/T.E. Byalik: <https://orcid.org/0000-0002-5889-0689>
 Т.В. Давыдова/T.V. Davydova: <https://orcid.org/0000-0002-5769-3114>
 П.А. Зейналова/P.A. Zeinalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 25.01.2020. **Принята к публикации:** 25.02.2020.

Article submitted: 25.01.2020. **Accepted for publication:** 25.02.2020.

Оценка возможностей точечной ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике лимфопролиферативных и реактивных изменений поверхностных лимфатических узлов

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

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 точечной ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике лимфо-пролиферативных и реактивных изменений поверхностных лимфатических узлов (ЛУ).

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 138 пациентов с увеличенными поверхностными ЛУ. На основании результатов ранее проведенного гистологического исследования пациенты были разделены на 2 группы: 1-я ($n = 108$) — пациенты с неходжкинскими лимфомами и лимфомой Ходжкина; 2-я ($n = 30$) — пациенты с реактивными (воспалительными) изменениями поверхностных ЛУ. Всем пациентам выполнена точечная ультразвуковая эластография измененных ЛУ с применением технологии ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse).

Результаты. По результатам точечной ультразвуковой эластографии средняя, минимальная и максимальная скорости сдвиговой волны для измененных ЛУ при лимфоме (1-я группа) составили $2,616 \pm 0,684$; $1,980 \pm 0,557$ и $3,351 \pm 0,987$ м/с соответственно; для ЛУ с реактивными изменениями (2-я группа) — $1,704 \pm 0,223$; $1,414 \pm 0,209$ и $2,027 \pm 0,261$ м/с соответственно. Таким образом, средние, минимальные и максимальные значения скоростей сдвиговой волны достоверно различались между исследуемыми группами ($p < 0,001$). Пороговое значение средней скорости сдвиговой волны в дифференциальной диагностике лимфомы и гиперплазии определено на уровне 2,05 м/с с чувствительностью 88,5 %, специфичностью 100 %, площадью под ROC-кривой 0,942 ($p < 0,001$).

Заключение. Точечная ультразвуковая эластография продемонстрировала статистически достоверные различия в показателях скорости сдвиговой волны в измененных поверхностных ЛУ при лимфоме и при воспалительных процессах, что может быть использовано в качестве предварительной неинвазивной дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: ультразвуковая эластография, технология ARFI, лимфома, лимфатические узлы

Для цитирования: Ковалева Е.В., Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т. и др. Оценка возможностей точечной ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике лимфо-пролиферативных и реактивных изменений поверхностных лимфатических узлов. Онкогематология 2020;15(1):59–64.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-59-64



Evaluation of the possibilities of shear wave elastography for differentiation of lymphomatous and reactive changes of superficial lymph nodes

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

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

Objective: to evaluate the possibilities of ultrasound elastography for differentiation of reactive and lymphomatous superficial lymph nodes (LN).

Materials and methods. The prospective study included 138 patients with enlarged superficial LN. Based on a previous histological examination, patients were divided into two groups: 1st group ($n = 108$) — patients with non-Hodgkin's lymphomas and Hodgkin's lymphoma; 2nd ($n = 30$) — patients with reactive (inflammatory) changes in superficial LN. All patients underwent ultrasound elastography of the enlarged LN using ARFI technology.

Results. According to the results of ultrasound elastography, the average, minimum, and maximum shear wave velocities for enlarged LN in lymphoma (1st group) were 2.616 ± 0.684 ; 1.980 ± 0.557 and 3.351 ± 0.987 m/s, respectively; for LN with reactive changes (2nd group) — 1.704 ± 0.223 ; 1.414 ± 0.209 and 2.027 ± 0.261 m/s, respectively. Thus, the average, minimum, and maximum values of shear wave velocities significantly different between the groups ($p < 0.001$). The cut off values of the average shear wave velocity in the differential diagnosis of lymphoma and hyperplasia are determined at the level of 2.05 m/s, with a sensitivity of 88.5 %, specificity of 100 %, and AUC of 0.942 ($p < 0.001$).

Conclusion. *Ultrasound elastography demonstrated statistically significant differences in shear wave velocity in the enlarged superficial LN in lymphoma and in inflammatory processes that can be used as a preliminary non-invasive differential diagnosis of enlarged superficial LN in these conditions.*

Key words: *ultrasound elastography, ARFI technology, lymphoma, lymph nodes*

For citation: *Kovaleva E. V., Danzanova T. Yu., Sinyukova G. T. et al. Evaluation of the possibilities of shear wave elastography for differentiation of lymphomatous and reactive changes of superficial lymph nodes. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(1):59–64. (In Russ.).*

Введение

Лимфома — группа высокогетерогенных заболеваний с рядом патологических типов, особенно при неходжкинской лимфоме. Заболеваемость лимфомой увеличивается во всем мире. Результаты исследований показали, что ее распространенность в развитых странах выше, чем в развивающихся [1].

Дифференциальная диагностика лимфопролиферативного поражения лимфатических узлов (ЛУ) с другими состояниями крайне важна для быстрого принятия решения о характере ведения пациента с данным симптомокомплексом.

В диагностике и оценке распространенности лимфомы наиболее часто используют позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), в целях выявления метаболических и структурных особенностей патологических очагов. Тем не менее у данного метода есть некоторые недостатки. Например, результаты отражают уровень метаболизма в фиксированное время, и исследование не может быть повторено через короткий период вследствие высокой стоимости и неблагоприятного воздействия ионизирующего излучения. Также при оценке эффективности лечения больных лимфомой с помощью ПЭТ/КТ затруднена дифференциальная диагностика специфических и гиперпластических изменений ЛУ [2–4].

Выявление и первоначальная дифференциальная диагностика измененных поверхностных ЛУ наиболее часто проводятся с использованием ультразвуковой диагностики в связи с доступностью, безопасностью и относительно низкой стоимостью данного метода [2, 5]. Появление современных ультразвуковых технологий, таких как эластография, позволяет более детально изучить структуру, а именно эластические свойства измененных ЛУ [6]. К видам ультразвуковой эластографии, используемым для данной цели, относятся компрессионная эластография (качественная оценка деформации) и эластография сдвиговой волной (точечная и двумерная).

Точечная эластография сдвиговой волной (shear wave elastography) позволяет оценивать скорость сдвиговой волны в зоне интереса, которую под контролем серошкальной эхографии мы можем установить в интересующий нас участок органа, ткани или образования [7]. Технология ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) — один из видов точечной ультразвуковой эластографии, который позволяет количественно

оценить жесткость тканей без их внешней компрессии [8]. Суть данной технологии заключается в том, что ультразвуковой датчик генерирует сфокусированные высокоинтенсивные кратковременные акустические импульсы и отслеживает распространение их для вычисления значения скорости сдвиговой волны, выраженного в м/с [9]. Скорость распространения сдвиговых волн прямо пропорциональна жесткости ЛУ [6, 10, 11]. Более высокое значение скорости сдвиговой волны означает, что ткань более жесткая [9]. Согласно рекомендациям Европейского общества специалистов по ультразвуковой диагностике в медицине и биологии (EFSUMB) ультразвуковую эластографию целесообразно использовать при исследовании поверхностно расположенных ЛУ [12].

На сегодняшний день насчитываются единичные публикации, посвященные дифференциальной диагностике лимфопролиферативных и воспалительных изменений поверхностных ЛУ с использованием точечной ультразвуковой эластографии.

Цель исследования — оценить возможности точечной ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике лимфопролиферативных и реактивных изменений поверхностных ЛУ.

Материалы и методы

В проспективное исследование на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина были включены 138 пациентов с увеличенными поверхностными ЛУ. На основании результатов ранее проведенного гистологического исследования пациенты были разделены на 2 группы: 1-я ($n = 108$) — пациенты с неходжкинскими лимфомами и лимфомой Ходжкина; 2-я ($n = 30$) — пациенты с реактивными (воспалительными) изменениями поверхностных ЛУ. Средний возраст пациентов 1-й группы составил $38,3 \pm 14,0$ года, 2-й — $34,8 \pm 10,9$ года (достоверных различий по возрасту между группами не выявлено).

В 1-ю группу включены 72 (66,7 %) пациента с лимфомой Ходжкина и 36 (33,3 %) — с неходжкинскими лимфомами (диффузная В-крупноклеточная лимфома ($n = 14$), фолликулярная лимфома ($n = 7$), лимфома из клеток маргинальной зоны ($n = 5$), В-клеточная лимфома из малых лимфоцитов ($n = 4$), лимфома Беркитта ($n = 4$), Т-клеточная лимфома ($n = 2$)).

Ультразвуковые исследования выполняли на аппарате Siemens Acuson S2000, оснащенном технологией точечной эластографии сдвиговой волной ARFI,

представленной программным обеспечением Virtual Touch Quantification, с использованием высокочастотных линейных датчиков с частотой 4–9 МГц. Перед проведением ультразвуковой эластографии определяли таргетные измененные поверхностно расположенные ЛУ с помощью стандартного ультразвукового исследования в В-режиме.

Таргетные поверхностные ЛУ в В-режиме и режиме ЦДК (цветовое доплеровское картирование) соответствовали одному или нескольким признакам:

- увеличение размеров;
- гипоехогенная структура без гиперэхогенного синуса;
- неравномерное утолщение коркового вещества с деформированным гиперэхогенным синусом;
- усиление кровотока в структуре ЛУ;
- расположение на расстоянии не менее 1 см от сосудистых структур.

При измерении скорости сдвиговой волны датчик устанавливали перпендикулярно исследуемой области, окно интереса — в область измененного ЛУ. Для получения достоверного среднего значения скорости сдвиговой волны проводили не менее 10 измерений. Помимо среднего значения скорости сдвиговой волны в исследование были включены минимальные и максимальные показатели скорости сдвиговой волны.

Результаты

У пациентов 1-й группы таргетные измененные ЛУ располагались в следующих областях: надключичных (54,5 %), подмышечных (23,1 %), области шеи (10,2 %), подключичных (4,6 %), подчелюстных (3,8 %), паховых (3,8 %). Исследуемые таргетные ЛУ у пациентов 2-й группы визуализировались в подчелюстных областях (33,3 %), паховых областях (30,0 %), подмышечных областях (26,7 %), области шеи (6,7 %), проекции бедренного треугольника (3,3 %).

Средние, минимальные и максимальные показатели скорости сдвиговой волны, измеренные с помощью технологии ARFI, в исследуемых таргетных ЛУ у пациентов 1-й и 2-й групп представлены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что показатели скорости сдвиговой волны (средние, минимальные и максимальные) у пациентов 1-й и 2-й групп достоверно различаются (рис. 1, 2).

Для определения порогового значения скорости сдвиговой волны при дифференциальной диагностике лимфопролиферативных и реактивных изменений мы провели анализ ROC-кривых (рис. 3).

Для средней, минимальной и максимальной скоростей сдвиговой волны, имеющих статистически значимое влияние на дифференциальную диагностику лимфопролиферативных и реактивных изменений, определены пороговые значения, соответствующие оптимальному соотношению чувствительности и специфичности (табл. 2).

Таблица 1. Средние, минимальные и максимальные показатели скорости сдвиговой волны у пациентов 1-й и 2-й групп

Table 1. Average, minimum and maximum shear wave velocity in 1st and 2nd groups of patients

Скорость сдвиговой волны Shear wave velocity	1-я группа (n = 108) 1 st group (n = 108)	2-я группа (n = 30) 2 nd group (n = 30)	p
Средняя, м/с Average, m/s	2,616 ± 0,684	1,704 ± 0,223	0,0000001
Минимальная, м/с Minimum, m/s	1,980 ± 0,557	1,414 ± 0,209	0,0000001
Максимальная, м/с Maximum, m/s	3,351 ± 0,987	2,027 ± 0,261	0,0000001



Рис. 1. Точечная ультразвуковая эластография (с применением технологии ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse)) увеличенного надключичного лимфатического узла при лимфоме Ходжкина

Fig. 1. Point ultrasound elastography (using ARFI technology (Acoustic Radiation Force Impulse)) of the enlarged supraclavicular lymph node in patient with Hodgkin's lymphoma



Рис. 2. Точечная ультразвуковая эластография (с применением технологии ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse)) увеличенного подчелюстного лимфатического узла при хроническом тонзиллите

Fig. 2. Point ultrasound elastography (using ARFI technology (Acoustic Radiation Force Impulse)) of the enlarged submandibular lymph node in patient with chronic tonsillitis

Наиболее высокие показатели чувствительности (88,9 %) и специфичности (100 %) были выявлены при ассоциированном пороговом значении средней скорости сдвиговой волны 2,05 м/с.

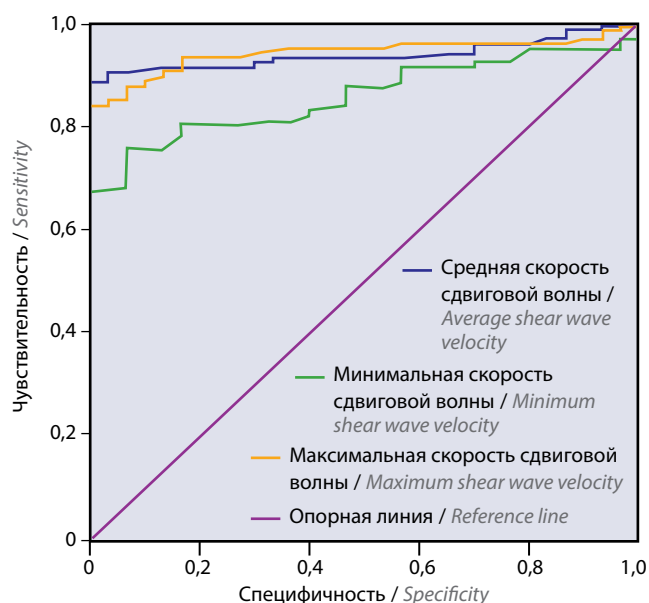


Рис. 3. ROC-кривая информативности точечной ультразвуковой эластографии в определении лимфопролиферативного поражения поверхностных лимфатических узлов

Fig. 3. ROC-curve of point ultrasound elastography informativeness in diagnosis of lymphomatous changes of superficial lymph nodes

Таблица 2. Характеристики ROC-кривой и пороговые значения средней, минимальной и максимальной скоростей сдвиговой волны

Table 2. ROC curve characteristics and cut off values of average, minimum and maximum shear wave velocity

Скорость сдвиговой волны Shear wave velocity	Площадь под кривой (AUC) Area under the curve	Скорость сдвиговой волны, м/с Shear wave velocity, m/s	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %
Средняя Average	0,942	2,050	88,9	100
Минимальная Minimum	0,861	1,570	81,0	83,3
Максимальная Maximum	0,945	2,500	84,3	100

Таким образом, в нашем исследовании чувствительность точечной ультразвуковой эластографии сдвиговой волной в определении лимфопролиферативного поражения поверхностных ЛУ составила 88,9 %, специфичность — 100 %. Методика продемонстрировала увеличение показателей скорости сдвиговой волны при наличии лимфопролиферативного поражения ЛУ.

Обсуждение

В настоящее время в зарубежной и отечественной литературе особое внимание уделяется использованию точечной ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике метастатического поражения

и реактивных изменений поверхностных ЛУ, но в единичных работах все же есть упоминание об эластических свойствах ЛУ при лимфомах. Так, в работе F. Zhang и соавт. сравнивались средние значения скорости сдвиговой волны в 97 поверхностных ЛУ с метастатическими (38 ЛУ), лимфопролиферативными (36 ЛУ) и хроническими воспалительными (23 ЛУ) изменениями. В ЛУ с метастатическими изменениями средняя скорость сдвиговой волны была значительно выше (2,90 м/с), чем при лимфопролиферативных (2,52 м/с) и воспалительных (2,15 м/с) изменениях. При пороговом значении средней скорости сдвиговой волны 2,76 м/с между метастазами в ЛУ и гиперплазией ЛУ показатели чувствительности, специфичности, точности и площадь под кривой (AUC) составили 57,89; 86,96; 68,85 % и 0,752 соответственно [13]. При этом значения средней скорости сдвиговой волны в ЛУ с лимфопролиферативными и хроническими воспалительными изменениями достоверно не различались, что противоречит нашему исследованию. Вероятнее всего, данные различия в результатах связаны с разным количеством исследуемых ЛУ.

В большинстве зарубежных источников ЛУ с лимфопролиферативными изменениями всегда включались в группу злокачественных поражений совместно с метастазами. J. Helman и соавт. в свою работу включили 99 пациентов с увеличенными шейными ЛУ при лимфоме ($n = 20$), метастазах ($n = 36$) и доброкачественном процессе ($n = 43$, в том числе 5 ЛУ при саркоидозе). ЛУ при лимфоме и с метастатическим поражением были объединены в группу злокачественных поражений. При оценке эластических свойств исследуемых ЛУ было выявлено, что показатели жесткости в группе злокачественных поражений были достоверно выше, чем в группе доброкачественных изменений ($p < 0,0001$). Следует отметить, что лимфомы нарушали структуру группы со злокачественными новообразованиями, которые в целом были более жесткими, чем доброкачественные [5].

Аналогично D. K. Teng и соавт. в своем исследовании объединили 5 измененных шейных ЛУ при лимфоме и 10 метастатически измененных ЛУ в единую группу в целях дальнейшего сравнения показателей коэффициента жесткости с таковыми в группе доброкачественных изменений ЛУ. В ходе данного исследования определено пороговое значение коэффициента жесткости (1,78) в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных изменений ЛУ с высокими показателями чувствительности и точности (98,1 и 84,3 % соответственно), но с низкой специфичностью (64,9 %) в связи с неоднородностью исследуемых групп [14].

P. Zhang и соавт. провели метаанализ 9 работ, посвященных оценке возможностей точечной ультразвуковой эластографии с использованием ARFI-технологии в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных поражений ЛУ

и включающих 1084 увеличенных ЛУ у 929 пациентов. Общая чувствительность и специфичность ARFI-технологии в выявлении злокачественных поражений поверхностных ЛУ составили 0,87 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,83–0,91) и 0,88 (95 % ДИ 0,82–0,92) соответственно; площадь под кривой — 0,93 (95 % ДИ 0,90–0,95) [9]. Пороговое значение средней скорости сдвиговой волны, выше которого увеличивался риск злокачественной природы ЛУ, варьировало от 1,9 м/с в исследованиях Т. Fujiwara и соавт. [15] и L.J. Liu и соавт. [16] до 4,645 м/с в работе S.Q. Chen и соавт. [17]. В исследовании S.Q. Chen и соавт. было отмечено, что скорость сдвиговой волны при метастатическом поражении ЛУ была значительно выше, чем при лимфоме ($7,970 \pm 0,639$ и $6,148 \pm 1,411$ м/с соответственно; $p < 0,001$), с наиболее оптимальным пороговым значением скорости сдвиговой волны 7,302 м/с (чувствительность 88,5 %, специфичность 81,5 %). Также S.Q. Chen и соавт. определили среднюю скорость сдвиговой волны для реактивной ги-

перплазии ЛУ, которая составила $2,513 \pm 0,357$ м/с [17]. В своей работе S.Y. Chae и соавт. зафиксировали пороговое значение скорости сдвиговой волны в дифференциальной диагностике метастатических и лимфопрлиферативных изменений ЛУ 1,915 м/с с точностью, чувствительностью, специфичностью, положительным и отрицательным прогностическими значениями 83,33; 84,0; 81,25; 88,0 и 76,47 % соответственно ($p < 0,001$) [18].

Заключение

Таким образом, данные большинства зарубежных публикаций сопоставимы с результатами нашего исследования, свидетельствующими о том, что ЛУ с лимфопрлиферативными изменениями более жесткие, чем ЛУ с реактивными изменениями. Точечная ультразвуковая эластография, представленная технологией ARFI, является многообещающей в дифференциальной диагностике различных состояний, вызывающих увеличение поверхностных ЛУ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics. 2012. *Cancer J Clin* 2015;65(2):87–108. DOI: 10.3322/caac.21262.
2. Niu X., Jiang W., Zhang X. et al. Comparison of contrast-enhanced ultrasound and Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) in lymphoma. *Med Sci Monit* 2018;24:5558–65. DOI: 10.12659/MSM.908849.
3. Avivi I., Zilberlicht A., Dann E.J. et al. Strikingly high false positivity of surveillance FDG PET-CT scanning among patients with diffuse large cell lymphoma in the rituximab era. *Am J Hematol* 2013;88(5):400–5. DOI: 10.1002/ajh.23423.
4. Querellou S., Valette F., Bodet-Milin C. et al. FDG PET-CT predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 2006;85(11):759–67. DOI: 10.1007/s00277-006-0151-z.
5. Helman J., Sedláčková Z., Fürst T. et al. The role of ultrasound and shear-wave elastography in evaluation of cervical lymph nodes. *Hindawi BioMed Res Int* 2019;4318251. DOI: 10.1155/2019/4318251.
6. 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. [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.).]
7. Митьков В.В., Митькова М.Д. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2015;(2):94–108. [Mitkov V.V., Mitkova M.D. Ultrasound shear wave-elastography. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics* 2015;(2):94–108. (In Russ.).]
8. D'Onofrio M., Crosara S., De Robertis R. et al. Acoustic radiation force impulse of the liver. *World J Gastroenterol* 2013;19(30):4841–9. DOI: 10.3748/wjg.v19.i30.4841.
9. Zhang P., Zhang L., Zheng S. et al. Acoustic radiation force impulse imaging for the differentiation of benign and malignant lymph nodes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2016;11(11):e0166716. DOI: 10.1371/journal.pone.0166716.
10. Алымов Ю.В., Шолохов В.Н., Подвызников С.О. и др. Новые возможности ультразвуковой оценки состояния лимфатических узлов шеи при раке слизистой оболочки полости рта. Опухоли головы и шеи 2016;6(1):33–8. DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-1-33-38. [Alymov Yu.V., Sholokhov V.N., Podvyaznikov 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;6(1):33–8. (In Russ.).]
11. 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., Sinyukova G.T. 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 Tumors* 2018;8(4):37–44. (In Russ.).]
12. Săftoiu 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.
13. Zhang F., Zhao X., Ji X. et al. Diagnostic value of acoustic radiation force impulse imaging for assessing superficial lymph nodes. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(43):e8125. DOI: 10.1097/MD.00000000000008125.
14. Teng D.K., Wang H., Lin Y.Q. et al. Value of ultrasound elastography in assessment of enlarged cervical lymph nodes. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(5):2081–5. DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.5.2081.

15. Fujiwara T., Tomokuni J., Iwanaga K. et al. Acoustic radiation force impulse imaging for reactive and malignant/metastatic cervical lymph nodes. *Ultrasound Med Biol* 2013;39(7):1178–83. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.02.001.
16. Liu L.J., Xu X.H., Yang Y.G. et al. Value of virtual touch tissue quantification of acoustic radiation force impulse elastography in differential diagnosis of cervical lymph nodes. *J Clin Ultrasound Med* 2015;17:379–81.
17. Chen S., Lin X., Chen X. et al. Noninvasive evaluation of benign and malignant superficial lymph nodes by virtual touch tissue quantification: a pilot Study. *J Ultrasound Med* 2016;35(3):571–5. DOI: 10.7863/ultra.15.05053.
18. Chae S.Y., Jung H.N., Ryoo I. et al. Differentiating cervical metastatic lymphadenopathy and lymphoma by shear wave elastography. *Scientific reports* 2019;9(1):12396. DOI: 10.1038/s41598-019-48705-0.

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, В.Б. Ларионова, А.А. Семенова: получение данных для анализа.

Authors' contributions

E.V. Kovaleva: study design development, article writing, data analysis, review of publications on the article topic; T.Yu. Danzanova, G.T. Sinyukova, E.A. Gudilina: study design development; P.I. Lepedatu, G.F. Allakhverdieva, P.A. Zeynalova, V.B. Larionova, A.A. Semenova: data collection.

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. Allakhverdieva: <https://orcid.org/0000-0001-5910-5892>
 П.А. Зейналова/P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
 В.Б. Ларионова/V.B. Larionova: <https://orcid.org/0000-0002-4614-606X>
 А.А. Семенова/A.A. Semenova: <https://orcid.org/0000-0001-5910-5892>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

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

Диагностическое значение прокальцитонина у детей с инфекционными осложнениями в период постцитостатической нейтропении: данные одного центра и обзор литературы

Ю.В. Диникина, Ю.К. Тошина, М.Б. Белогурова

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

Контакты: Юлия Валерьевна Диникина dinikina_yuv@almazovcentre.ru

Введение. Инфекционные осложнения у детей с онкологическими заболеваниями являются одной из ведущих причин смертности в периоды химиоиндуцированной нейтропении. Отсутствие чувствительных и специфичных признаков инфекционных осложнений, как и несвоевременная идентификация возбудителя, нередко приводит к неадекватной антибактериальной терапии. Использование лабораторных биомаркеров (прокальцитонин (ПКТ), С-реактивный белок (СРБ)) может способствовать дифференциальной диагностике инфекционных состояний и оптимизации тактики применения противомикробных препаратов.

Цель исследования — оценка диагностической ценности ПКТ в качестве дополнительного дифференциального маркера воспалительных состояний у детей с химиоиндуцированной нейтропенией.

Материалы и методы. Представлен анализ случаев инфекционных осложнений у пациентов детского возраста с онкологическими и онко-/гематологическими заболеваниями за период 2017–2020 гг. В исследование включены 54 пациента в возрасте от 2 мес до 17 лет. Для дифференциальной диагностики лихорадки в период постцитостатической нейтропении и выбора дальнейшей тактики противомикробной терапии использовались маркеры системного воспаления (ПКТ, СРБ) в сочетании с клиническими данными и результатами инструментального обследования. Выполнен анализ научной литературы за период 2006–2018 гг., посвященной представленной теме исследования.

Результаты. За указанный период (36 мес) зарегистрировано 85 инфекционных эпизодов, 42 из них у пациентов с онко-/гематологическими заболеваниями и 43 — у больных с солидными опухолями. В группе эпизодов бактериальных инфекций средние значения СРБ и ПКТ были достоверно выше таковых в группе эпизодов инфекции небактериальной этиологии, при этом большая дискриминативная способность имела место у ПКТ. Выявлена корреляция степени тяжести инфекционного процесса с уровнем повышения маркеров системного воспаления. В случаях нетяжелых бактериальных инфекций и инфекций небактериального происхождения достоверные различия отмечены только в отношении средних значений ПКТ.

Заключение. Специфичность ПКТ при бактериальных инфекциях превышает таковую у СРБ, что подтверждает гипотезу о преимуществах определения уровня ПКТ при дифференциальной диагностике причин системного воспаления у детей с онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: дети, онкогематология, фебрильная нейтропения, прокальцитонин, С-реактивный белок, бактериальная инфекция, противомикробная терапия

Для цитирования: Диникина Ю.В., Тошина Ю.К., Белогурова М.Б. Диагностическое значение прокальцитонина у детей с инфекционными осложнениями в период постцитостатической нейтропении: данные одного центра и обзор литературы. Онкогематология 2020;15(1):65–72.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-65-72



Diagnostic utility of procalcitonin in children with infectious complications during chemotherapy-induced neutropenia: single center experience, literature review

Yu. V. Dinikina, Yu. K. Toshina, M. B. Belogurova

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

Background. Infectious complications cause significant mortality in children with oncological diseases during chemotherapy-induced neutropenia. The absence of sensitive and specific signs and symptoms of infectious conditions as well as its microbiological identification, leads to inappropriate antibiotic exposure. The use of laboratory biomarkers (procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP)) may be helpful for differential diagnostics of inflammatory conditions and for rational antimicrobial therapy.

Objective: to assess the current value of PCT as an additional marker for differentiating inflammatory conditions in children with chemotherapy-induced neutropenia.

Materials and methods. We presented the analysis of infectious complications in pediatric patients with oncological and onco-/hematological diseases between 2017–2020 (54 patients from 2 mnths – 17 years). PCT and CRP with clinical and instrumental diagnostic data were

used for differential diagnosis of fever and development of antimicrobial therapy decision rules. Literature review concerning the discussed theme from 2006–2018 was done.

Results. Eighty-five infectious episodes in 36 months were registered, among them 42 in pts with onco-/hematological diseases and 43 – with solid tumors. In the group of bacterial infectious complications mean CRP and PCT values were significantly higher than in group of non-bacterial, moreover the discriminative value was higher for PCT. We revealed the correlation between severity of infectious complications and values of markers of acute-phase reactions. In case of non-severe bacterial complications and other types of infections significant difference was revealed only for PCT mean values.

Conclusion. Specificity of PCT concentration in bacterial infections exceeds that of CRP, which confirms the hypothesis of advantages in using PCT as differential marker of inflammatory conditions in children with malignancies.

Key words: children, oncohematology, febrile neutropenia, procalcitonin, C-reactive protein, bacterial infection, antimicrobial therapy

For citation: Dinikina Yu. V., Toshina Yu. K., Belogurova M. B. Diagnostic utility of procalcitonin in children with infectious complications during chemotherapy-induced neutropenia: single center experience, literature review. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(1): 65–72. (In Russ.).

Введение

Высокоактуальным вопросом в детской онкологии является проведение дифференциального диагноза между воспалительным ответом, обусловленным различными видами инфекционных осложнений, и другими состояниями, включающими прогрессирование основного заболевания, реакцию на специфические лекарственные препараты и т. д., что будет определять различия в тактике ведения пациентов и объеме использования противомикробных средств.

Один из ведущих факторов риска инфекционных осложнений у детей с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями – развитие постцитостатической нейтропении, степень которой будет зависеть от интенсивности проводимой противоопухолевой терапии [1]. По данным проспективного мультицентрового исследования A. Simon и соавт., наиболее частыми локусами инфекций являются кровотоки (58 %), легкие (8 %), кишечник (9 %), мочевыводящие пути (3 %) и др., при этом до 40 % случаев протекают без верификации возбудителя [1]. Следует отметить имеющиеся недостатки микробиологических методов диагностики, такие как длительность (актуально для культуральных методов исследования), неоптимальная чувствительность (в частности, посев крови) и низкая специфичность (высокий риск контаминации образцов), тогда как иные методы не всегда доступны для рутинной диагностики по причине их инвазивности (например, биопсия) [2].

На сегодняшний день продолжающееся чрезмерное использование противомикробных агентов приводит к прогрессирующему развитию резистентных штаммов микроорганизмов, что определяет неудовлетворительные результаты лечения инфекционных осложнений и, кроме того, представляет собой серьезную экономическую проблему для здравоохранения с точки зрения затрат на лечение [2]. Все большее внимание направлено на разработку узконаправленного ступенчатого назначения антимикробных препаратов с учетом индивидуальных факторов риска пациента и имеющихся клинических и лабораторных данных [2, 3].

Одним из наиболее значимых дифференциальных маркеров диагностики инфекции и контроля эффективности антимикробной терапии является прокальцитонин (ПКТ), что продемонстрировано в ряде проводимых международных и российских исследований [2, 4–13].

В статье представлен одноцентровый опыт использования ПКТ как дополнительного диагностического маркера в сравнении с С-реактивным белком (СРБ) у детей с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями и воспалительным ответом различной этиологии в период постцитостатической аплазии кроветворения.

Материалы и методы

В исследуемую когорту включены 54 пациента детского возраста с онкологическими и онко-/гематологическими заболеваниями, получавшие противоопухолевую терапию в отделении химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова в период с 1 января 2017 г. по 1 февраля 2020 г. У всех пациентов имела место постцитостатическая нейтропения IV степени с эпизодами фебрильной лихорадки.

Лабораторная диагностика включала микроскопическое, культуральное и серологическое исследования биологического материала (кровь, моча, кал, отделяемое ран, носоглотки, образцы бронхоальвеолярного лаважа). По показаниям пациентам выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки в режиме высокого разрешения, при наличии патологических изменений – фиброbronхоскопию с забором бронхоальвеолярного лаважа. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводили в целях исключения абсцессов, гепатолиенального кандидоза и других возможных причин инфекции. При отсутствии верификации очага инфекции и/или микробиологической верификации возбудителя 2-кратное повышение температуры тела $>38,0^{\circ}\text{C}$ при абсолютном числе нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ или ожидаемом их снижении $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ расценивали как фебрильную

нейтропению согласно международным рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) [14].

Инициально всем пациентам назначалась стартовая антибактериальная терапия широкого спектра действия с последующей эскалацией и/или модификацией в зависимости от клинической картины и результатов дообследования. Оценку ответа на противомикробную терапию у исследуемой когорты больных проводили на основании динамики лихорадки, соматического статуса, а также изменений показателей маркеров системного воспаления (СРБ и ПКТ). Количественное определение уровня ПКТ выполняли электрохемилюминисцентным иммуноанализом, значения $<0,5$ нг/мл интерпретировали как низкий уровень, $0,5-2$ нг/мл — промежуточный и >2 нг/мл — высокий [12, 15, 16]. Методом определения СРБ являлся иммунотурбидиметрический, за нормальный уровень принимали значение ≤ 5 г/л.

На основании анализа полученных клинических и лабораторных данных в зависимости от этиологии лихорадки были выделены 2 группы сравнения. В исследуемую группу 1 (ИГ1) были отнесены случаи высоковероятной или доказанной системной бактериальной инфекции. Эпизоды лихорадки иной этиологии, в том числе неинфекционного генеза, включены в исследуемую группу 2 (ИГ2). Анализ данных выполняли в целях определения ценности маркеров системного воспаления (ПКТ и СРБ) при проведении дифференциальной диагностики лихорадки у пациентов в период постцитостатической нейтропении и выборе дальнейшей тактики противомикробной терапии.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы GraphPad Prism версии 8.3.1. Различия в исследуемых группах анализировали с применением непараметрической статистики (U-критерий Манна–Уитни). Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$. Анализ чувствительности и специфичности показателей СРБ и ПКТ проводили с применением ROC-кривых (GraphPad Prism версии 8.3.1), для количественной интерпретации рассчитывали показатель площади под ROC-кривой (AUC).

Результаты

За указанный период (36 мес) зарегистрировано 85 инфекционных эпизодов, соответствующих критериям проводимого исследования. В исследование включены 54 пациента в возрасте от 2 мес до 17 лет (медиана 7 лет), соотношение мужского и женского пола — 1 : 1. Распределение числа пациентов в зависимости от нозологической формы фонового заболевания представлено в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в исследуемой когорте пациентов соотношение онко-/гематологических заболеваний и солидных опухолей было равнозначным, при этом наиболее частыми нозологиями были опухоли

центральной нервной системы (33,3 %), острый лимфобластный лейкоз (22,2 %), острый миелобластный лейкоз (18,5 %). Общее число проанализированных инфекционных эпизодов составило 42 у пациентов с онко-/гематологическими заболеваниями и 43 — с солидными опухолями, при этом среднее число случаев на 1 пациента составило 1,55 и 1,59 соответственно.

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от фонового заболевания

Table 1. Patient distribution according to background disease

Характеристика Characteristic	n (%)
Онкогематологические заболевания: Hematologic malignancies:	27 (50)
анapластическая крупноклеточная лимфома anaplastic large cell lymphoma	1
апластическая анемия aplastic anemia	3
острый лимфобластный лейкоз, 1-я активная фаза acute lymphoblastic leukemia, 1 st active phase	3
острый лимфобластный лейкоз, рецидив acute lymphoblastic leukemia, relapse	9
острый миелобластный лейкоз, 1-я активная фаза acute myeloid leukemia, 1 st active phase	5
острый миелобластный лейкоз, рецидив acute myeloid leukemia, relapse	5
Т-лимфобластная лимфома T lymphoblastic lymphoma	1
Солидные опухоли: Solid tumors:	27 (50)
анapластическая эпендимомы anaplastic ependymoma	1
атипическая тератоидно-рабдоидная опухоль atypical teratoid rhabdoid tumor	5
гепатобластома hepatoblastoma	1
глиома низкой степени злокачественности low grade glioma	1
интракраниальная герминогенно-клеточная опухоль intracranial germ cell tumor	1
медуллобластома medulloblastoma	6
нейробластома neuroblastoma	2
остеогенная саркома osteogenic sarcoma	1
саркома Юинга Ewing sarcoma	5
эмбриональная опухоль центральной нервной системы embryonal tumor of the central nervous system	4

Распределение эпизодов инфекции в зависимости от наиболее частых локусов поражения было следующим: энтероколит — 28,2 %, пневмония — 17,6 %, катетерассоциированная инфекция кровотока — 11,7 %, инфекция мягких тканей — 4,7 %, другие — 3,6 %. Очаг поражения не был выявлен в 29 (34 %) эпизодах.

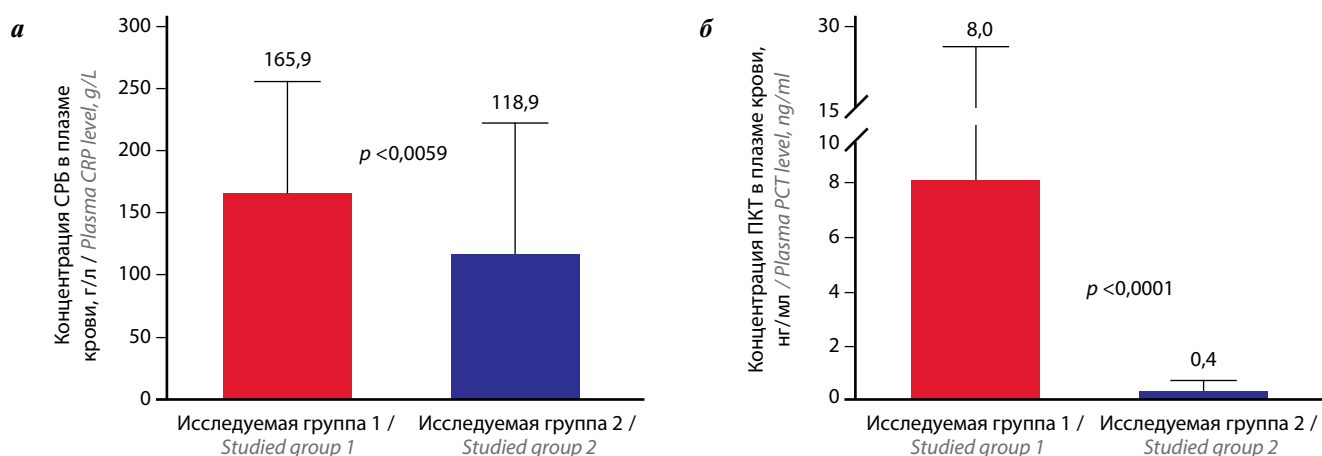


Рис. 1. Средние значения С-реактивного белка (СРБ) (а) и прокальцитонина (ПКТ) (б) в плазме крови в исследуемых группах 1 и 2

Fig. 1. Plasma average values of C-reactive protein (CRP) (a) and procalcitonin (PCT) (b) in the studied groups 1 and 2

В результате проводимого дообследования верификация возбудителя была получена в 39 (45,8 %) случаях, из них в 84,6 % этиологическим фактором были бактериальные агенты (грамотрицательные — 44,7 %, грамположительные — 31,5 %). Наиболее часто регистрируемыми штаммами были *Enterococcus faecium* и *Klebsiella pneumoniae*. Вирусные инфекции имели место в 20,5 % случаев, из них цитомегаловирусная ДНКемия — в 37,5 %. Инвазивные микозы зафиксированы в 4,7 % случаев с равнозначным по частоте распределением между вероятным/доказанным кандидозом (2,35 %) и вероятным аспергиллезом (2,35 %). Комбинированные инфекции зарегистрированы в 26,3 % случаев.

После анализа полученных данных к ИГ1 было отнесено 50 (58,8 %) случаев бактериальных инфекций, диагностированных на основании клинических проявлений, лабораторных данных (в том числе верификации возбудителя) и ответа на проводимый объем антибактериальной терапии. В ИГ2 включены 35 (41,2 %) эпизодов лихорадки иной этиологии (вирусная, грибковая, неинфекционная), при которых модификация сопроводительной и противомикробной терапии осуществлялась без эскалации антибактериальной. Среднее число случаев на 1 пациента в ИГ1 и ИГ2 составило 1,47 и 1,45 соответственно.

На рис. 1 представлены различия средних значений маркеров системного воспаления в плазме крови для ИГ1 и ИГ2. В ИГ1 среднее значение СРБ было достоверно выше такового в ИГ2 и составило 165,9 г/л vs 118,9 г/л ($p < 0,0059$). Средние значения ПКТ также имели статистически достоверные различия в ИГ1 и ИГ2 (8,0 нг/мл vs 0,4 нг/мл; $p < 0,0001$), при этом в ИГ2 его уровень в плазме крови приближался к нормальным значениям и согласно существующим международным критериям оценки соответствовал низкому уровню [12, 15, 16]. В ИГ1 средние значения ПКТ соответствовали высокому, при этом максимальный уровень составил 92,41 нг/мл.

В зависимости от степени тяжести течения бактериальной инфекции ИГ1 была разделена на 2 подгруппы (подгруппы А и В) в целях выполнения дополни-

тельного сравнительного анализа средних значений СРБ и ПКТ в плазме крови (рис. 2). Число случаев тяжелого течения инфекции в подгруппе А составило 31, число эпизодов бактериальной инфекции средней степени тяжести (подгруппа В) — 19.

Достоверная разница средних значений в подгруппах А и В имеет место как для СРБ, так и для ПКТ, что свидетельствует о наличии корреляции степени тяжести инфекционного процесса с уровнем повышения маркеров системного воспаления. Следует отметить, что большая часть (58 %) инфекционных эпизодов в подгруппе А была связана с катетер-ассоциированной инфекцией кровотока, энтероколитом, пневмонией, инфекцией мягких тканей. В подгруппе В большую часть случаев составили фебрильная нейтропения (42,0 %) и энтероколит (52,6 %).

Для дальнейшего анализа выполнено сравнение (рис. 3) средних значений маркеров системного воспаления (СРБ, ПКТ) в подгруппе В (нетяжелая бактериальная инфекция) и ИГ2 (инфекции небактериального происхождения). На рис. 3 видно отсутствие разницы между значениями СРБ (119,86 г/л vs 118,87 г/л) и сохранение достоверных различий между средними значениями ПКТ (0,756 нг/мл vs 0,412 нг/мл). Полученные данные свидетельствуют о большей диагностической значимости ПКТ при бактериальных инфекциях, в отличие от СРБ.

При проведении ROC-анализа в ИГ1и ИГ2 в отношении значений СРБ и ПКТ выявлены достоверные различия показателей AUC, которые составили 0,676 и 0,872 ($p < 0,01$) соответственно, тем самым большая дискриминативная способность выявлена у ПКТ (рис. 4).

Полученные результаты указывают на возможность использования СРБ как маркера бактериальных инфекций с высокой специфичностью теста (97 %) только при очень высоких значениях ($>400,2$ г/л). Специфичность ПКТ при низких ($<0,5$ нг/мл) и промежуточных ($<1,0$ нг/мл) значениях варьирует от 79,4 до 91,2 %, тогда как значения ПКТ $>1,94$ нг/мл со 100 %

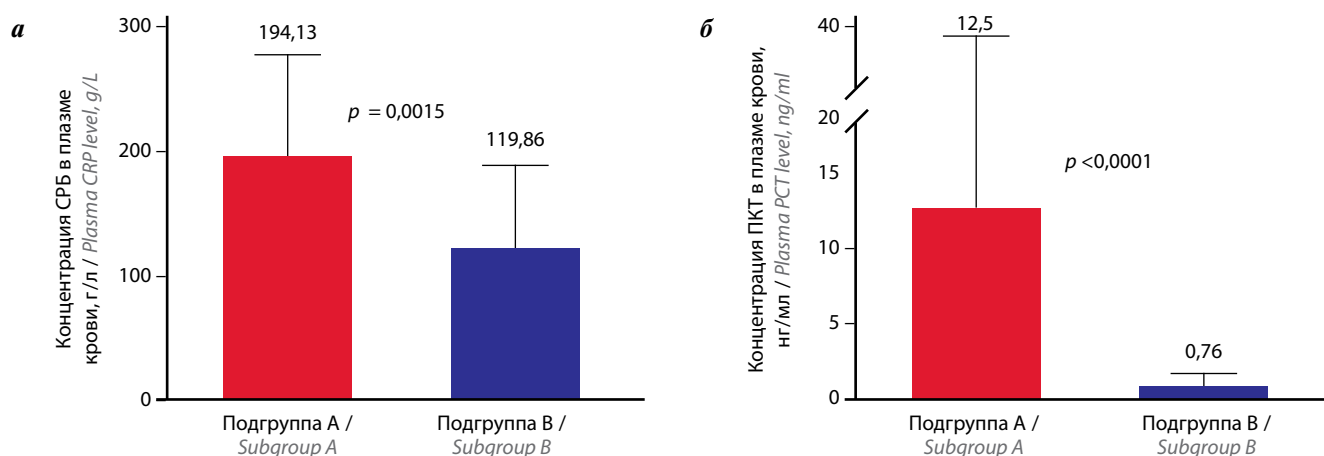


Рис. 2. Различия средних значений С-реактивного белка (СРБ) (а) и прокальцитонина (ПКТ) (б) в плазме крови в подгруппах А и В
Fig. 2. Differences in plasma average values of C-reactive protein (CRP) (a) and procalcitonin (PCT) (b) in subgroups A and B

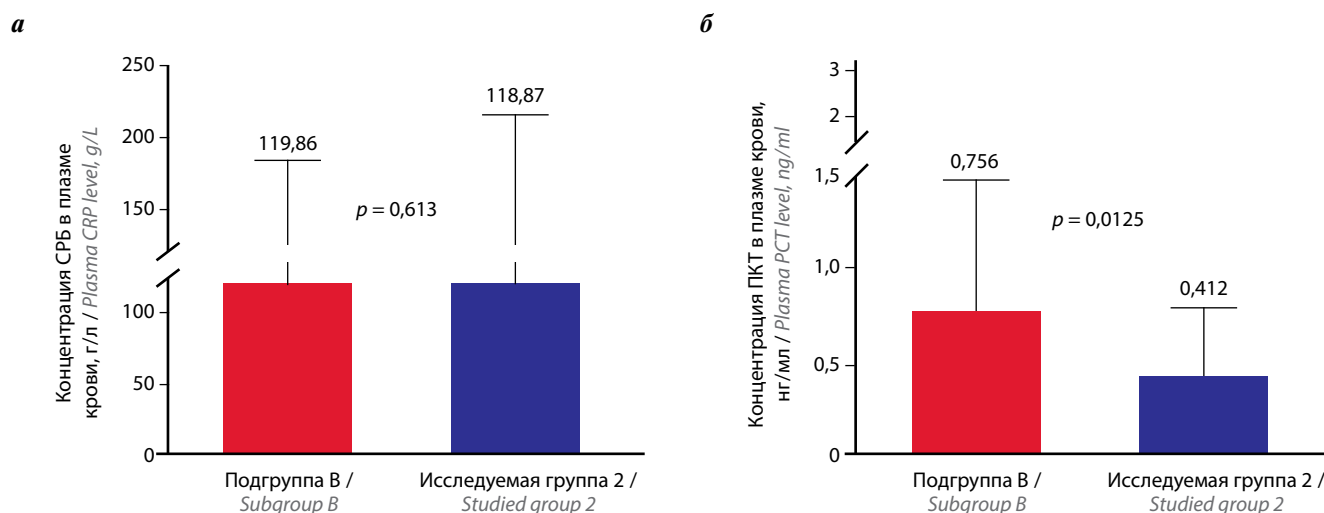


Рис. 3. Различия средних значений концентрации С-реактивного белка (СРБ) (а) и прокальцитонина (ПКТ) (б) в исследуемой группе 2 и подгруппе В
Fig. 3. Differences in the average values of C-reactive protein (CRP) (a) and procalcitonin (PCT) (b) concentration in studied group 2 and subgroup B

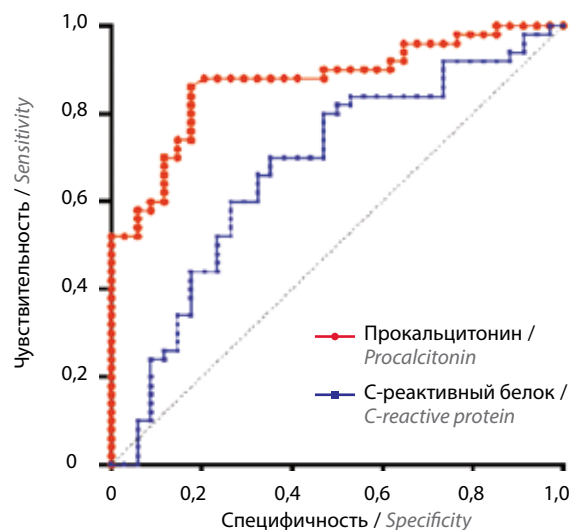


Рис. 4. ROC-кривые для значений прокальцитонина и С-реактивного белка в плазме крови в исследуемых группах (ИГ1 и ИГ2)
Fig. 4. ROC curves for plasma procalcitonin and C-reactive protein values in the studied groups (SG1 and SG2)

специфичностью соответствуют течению бактериальной инфекции (табл. 2).

Летальность в ИГ1 и ИГ2 составила 6,0 и 5,7 % соответственно ($p = 0,982$). В ИГ1 все события были зарегистрированы в группе тяжелых бактериальных инфекций. Причинами летальности в ИГ2 были инвазивный кандидоз ($n = 1$) и прогрессирование основного заболевания ($n = 1$).

Обсуждение

Известно, что одним из наиболее чувствительных острофазовых маркеров воспаления является СРБ, однако помимо инфекционной патологии острофазовые реакции могут являться следствием опухолевой интоксикации и состояниями, ассоциированными с проводимой противоопухолевой терапией, такими как синдром острого лизиса опухоли, использование цитостатиков и препаратов иммунотерапии (например, высокие дозы цитарабина, блинатумаб, динутуксимаб и др.), гемотрансфузионных сред. Кроме

Таблица 2. Данные ROC-анализа для значений прокальцитонина и С-реактивного белка в исследуемых группах

Table 2. ROC analysis data for procalcitonin and C-reactive protein values in studied groups

Параметр Parameter	AUC	SE	95 % ДИ 95 % CI	Пороговое значение Threshold value	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %
Прокальцитонин Procalcitonin	0,872	0,038	0,796– 0,947	0,5 нг/мл 0,5 ng/ml	88	79,4
				1,0 нг/мл 1,0 ng/ml	60	91,2
				1,94 нг/мл 1,94 ng/ml	52	100
С-реактивный белок C-reactive protein	0,676	0,061	0,556– 0,796	12,21 г/л 12,21 g/L	100	3
				87,64 г/л 87,64 g/L	80	50
				400,2 г/л 400,2 g/L	0	97

Примечание. AUC – площадь под кривой; SE – ошибка среднего; ДИ – доверительный интервал.

Note. AUC – area under the curve; SE – standard error; CI – confidence interval.

этого, по данными литературы, уровень СРБ не имеет различий в зависимости от этиологии инфекционного заболевания (бактериальной, вирусной, грибковой) [17].

Уровень ПКТ может служить дополнительным маркером для диагностики вышеуказанных состояний [4, 5] и на сегодняшний день вызывает большой интерес как потенциально более специфичный маркер для бактериальных инфекций [2]. ПКТ является прогормоном кальцитонина, у здоровых лиц синтезируемого главным образом в нейроэндокринных С-клетках щитовидной железы и легком. При тяжелом системном воспалении в ответ на бактериальные эндотоксины или воспалительные цитокины (интерлейкин 1β (ИЛ-1β), фактор некроза опухоли α (ФНОα), ИЛ-6) происходит его экстратиреоидная секреция, при этом при высвобождении в кровоток его уровень строго коррелирует с бактериальной нагрузкой и тяжестью инфекционного эпизода [2].

Известно, что грамположительные, грамотрицательные бактерии и грибы активируют разные сигнальные пути toll-подобного рецептора, что приводит к выработке различных провоспалительных цитокинов, соответственно, уровень ПКТ может различаться в зависимости от вида возбудителя. При этом в случае грибковых инфекций его содержание значительно ниже [4, 5, 18]. В ряде исследований была показана потенциальная клиническая значимость ПКТ для прогнозирования течения инвазивных грибковых инфекций с высокой отрицательной прогностической значимостью для инфекций, обусловленных *Candida* spp. Обсуждается возможность использования ПКТ в качестве диагностического инструмента в целях ограничения необоснованного применения противогрибковых средств у пациентов с сепсисом. Кроме этого, следует отметить, что выработка ПКТ подавляется интерфе-

роном γ, высвобождаемым в ответ на вирусную инфекцию [2]. Следует помнить о диагностической ценности диссоциации уровней маркеров системного воспаления, например увеличении уровней СРБ и фибриногена наряду с низкими значениями ПКТ у пациентов с инфекциями небактериального происхождения [4, 5].

Важным является благоприятный кинетический профиль ПКТ: достижение пиковой концентрации в крови происходит в течение 4–6 ч, при этом период полураспада при достижении контроля над инфекцией составляет 22–26 ч, что обуславливает диагностическую ценность по сравнению с другими маркерами воспаления (СРБ, ИЛ-6, ФНОα) [10]. В зарубежных исследованиях было показано прогностическое значение ПКТ при снижении его уровня в течение 24–48 ч, определяющее благоприятный исход для пациента [2, 6]. Приемлемым и безопасным порогом для отмены антибактериальной терапии при условии клинической положительной динамики является снижение уровня ПКТ до <0,5 нг/мл (или как минимум на 80–90 % от максимального). При отсутствии должного снижения уровня ПКТ лечение следует считать неэффективным и рекомендована повторная оценка состояния пациента. Низкая концентрация ПКТ позволяет своевременно принять решение о прекращении антибактериальной терапии у пациентов с исходным подозрением на инфекцию, тем самым способствуя рациональному применению антибиотиков [12].

Также следует отметить отсутствие влияния уровня лейкоцитов у пациентов и факта использования кортикостероидов на значение ПКТ, в отличие от других биомаркеров (СРБ, ИЛ-6) [2]. Данный вопрос является актуальным для пациентов, длительно получающих гормонотерапию в рамках лечения основного заболевания (например, острый лимфобластный лейкоз),

когда отсутствие фебрильной лихорадки наряду с низкими значениями СРБ может привести к поздней диагностике инфекционного процесса.

Ограничительным фактором при использовании маркера ПКТ является получение ложноположительных и ложноотрицательных результатов, которые могут быть обусловлены различиями в возбудителях инфекционного заболевания, предшествующей проводимой противомикробной терапии, ситуациями повышенного стресса (кардиогенный шок, респираторный дистресс-синдром, 1-е сутки после перенесенной травмы, обширного хирургического вмешательства, тяжелых ожогов, инвазивные грибковые инфекции), периодом новорожденности (физиологическое повышение уровня ПКТ у детей младше 48 ч жизни), а также рядом онкологических заболеваний (мелкоклеточный рак легкого, медуллярная С-клеточная карцинома) [2, 19]. Низкие значения ПКТ могут наблюдаться на ранних стадиях развития инфекционного процесса, а также при локализованных инфекциях, что определяет необходимость повторного его определения при сохранении или появлении новых симптомов инфекционного процесса [2, 7]. Важно понимать, что определение уровня ПКТ не заменяет микробиологические методы исследования, не позволяя оценить тип микроорганизмов и характер их резистентности. Опубликовано более 30 исследований в отношении значения ПКТ у пациентов с фебрильной нейтропенией, но, несмотря на имеющуюся ценность, требуется проведение дополнительных исследований ввиду разнородности оцениваемых групп [2, 8]. Для эффективности анали-

за пороговые показатели уровня ПКТ должны соотноситься с характером течения заболевания пациента и клинической ситуацией.

С учетом вышеизложенного на сегодняшний день ПКТ может рассматриваться как многообещающий маркер для диагностики, ступенчатого назначения антибиотиков и их своевременной деэскалации у пациентов с системной инфекцией [7, 9], что позволит избежать развития полирезистентных штаммов, ряда побочных эффектов, а также достигать снижения смертности [20] и стоимости проводимой противомикробной терапии [7]. Кроме этого, результаты проводимых исследований показали экономическую оправданность использования ПКТ как ориентира для назначения антибиотиков с учетом их высокой стоимости для критически больных пациентов и с отсутствием отрицательного влияния на исходы лечения [2, 11].

Заключение

Полученные нами результаты показывают, что специфичность ПКТ при бактериальных инфекциях превышает таковую у СРБ, что подтверждает гипотезу о преимуществах использования ПКТ при проведении дифференциального диагноза между возможными причинами системного воспаления у пациентов с онкологическими и онко-/гематологическими заболеваниями в период постцитостатической аплазии кроветворения. Нами рекомендовано сочетанное использование маркеров системного воспаления (СРБ и ПКТ) с учетом клинических данных при определении тактики противомикробной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Simon A., Ammann R., Bode U. et al. Healthcare-associated infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from university hospitals in Germany and Switzerland. *BMC Infect Dis* 2008;8:70. DOI: 10.1186/1471-2334-8-70.
- Schuetz P., Albrich W., Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Medicine* 2011;9:107. DOI: 10.1186/1741-7015-9-107.
- Roberts R., Hota B., Ahmad I. et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis* 2009;49(8): 1175–84. DOI: 10.1086/605630.
- Leli C., Ferranti M., Moretti A. et al. Procalcitonin levels in gram-positive, gram-negative, and fungal bloodstream infections. *Disease Markers* 2015;2015:701480. DOI: 10.1155/2015/701480.
- Roques M., Chretien M., Favanne C. et al. Evolution of procalcitonin, C-reactive protein and fibrinogen levels in neutropenic leukemia patients with invasive pulmonary aspergillosis or mucormycosis. *Mycoses* 2016;59(6):383–90. DOI: 10.1111/myc.12487.
- Schuetz P., Suter-Widmer I., Chaudri A. et al. Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Eur Resp J* 2011;37(2):384–92. DOI: 10.1183/09031936.00035610.
- Schuetz P., Albrich W., Christ-Crain M. et al. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8(5):575–87. DOI: 10.1586/eri.10.25.
- Sakr Y., Sponholz C., Tuche F. et al. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. *Infection* 2008;36(5):396–407. DOI: 10.1007/s15010-008-7374-y.
- Christ-Crain M., Stolz D., Bingisser R. et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(1): 4–93. DOI: 10.1164/rccm.200512-1922OC.
- Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med* 2013;28(3):285–91. DOI: 10.3904/kjim.2013.28.3.285.
- Heyland D.K., Johnson A.P., Reynolds S.C., Muscedere J. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation. *Crit Care Med* 2011;39(7):1792–9. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31821201a5.
- Schuetz P., Chiappa V., Briel M., Greenwald J. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med* 2011;171(15):1322–31. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.318.
- Лыскина Г.А., Дронов И.А., Тугаринова Г.В., Фоменко Т.М. Определение уровня прокальцитонина крови в педиатрической практике. *Педиатрия*

- 2006;85(4):32–44. [Lyskina G.A., Dronov I.A., Tugarinova G.V., Fomenko T.M. Blood procalcitonin level in pediatric practice. *Pediatrriya* = *Pediatrics* 2006;85(4):32–44. (In Russ.)].
14. Klastersky J., de Naurois J., Rolston K. et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 5):v111–8. DOI: 10.1093/annonc/mdw325.
15. Hatzistilianou M., Rekleity A., Athanassiadou F. et al. Serial procalcitonin responses in infection of children with secondary immunodeficiency. *Clin Invest Med* 2007;30(2):E75–85. DOI: 10.25011/cim.v30i2.983.
16. Hemming V., Jakes A., Shenton G., Phillips B. Prospective cohort study of procalcitonin levels in children with cancer presenting with febrile neutropenia. *BMC Pediatr* 2017;17(1):2. DOI: 10.1186/s12887-016-0766-8.
17. Schuttrumpf S., Binder L., Hagemann T. et al. Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated C-reactive protein plasma concentrations. *Clin Infect Dis* 2006;43(4):468–73. DOI: 10.1086/505394.
18. Marková M., Brodská H., Malíčková K. et al. Substantially elevated C-reactive protein (CRP), together with low levels of procalcitonin (PCT), contributes to diagnosis of fungal infection in immunocompromised patients. *Support Care Cancer* 2013;21(10):2733–42. DOI: 10.1007/s00520-013-1844-1.
19. Shuetz P., Christ-Crain M., Müller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections – hope for hype? *Swiss Med Wkly* 2009;139(23–24):318–26. DOI: smw-12584.
20. Wirz Y., Meier M.A., Bouadma L. et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2018;22(1):191. DOI: 10.1186/s13054-018-2125-7.

Вклад авторов

Ю.В. Диникина: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных, написание текста статьи, подготовка списка литературы;

Ю.К. Тошина: сбор данных, анализ полученных данных;

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

Authors' contributions

Yu.V. Dinikina: article design development, analysis of scientific material, analysis of obtained data, article writing, preparation of references list;

Yu.K. Toshina: data collection, analysis of obtained data;

M.B. Belogurova: analysis of obtained data, scientific edition of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

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

Ю.К. Тошина/Yu.K. Toshina: <https://orcid.org/0000-0001-9753-9536>

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

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia.

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

Фармакоэкономические аспекты терапии рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза

А.В. Рудакова¹, Е.А. Стадник^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России; Россия, 197376 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14А;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контакты: Алла Всеволодовна Рудакова rudakova_a@mail.ru

Введение. В настоящее время терапия рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) предполагает назначение режимов, включающих инновационные препараты, к которым относятся ибрутиниб и комбинация венетокласа с ритуксимабом. При этом указанная комбинация обеспечивает сохраняющуюся с течением времени высокую частоту эрадикации минимальной остаточной болезни. В связи с этим использование данного режима делает возможной отмену терапии у пациентов с отсутствием прогрессирования по истечении 2 лет с момента начала лечения.

Цель исследования — оценка фармакоэкономических аспектов применения комбинации венетокласа и ритуксимаба у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ по сравнению с монотерапией ибрутинибом.

Материалы и методы. Анализ проводили методом моделирования с позиции системы здравоохранения. В соответствии с результатами сетевого метаанализа результатов клинических исследований в области терапии рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ (MURANO для комбинации венетоклас + ритуксимаб и RESONATE и HELIOS для ибрутиниба), показавшего отсутствие статистически значимых различий по показателям выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости между данными вариантами терапии, при проведении анализа был использован метод минимизации затрат. В базовом варианте временной горизонт модели — 4 года.

Цена венетокласа, ритуксимаба и ибрутиниба при расчете соответствовала зарегистрированной (для ритуксимаба — медиане зарегистрированных цен) с учетом налога на добавленную стоимость и средневзвешенной оптовой надбавки с учетом численности населения в России.

При проведении анализа влияния на бюджет системы здравоохранения временной горизонт исследования был равен 4 годам. Предполагали назначение комбинации венетоклас + ритуксимаб 100 % вновь выявленных пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ, начиная с первого года. В базовом варианте предполагали, что в терапии будут нуждаться 100 пациентов каждый год. В базовом варианте анализа стоимость терапии после прогрессирования не учитывали. При проведении анализа чувствительности оценивали также вариант с учетом стоимости терапии пациентов после перехода к прогрессированию, предполагающий назначение венетокласа в группе ибрутиниба и ибрутиниба в группе венетокласа + ритуксимаба. Кроме этого, оценивали варианты более высокой (на 15 %) частоты прогрессирования заболевания в группе терапии венетокласом по завершении 2-летнего курса лечения, а также с увеличением и уменьшением частоты прогрессирования заболевания на 15 % в обеих группах сравнения. В рамках анализа чувствительности дана оценка снижению и увеличению цены венетокласа на 15 %, снижению цены ибрутиниба на 30 % по сравнению с зарегистрированной ценой и варианту с временным горизонтом исследования 3 года. При анализе влияния на бюджет оценивали также варианты с увеличением числа ежегодно выявляемых и нуждающихся в терапии пациентов на 10, 20, 30 и 50 %.

Клинико-экономический анализ проводили со ставкой дисконтирования, равной 3,5 % в год. Анализ влияния на бюджет выполняли без дисконтирования.

Результаты. Согласно результатам оценки эффективности затрат в базовом варианте режим, включающий венетоклас, позволяет снизить объем затрат на 46,3 % по сравнению с ибрутинибом (объем затрат за 4 года в расчете на 1 пациента 10,422 и 19,413 млн руб. соответственно).

Назначение комбинации венетоклас + ритуксимаб 100 % вновь выявленным пациентам с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ ежегодно вместо монотерапии ибрутинибом повлечет за собой снижение затрат на терапию на 29,0 %, или на 1,579 млрд руб. за 4 года в расчете на 100 пациентов, ежегодно начинающих терапию.

Анализ чувствительности продемонстрировал высокую надежность полученных результатов.

Заключение. Терапия рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ комбинацией венетокласа и ритуксимаба по клинической эффективности сопоставима с монотерапией ибрутинибом и позволяет при этом существенно снизить затраты системы здравоохранения, а вследствие этого увеличить доступность инновационной терапии для данной группы пациентов.

Ключевые слова: хронический лимфоцитарный лейкоз, венетоклас, ритуксимаб, ибрутиниб, минимизация затрат, анализ влияния на бюджет

Для цитирования: Рудакова А.В., Стадник Е.А. Фармакоэкономические аспекты терапии рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза. Онкогематология 2020;15(1):73–82.

Pharmacoeconomic aspects of recurrent/refractory chronic lymphocytic leukemia treatment

A.V. Rudakova¹, E.A. Stadnik^{2,3}¹Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Ministry of Health of Russia;
14A Professora Popova St., Saint Petersburg 197376, Russia;²I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St.,
Saint Petersburg 197022, Russia;³Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia

Background. Currently, treatment of recurrent/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) involves the appointment of regimens with innovative drugs, which include ibrutinib and a combination of venetoclax and rituximab. Wherein said combination provides continuing over time high frequency eradication of minimal residual disease. Thereby, this regimen can be canceled if patients do not progress after 2 years from therapy start.

The objective of the study was to assess the pharmacoeconomic aspects of therapy with venetoclax and rituximab combination in patients with recurrent/refractory CLL compared with ibrutinib monotherapy.

Materials and methods. Analysis was performed by a simulation method from a position of the health care system. In accordance with network meta-analysis results of clinical studies in the recurrent/refractory CLL treatment (MURANO for venetoclax + rituximab combination and RESONATE and HELIOS for ibrutinib), which showed the absence of statistically significant differences in progression-free and overall survival between these treatment options, the cost-minimization method was used in the analysis. In the basic version, the model time horizon is 4 years.

The price of venetoclax, rituximab and ibrutinib in the calculation corresponded to that registered (for rituximab – the median of the registered prices) with the value-added tax and the weighted average wholesale allowance taking into account the population in Russia.

When analyzing the healthcare system budget impact, the time horizon of the study was 4 years. Therapy with combination of venetoclax + rituximab starting from the first year was suggested in 100 % of newly identified recurrent/refractory CLL patients. In the base case, it was estimated that 100 patients would need therapy every year.

In the basic version of analysis, the cost of therapy after progression was not taken into account. In sensitivity analysis, an option taking into account therapy cost after progression, suggesting the appointment of venetoclax in the ibrutinib group and ibrutinib in the venetoclax + rituximab group, was also evaluated. In addition, variants with disease progression were additionally evaluated in 15 % of patients per year in the venetoclax therapy group at the end of the 2-year treatment course, as well as with an increase and decrease in the disease progression rate by 15 % in both comparison groups.

As part of the sensitivity analysis, an assessment is made of a 15 % decrease and increase in Venetoclax price, a 30 % decrease in Ibrutinib price compared to registered price and the option with a 3-year study time horizon. When analyzing the budget impact, options with an increase in the number of patients annually identified and requiring treatment by 10, 20, 30 and 50 % were evaluated.

Clinical and economic analysis was carried out with a discount rate of 3.5 % per year. A budget impact analysis was performed without discounting.

Results. According to the results of cost-effectiveness analysis in the basic version, a regimen including venetoclax can reduce costs by 46.3 % compared with ibrutinib (cost for 4 years per patient is 10.422 and 19.413 million rubles, respectively).

Therapy with combination of venetoclax + rituximab in 100 newly identified recurrent/refractory CLL patients annually instead of ibrutinib monotherapy will result in a reduction in therapy costs by 29.0 %, or by 1.579 billion rubles for 4 years per 100 patients starting therapy annually.

The sensitivity analysis demonstrated the high reliability of the results.

Conclusion. The treatment of recurrent/refractory CLL with a combination of venetoclax and rituximab is comparable in clinical efficacy with ibrutinib monotherapy and can significantly reduce the cost of the healthcare system, and therefore increase the availability of innovative therapy for this group of patients.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, venetoclax, rituximab, ibrutinib, cost minimization, budget impact analysis

For citation: Rudakova A.V., Stadnik E.A. Pharmacoeconomic aspects of recurrent/refractory chronic lymphocytic leukemia treatment. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(1):73–82. (In Russ.).

Введение

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) – самый частый вид лейкозов у взрослых. В европейских странах его частота составляет 4 на 100 тыс. населения в год и непосредственно связана с возрастом. У лиц старше 80 лет она составляет >30 на 100 тыс. населения в год. Медиана возраста на момент установления диагноза в европейских странах – 69 лет. В России ХЛЛ выявляется несколько реже, а медиана возраста на момент установления диагноза составляет 62 года, соразмерно меньшей продолжительности жизни россиян [1].

Около 40 % пациентов с ХЛЛ имеют медленно прогрессирующее течение заболевания, причем продолжительность их жизни близка к общепопуляционной, и у данной группы не возникает необходимости в немедленном начале лечения [1].

Стандартом терапии 1-й линии (кроме пациентов с делецией 17p и/или мутацией TP53) являются иммунохимиотерапевтические режимы. Несмотря на успехи в лечении ХЛЛ с помощью флударабин- и бендамустинсодержащих схем в 1-й линии терапии, у части больных развиваются ранние рецидивы (в течение 24 мес

после окончания лечения) [1]. В среднем 20 % пациентов с ХЛЛ (16–23 % в зависимости от статуса) нуждаются в начале и/или продолжении терапии инновационными препаратами по жизненным показаниям [2].

Согласно российским клиническим рекомендациям по лечению пациентов с ХЛЛ в случае неэффективности стандартной химиоиммунотерапии, а также при ХЛЛ высокого риска рекомендовано применение ибрутиниба или венетоклакса в комбинации с ритуксимабом [1]. Эффективность данной терапии значительно превосходит таковую при химиоиммунотерапии у этой категории пациентов [1, 3].

Особенностью комбинации венетоклакса с ритуксимабом служит выявленная в исследовании MURANO высокая частота эрадикации минимальной остаточной болезни, сохраняющаяся с течением времени. В связи с этим в отличие от терапии ибрутинибом данный режим может быть отменен в случае отсутствия прогрессирования по истечении 2 лет с момента начала терапии.

Цель исследования — оценка фармакоэкономических аспектов применения комбинации венетоклакса и ритуксимаба у пациентов с ХЛЛ по сравнению с монотерапией ибрутинибом.

Материалы и методы

Эффективность ибрутиниба при рецидивирующем/рефрактерном ХЛЛ оценивали в открытом клиническом исследовании III фазы RESONATE, в котором эффективность монотерапии ибрутинибом сравнивали с эффективностью монотерапии офатумумабом [4]. Кроме этого, в исследовании HELIOS оценивали сравнительную эффективность комбинации ибрутиниба с ритуксимабом и бендамустина с ритуксимабом [5]. На основании результатов исследований RESONATE и HELIOS было проведено не прямое сравнение монотерапии ибрутинибом и комбинации бендамустина и ритуксимаба [6].

Эффективность комбинации венетоклакса и ритуксимаба оценивали в открытом исследовании III фазы MURANO, в котором данную комбинацию сравнивали с комбинацией бендамустина и ритуксимаба [3].

Популяции пациентов, включенных в исследования MURANO и RESONATE, различаются по ряду параметров, и проведение непрямого сравнения между комбинацией венетоклакса с ритуксимабом и ибрутиниба потребовало поправки на эти различия.

Анализ, проведенный после корректировки и отбора пациентов в исследовании MURANO, обеспечивших полное соответствие характеристик, влияющих на эффективность терапии, показал, что сравниваемые варианты терапии не различаются статистически значимо по эффективности как в отношении выживаемости до прогрессирования, так и в отношении общей выживаемости (табл. 1) [7].

В связи с этим при проведении анализа клинико-экономической эффективности комбинации вене-

Таблица 1. Эффективность терапии рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза (сетевой метаанализ, скорректированный для комбинации венетоклакс + ритуксимаб в отношении популяции, аналогичной включенной в исследование RESONATE) [7]

Table 1. Treatment efficacy of recurrent/refractory chronic lymphocytic leukemia (network meta-analysis for venetoclax + rituximab combination adjusted for a population similar to that included in the RESONATE study)

Исследование Study	Группы сравнения Comparison groups	Выживаемость до прогрессирования, ОШ, 95 % ДИ Progression-free survival, OR, 95 % CI	Общая выживаемость, ОШ, 95 % ДИ Overall survival, OR, 95 % CI
MURANO	Венетоклакс + ритуксимаб vs бендамустин + ритуксимаб Venetoclax + rituximab vs bendamustine + rituximab	0,19 (0,13–0,28)	0,48 (0,25–0,9)
RESONATE + HELIOS	Ибрутиниб vs бендамустин + ритуксимаб Ibrutinib vs bendamustine + rituximab	0,13 (0,083–0,211)	0,45 (0,23–0,88)

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

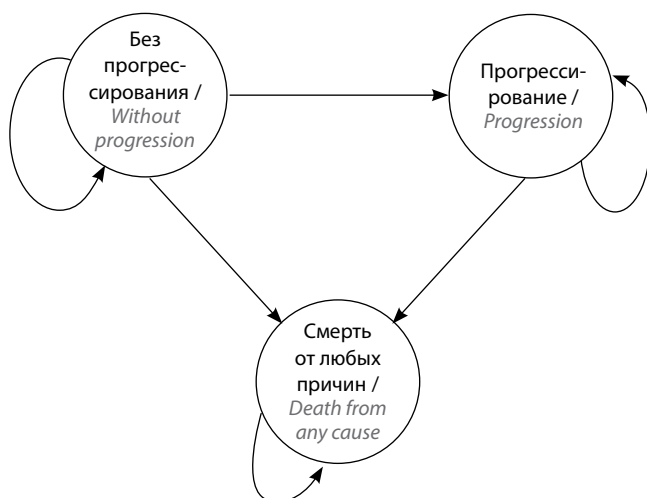
Note. OR — odds ratio; CI — confidence interval.

токлакса и ритуксимаба по сравнению с ибрутинибом был использован метод минимизации затрат.

Анализ проводили методом марковского моделирования с позиции системы здравоохранения. Продолжительность цикла составила 28 дней. Временной горизонт исследования в базовом варианте — 4 года. При проведении анализа чувствительности оценивали также вариант с горизонтом исследования 3 года. Кроме этого, учитывали, что режим, включающий венетоклакс и ритуксимаб, назначается до прогрессирования или на период, не превышающий 2 лет.

Модель предполагала наличие 3 постоянных клинических состояний: без прогрессирования, прогрессирование и смерть пациента (см. рисунок).

Вероятность прогрессирования заболевания соответствовала результатам исследования RESONATE [3]. Поскольку темпы прогрессирования ХЛЛ в исследованиях RESONATE и MURANO несколько различались, при проведении анализа чувствительности оценивали также варианты со снижением и увеличением частоты прогрессирования на 15 % по сравнению с базовым вариантом. Кроме этого, оценивали вариант с увеличением частоты прогрессирования заболевания после завершения 2-летней терапии венетоклаксом на 15 % по сравнению с терапией ибрутинибом.



Модель прогрессирования рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза
 Recurrence/refractory chronic lymphocytic leukemia progression model

При проведении анализа влияния на бюджет системы здравоохранения предполагали назначение комбинации венетоклакс + ритуксимаб 100 % вновь выявленных пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ, начиная с 1-го года. Предполагали, что в терапии будут нуждаться 100 пациентов каждый год.

При проведении клинко-экономического анализа затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5 % в год. Анализ влияния на бюджет выполняли без дисконтирования.

Цена ибрутиниба, венетоклакса и ритуксимаба при расчете соответствовала зарегистрированной (в случае ритуксимаба — медиане зарегистрированных цен) с учетом налога на добавленную стоимость и средневзвешенной оптовой надбавки с учетом численности населения в России (11,83 %) (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что в соответствии с зарегистрированной ценой без учета налога на добавленную стоимость и оптовой надбавки затраты на терапию венетоклаксом (400 мг/сут) в течение месяца на 13,6 % ниже по сравнению с ибрутинибом (420 мг/сут) (384 953,41 и 445 474,54 руб. соответственно).

Затраты на терапию представлены в табл. 3.

При расчете учитывали затраты на коррекцию наиболее часто встречающихся побочных эффектов терапии $\geq$ III степени тяжести — нейтропении (57,7 % для комбинации венетоклакса и ритуксимаба и 19,5 % для ибрутиниба); тромбоцитопении (5,7 % для комбинации венетоклакса и ритуксимаба и 5,6 % для ибрутиниба); анемии (10,8 % для комбинации венетоклакса и ритуксимаба и 4,6 % для ибрутиниба); пневмонии (5,2 % для комбинации венетоклакса и ритуксимаба и 6,7 % для ибрутиниба) [2].

Затраты на коррекцию нежелательных реакций рассчитывали на основе тарифов обязательного медицинского страхования по г. Санкт-Петербургу на 2020 г. [8].

Поскольку в исследованиях RESONATE и MURANO было показано, что максимальная частота нежелательных реакций отмечается в первые 6 мес терапии, затраты на их коррекцию учитывали в 1-м цикле терапии (без разделения на циклы) [3, 4].

В базовом варианте стоимость терапии после прогрессирования не учитывали. При проведении анализа чувствительности оценивали также вариант с учетом стоимости терапии пациентов после перехода к прогрессированию, предполагающий назначение венетоклакса в группе ибрутиниба и ибрутиниба в группе венетоклакс + ритуксимаб [7].

Кроме этого, в рамках анализа чувствительности оценивали также влияние на результаты анализа снижения и увеличения цены регистрации венетоклакса

Таблица 2. Цены лекарственных препаратов, которые учитывали при расчете

Table 2. Drugs prices that were taken into account in the calculation

Препарат Drug	Дозировка, мг Dosage, mg	Количество в упаковке Package Quantity	Цена регистрации, руб. Registration price, rubles	Цена, использованная при расчете, руб. Price, taken into account in the calculation, rubles
Имбрувика (ибрутиниб) Imbruvica (Ibrutinib)	140	90	445 474,54	547 991,60
Венклекста (венетоклакс) Venclexta (venetoclax)	10	14	4491,3	5524,88
Венклекста (венетоклакс) Venclexta (venetoclax)	50	7	11 227,88	13 811,75
Венклекста (венетоклакс) Venclexta (venetoclax)	100	7	22 455,76	27 623,50
Венклекста (венетоклакс) Venclexta (venetoclax)	100	14	44 911,51	55 247,00
Венклекста (венетоклакс) Venclexta (venetoclax)	100	112	359 289,85	441 973,22
Ритуксимаб Rituximab			114,87 руб/мг 114.87 rubles/mg	141,31 руб/мг 141.31 rubles/mg

Таблица 3. Затраты на комбинацию венетоклакс + ритуксимаб и ибрутиниб в течение цикла, руб.

Table 3. Therapy cost of venetoclax + rituximab combination and ibrutinib during the cycle, rubles

Период Period	Венетоклакс Venetoclax	Ритуксимаб Rituximab	Венетоклакс + ритуксимаб с учетом затрат на введение ритуксимаба Venetoclax + rituximab considering costs for administering rituximab	Ибрутиниб Ibrutinib
Фаза титрования венетоклакса (5 нед) Venetoclax titration phase (5 weeks)	212 700,44	—	212 700,44	—
1-й цикл (28 дней) 1 st cycle (28 days)	441 973,22	95 380,73	538 490,65	511 458,80
2–6-й цикл (28 дней) 2–6 th cycle (28 days)	441 973,22	127 174,31	570 284,23	511 458,80
7-й и последующие циклы (28 дней) 7 th cycle and subsequent (28 days)	441 973,22	—	441 973,22	511 458,80

Таблица 4. Затраты на терапию рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза в расчете на 1 пациента (базовый вариант)

Table 4. The treatment cost of recurrent/refractory chronic lymphocytic leukemia per 1 patient (basic variant)

Затраты Costs	Венетоклакс + ритуксимаб Venetoclax + rituximab	Ибрутиниб Ibrutinib	Различия в затратах (венетоклакс + ритуксимаб vs ибрутиниб) Cost differences (venetoclax + rituximab vs ibrutinib)
На венетоклакс в фазу титрования, тыс. руб. Venetoclax costs in the titration phase, thousand rubles	212,700	0	212,700
На таргетные препараты (1-й год), тыс. руб. Costs of targeted drugs (1 st year), thousand rubles	5253,649	6079,610	—825,961
На ритуксимаб с учетом введения, тыс. руб. Rituximab costs, considering costs for administering, thousand rubles	716,113	0	716,113
Общие затраты на препараты за 1-й год, тыс. руб. (%) Total drug costs for the 1 st year, thousand rubles (%)	6182,462	6079,610	102,852 (+1,7)
На таргетные препараты за 2-й год, тыс. руб. (%) Costs of targeted drugs for the 2 nd year, thousand rubles (%)	4200,974	4861,438	—660,464 (—13,6)
На таргетные препараты за 3-й год, тыс. руб. (%) Costs of targeted drugs for the 3 rd year, thousand rubles (%)	0	4388,776	—4388,776 (—100)
На таргетные препараты за 4-й год, тыс. руб. (%) Costs of targeted drugs for the 4 th year, thousand rubles (%)	0	4067,233	—4067,233 (—100)
На коррекцию нежелательных явлений, тыс. руб. The cost of adverse events therapy, thousand rubles	38,942	16,279	22,663
Общие затраты на терапию за 4 года, тыс. руб. (%) Total therapy costs for 4 years, thousand rubles (%)	10 422,379	19 413,337	—8990,958 (—46,3)

на 15 % и снижения цены ибрутиниба на 30 % по сравнению с ценой регистрации.

При анализе влияния на бюджет оценивали также варианты с увеличением количества ежегодно выявляемых и нуждающихся в терапии пациентов на 10, 20, 30 и 50 %.

Клинико-экономический анализ проводили со ставкой дисконтирования, равной 3,5 % в год. Анализ влияния на бюджет проводили без дисконтирования.

Результаты

Анализ клинико-экономической эффективности. Затраты при терапии ХЛЛ комбинацией венетоклакс + ритуксимаб и ибрутинибом представлены в табл. 4.

Из табл. 4 видно, что режим, включающий венетоклакс, позволяет снизить объем затрат за 4 года на 46,3 %.

Результаты анализа чувствительности выявленных показателей к изменению параметров моделирования представлены в табл. 5.

Из табл. 5 видно, что при всех проанализированных вариантах венетоклакс обеспечивает снижение

затрат на терапию на 23,3–57,5 %, что говорит о надежности полученных результатов.

Анализ влияния на бюджет. Затраты при терапии ХЛЛ комбинацией венетоклакс + ритуксимаб и ибрутинибом представлены в табл. 6. Как показывают эти данные, режим, включающий венетоклакс, позволяет снизить объем затрат за 4 года на 1,579 млрд руб. (29,0 %).

При этом в случае назначения 100 % пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ комбинации венетоклакс + ритуксимаб вместо монотерапии ибрутинибом затраты на терапию в 1-й год увеличиваются на 1,9 %, а за 2, 3 и 4-й годы снижаются на 5,1; 33,3 и 48,1 % соответственно. В целом за 4 года снижение нагрузки на бюджет составит 29,0 %.

Результаты анализа чувствительности выявленных показателей к изменению параметров моделирования представлены в табл. 7. Они показывают, что уже через 3 года совокупная нагрузка на бюджет снизится при назначении комбинации венетоклакса и ритуксимаба на 17,3 % по сравнению с назначением ибрутиниба.

Таблица 5. Различия в затратах при назначении режима, включающего венетоклакс и ритуксимаб, по сравнению с монотерапией ибрутинибом при лечении рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза (анализ чувствительности)

Table 5. Cost differences in venetoclax + rituximab therapy compared with ibrutinib monotherapy for recurrent/refractory chronic lymphocytic leukemia (sensitivity analysis)

Вариант Variant	Различия в затратах, тыс. руб./пациент (%) Cost differences, thousand rubles/ patient (%)
Базовый Base	–8990,958 (–46,3)
Снижение цены венетоклакса на 15 % 15 % reduction in venetoclax price	–11 171,640 (–57,5)
Увеличение цены венетоклакса на 15 % 15 % increase in venetoclax price	–7540,859 (–38,8)
Снижение цены ибрутиниба на 30 % по сравнению с зарегистрированной ценой 30 % reduction in ibrutinib price compared to the registered price	–3171,837 (–23,3)
Увеличение частоты прогрессирования на 15 % по сравнению с базовым вариантом в обеих группах сравнения 15 % increase in progression rate compared with the baseline in both comparison groups	–8425,970 (–45,3)
Снижение частоты прогрессирования на 15 % по сравнению с базовым вариантом в обеих группах сравнения 15 % decrease in progression rate compared with the baseline in both comparison groups	–9555,942 (–47,2)
Назначение после прогрессирования в группе венетоклакс + ритуксимаб ибрутиниба, а в группе ибрутиниба – венетоклакса Ibrutinib therapy after progression in the venetoclax + rituximab group, and in the ibrutinib group – venetoclax monotherapy	–10 074,780 (–41,8)
Назначение после прогрессирования в группе венетоклакс + ритуксимаб ибрутиниба, а в группе ибрутиниба – венетоклакса с увеличением частоты прогрессирования заболевания после завершения 2-летней терапии венетоклаксом на 15 % Ibrutinib therapy after progression in the venetoclax + rituximab group, and in the ibrutinib group – venetoclax monotherapy with disease progression after completion of 2-year venetoclax therapy by 15 %	–9994,814 (–41,5)
Снижение временного горизонта исследования до 3 лет Reducing the study time horizon to 3 years	–4923,721 (–32,1)

Таблица 6. Затраты на лечение рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза при назначении таргетной терапии 100 пациентам в год (базовый вариант)

Table 6. The treatment cost for recurrent/refractory chronic lymphocytic leukemia using targeted therapy in 100 patients per year (basic option)

Затраты Costs	Назначение комбинации венетоклакс + ритуксимаб 100 % вновь выявляемых пациентов Venetoclax + rituximab in 100 % of newly diagnosed patients	Назначение ибрутиниба 100 % вновь выявляемых пациентов Ibrutinib in 100 % of newly diagnosed patients	Различия в затратах (венетоклакс + ритуксимаб vs ибрутиниб) Cost differences (venetoclax + rituximab vs ibrutinib)
1-й год <i>1st year</i>			
На венетоклакс в фазу титрования, млрд руб. Venetoclax costs in titration phase, billion rubles	0,021	0	0,021
На таргетные препараты без учета фазы титрования, млрд руб. Targeted drugs cost excluding the titration phase, billion rubles	0,535	0,618	–0,083
Общие затраты на таргетные препара- ты с учетом фазы титрования, млрд руб. The total cost of targeted drugs, considering costs for titration phase, billion rubles	0,556	0,618	–0,062
На ритуксимаб с учетом введения, млрд руб. The cost of rituximab, considering costs for administering, billion rubles	0,072	0	0,072
На коррекцию нежелательных явле- ний, млрд руб. The cost of adverse events therapy, billion rubles	0,004	0,002	0,002
Общие затраты за 1-й год, млрд руб. (%) Total costs for the 1 st year, billion rubles (%)	0,632	0,620	0,012 (+1,9)
2-й год <i>2nd year</i>			
На венетоклакс в фазу титрования, млрд руб. Venetoclax costs in titration phase, billion rubles	0,021	0	0,021
На таргетные препараты без учета фазы титрования, млрд руб. Targeted drugs cost excluding the titration phase, billion rubles	0,978	1,131	–0,153
Общие затраты на таргетные препара- ты с учетом фазы титрования, млрд руб. The total cost of targeted drugs, considering costs for titration phase, billion rubles	0,999	1,131	–0,132
На ритуксимаб с учетом введения, млрд руб. The cost of rituximab, considering costs for administering, billion rubles	0,072	0	0,072
На коррекцию нежелательных явле- ний, млрд руб. The cost of adverse events therapy, billion rubles	0,004	0,002	0,002
Общие затраты за 2-й год, млрд руб. (%) Total costs for the 2 nd year, billion rubles (%)	1,075	1,133	–0,058 (–5,1)

Окончание табл. 6

End of table 6

Затраты Costs	Назначение комбинации венетоклакс + ритуксимаб 100 % вновь выявляемых пациентов Venetoclax + rituximab in 100 % of newly diagnosed patients	Назначение ибрутиниба 100 % вновь выявляемых пациентов Ibrutinib in 100 % of newly diagnosed patients	Различия в затратах (венетоклакс + ритуксимаб vs ибрутиниб) Cost differences (venetoclax + rituximab vs ibrutinib)
3-й год <i>3rd year</i>			
На венетоклакс в фазу титрования, млрд руб. Venetoclax costs in titration phase, billion rubles	0,021	0	0,021
На таргетные препараты без учета фазы титрования, млрд руб. Targeted drugs cost excluding the titration phase, billion rubles	0,978	1,610	−0,632
Общие затраты на таргетные препараты с учетом фазы титрования, млрд руб. The total cost of targeted drugs, considering costs for titration phase, billion rubles	0,999	1,610	−0,611
На ритуксимаб с учетом введения, млрд руб. The cost of rituximab, considering costs for administering, billion rubles	0,072	0	0,072
Затраты на коррекцию нежелательных явлений, млрд руб. The cost of adverse events therapy, billion rubles	0,004	0,002	0,002
Общие затраты за 3-й год, млрд руб. (%) Total costs for the 3 rd year, billion rubles (%)	1,075	1,612	−0,537 (−33,3)
4-й год <i>4th year</i>			
На венетоклакс в фазу титрования, млрд руб. Venetoclax costs in titration phase, billion rubles	0,021	0	0,021
На таргетные препараты без учета фазы титрования, млрд руб. Targeted drugs cost excluding the titration phase, billion rubles	0,978	2,069	−1,091
Общие затраты на таргетные препараты с учетом фазы титрования, млрд руб. The total cost of targeted drugs, considering costs for titration phase, billion rubles	0,999	2,069	−1,070
На ритуксимаб с учетом введения, млрд руб. The cost of rituximab, considering costs for administering, billion rubles	0,072	0	0,072
На коррекцию нежелательных явлений, млрд руб. The cost of adverse events therapy, billion rubles	0,004	0,002	0,002
Общие затраты за 4-й год, млрд руб. (%) Total costs for the 4 th year, billion rubles (%)	1,075	2,071	−0,996 (−48,1)
Общие затраты за 4 года, млрд руб. (%) Total costs for 4 years, billion rubles (%)	3,857	5,436	−1,579 (−29,0)

Таблица 7. Различия нагрузки на бюджет при назначении режима, включающего венетоклак и ритуксимаб, 100 пациентам с рецидивирующим/рефрактерным хроническим лимфоцитарным лейкозом ежегодно по сравнению с монотерапией ибрутинибом (анализ чувствительности)

Table 7. Budget load differences for venetoclax + rituximab therapy to 100 recurrent/refractory chronic lymphocytic leukemia patients annually compared with ibrutinib monotherapy (sensitivity analysis)

Вариант Variant	Различия в затратах, млрд руб. (%) Cost differences, billion rubles (%)
Базовый Base	–1,579 (–29,0)
Снижение временного горизонта исследования до 3 лет Reducing the study time horizon to 3 years	–0,583 (–17,3)
Снижение цены венетоклакса на 15 % 15 % reduction in venetoclax price	–2,112 (–38,8)
Увеличение цены венетоклакса на 15 % 15 % increase in venetoclax price	–1,046 (–19,2)
Снижение цены ибрутиниба на 30 % по сравнению с зарегистрированной 30 % reduction in ibrutinib price compared to the registered price	+0,020 (+0,5)
Назначение после прогрессирования в группе венетоклак + ритуксимаб ибрутиниба, а в группе ибрутиниба — монотерапии венетоклаксом Ibrutinib therapy after progression in the venetoclax + rituximab group, and in the ibrutinib group — venetoclax monotherapy	–1,413 (–21,8)

При большинстве проанализированных вариантах венетоклак за 4 года обеспечивает снижение нагрузки на бюджет. Таким образом, анализ чувствительности продемонстрировал высокую надежность полученных результатов.

Заключение

Терапия рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ комбинацией венетоклакса и ритуксимаба сопоставима по клинической эффективности с монотерапией ибрутинибом и позволяет при этом существенно сни-

Назначение после прогрессирования в группе венетоклак + ритуксимаб ибрутиниба, а в группе ибрутиниба — монотерапии венетоклаксом с увеличением частоты прогрессирования заболевания после завершения 2-летней терапии венетоклаксом на 15 %
Ibrutinib therapy after progression in the venetoclax + rituximab group, and in the ibrutinib group — venetoclax monotherapy with disease progression after completion of 2-year venetoclax therapy by 15 %

–1,390
(–21,4)

Увеличение частоты прогрессирования на 15 % по сравнению с базовым вариантом в обеих группах сравнения
15 % increase in progression rate compared with the baseline in both comparison groups

–1,480
(–28,2)

Снижение частоты прогрессирования на 15 % по сравнению с базовым вариантом в обеих группах сравнения
15 % decrease in progression rate compared with the baseline in both comparison groups

–1,678
(–29,9)

Увеличение числа ежегодно выявляемых пациентов, получающих терапию, на 10 % по сравнению с базовым вариантом
10 % increase in the number of annually identified patients receiving therapy compared to the baseline

–1,737
(–29,0)

Увеличение числа ежегодно выявляемых пациентов, получающих терапию, на 20 % по сравнению с базовым вариантом
20 % increase in the number of annually identified patients receiving therapy compared to the baseline

–1,895
(–29,0)

Увеличение числа ежегодно выявляемых пациентов, получающих терапию, на 30 % по сравнению с базовым вариантом
30 % increase in the number of annually identified patients receiving therapy compared to the baseline

–2,053
(–29,0)

Увеличение числа ежегодно выявляемых пациентов, получающих терапию, на 50 % по сравнению с базовым вариантом
50 % increase in the number of annually identified patients receiving therapy compared to the baseline

–2,368
(–29,0)

зить затраты системы здравоохранения, а вследствие этого увеличить доступность инновационной терапии для данной группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний. Под редакцией акад. И.В. Поддубной, акад. В.Г. Савченко, 2018. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Eds.: Acad. I.V. Poddubnaya, Acad. V.G. Savchenko, 2018. (In Russ.)].
2. Ягудина Р.И., Тищенко Д.Г. Валидация прогностической фармакоэкономической модели включения лекарственного препарата ибрутиниба в практику терапии хронического лимфолейкоза на территории Российской Федерации. Фармакоэкономика: теория и практика 2015;3(3):37–9. [Yagudina R.I., Tishchenko D.G. Validation of predictive pharmacoeconomic model of introduction of medical product ibrutinib into chronic lymphocytic leukemia therapy practice

- in the territory of the Russian Federation. *Farmakoeconomika: teoriya i praktika* = Pharmacoeconomics: Theory and Practice 2015;3(3):37–9. (In Russ.).
3. Seymour J.F., Kipps T.J., Eichhorst B. et al. Venetoclax plus rituximab is superior to bendamustine plus rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia – results from pre-planned interim analysis of the randomized phase 3 MURANO study. *Blood* 2017;130(Suppl 1):2. DOI: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.LBA-2.LBA-2.
 4. Brown J.R., Hillmen P., O'Brien S. et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. *Leukemia* 2018;32(1):83–91. DOI: 10.1038/leu.2017.175.
 5. Chanan-Khan A., Cramer P., Demirkan F. et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2016;17(2):200–11. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00465-9.
 6. Hillmen P., Fraser G., Jones J. et al. Comparing single-agent ibrutinib, bendamustine plus rituximab (BR) and ibrutinib plus BR in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): an indirect comparison of the RESONATE and HELIOS trials. *Blood* 2015;126(23):2944. DOI: 10.1182/blood.V126.23.2944.2944.
 7. Single Technology Appraisal. Venetoclax in combination with rituximab for treating relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia [ID1097]. National Institute of Health and Care Excellence. Committee Papers. NICE 2018. 119 p. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta561/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6715163053>.
 8. Генеральное тарифное соглашение на 2020 год. Доступно по: <https://spboms.ru/page/мо#Генеральное-тарифное-соглашение>. [General tariff agreement for 2020. Available by: <https://spboms.ru/page/мо#Генеральное-тарифное-соглашение>. (In Russ.).]

Вклад авторов

А.В. Рудакова: планирование исследования, разработка дизайна исследования, построение модели, анализ клинко-экономической эффективности, анализ влияния на бюджет системы здравоохранения, оценка полученных результатов и их обсуждение;
Е.А. Стадник: планирование исследования, разработка дизайна исследования, оценка полученных результатов и их обсуждение.

Authors' contributions

A.V. Rudakova: study planning, study design development, model building, analysis of clinical and economic efficiency, analysis of the impact on the health system budget, assessment of the results and their discussion;
E.A. Stadnik: study planning, study design development, assessment of the results and their discussion.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.В. Рудакова/A.V. Rudakova: <https://orcid.org/0000-0003-0442-783X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Памяти профессора Бориса Владимировича Афанасьева (28.08.1947–16.03.2020)

Борис Владимирович был одинаково успешным в самых различных сферах деятельности. Как ученый он стал автором работ, которые легли в основу целого ряда фундаментальных исследований, а его способности клинициста и талант организатора позволили ему основать крупнейший в России центр трансплантации костного мозга и войти в число людей, определивших направление развития российской гематологии и трансплантологии. Борис Владимирович обладал способностью привлекать к себе и объединять самых разных людей. Как педагог он воспитал несколько поколений ученых и клиницистов, а его замечательные личные качества, самоотверженность, умение заинтересовать и вдохновить позволили сформировать коллектив единомышленников, способных в будущем продолжить дело его жизни.

Б.В. Афанасьев родился 28 августа 1947 г. в г. Даугавпилс Латвийской ССР в семье служащих. В 1965 г. поступил на лечебный факультет 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И.П. Павлова (в настоящее время Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова), который окончил в 1971 г. и которому в дальнейшем посвятил большую часть своей жизни.

Начало научной и направление клинической деятельности Бориса Владимировича во многом определялись влиянием его учителя и научного руководителя академика Владимира Андреевича Алмазова, который показал ему



16 марта 2020 г. ушел из жизни выдающийся российский ученый, заслуженный врач РФ, прекрасный педагог, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доктор медицинских наук, профессор Борис Владимирович Афанасьев.

на личном примере возможность сочетать блестящее клиническое и научное мышление, ежедневную работу с больными с решением фундаментальных научных задач.

Отправной точкой научной деятельности Бориса Владимировича стал ряд пионерских работ по исследованию родоначальных (стволовых) клеток человека, представлявших собой на тот момент одну из наименее исследованных и наиболее многообещающих областей экспериментальной гематологии. Борис Владимирович стал руководителем одной из первых в СССР лабораторий по изучению биологии гемопоэтических клеток у больных гематологическими заболеваниями. Разработанный им ме-

тод культивирования кроветворных клеток костного мозга человека «агаровая капля – жидкая среда» позволил исследовать как нормальную биологию кроветворения, так и патогенез целого спектра патологических состояний. Достигнутые результаты обеспечили лаборатории под руководством Бориса Владимировича лидирующие позиции в СССР и международное признание. В 1977 г. Б.В. Афанасьев защитил кандидатскую диссертацию на тему «Метод клонирования гемопоэтических стволовых клеток, изучение колониестимулирующей способности клеток костного мозга и крови гематологически здоровых лиц и больных с различными нейтропеническими состояниями», а в 1978 г. результаты исследований были успешно представлены на XVIII конгрессе Международного общества гематологов в Париже. Борис Владимирович продолжил исследования, направленные на выяснение роли и функции стволовых клеток у пациентов с различными заболеваниями. Были впервые охарактеризованы лимфоидный и миелоидный варианты бластного криза при хроническом миелолейкозе, разработаны лабораторные критерии, позволяющие определить причину аплазии костного мозга при апластической анемии и вторичных иммунных цитопениях, миелодиспластическом синдроме. Под руководством Б.В. Афанасьева была опубликована первая работа, основанная на клинико-культуральных исследованиях образцов костного мозга детей с цитопениями

неясного генеза, в которой эти изменения однозначно характеризовались как детская форма миелодиспластического синдрома. Ранее существование этого заболевания у детей подвергалось сомнению и оно не выделялось в качестве отдельной нозологической единицы. В 1983 г. Борис Владимирович защитил докторскую диссертацию на тему «Грануломоноцитопоз при остром лейкозе и бластном кризе», а в 1985 г. совместно с В.А. Алмазовым он стал автором первой в СССР монографии «Родоначальные кроветворные клетки человека», включающей данные его собственных исследований.

С середины 1980-х годов Борис Владимирович посвящает большую часть времени развитию метода трансплантации костного мозга. Несмотря на то что впервые этот метод был успешно применен в 1968 г., а с начала 1980 г. он уже широко использовался в клиниках США и Европы, в СССР его развитие в значительной степени отставало. В 1987 г. Борис Владимирович был направлен на стажировку в Центр Фреда Хатчинсона (Сиэтл, США) – ведущий центр трансплантации гемопоэтических стволовых клеток под руководством основоположника метода Эдварда Доналла Томаса, собравшего вокруг себя команду ведущих специалистов. После возвращения Борис Владимирович стал руководителем первого в стране отделения трансплантации костного мозга для онкологических заболеваний в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава СССР. Несмотря на сложную обстановку в стране, отделение продолжало работу. Под руководством Бориса Владимировича развивались международные контакты, продолжалось сотрудничество с иностранными коллегами как в сфере науки, так и в форме обмена клиническим опытом. В 1991 г. впервые в СССР была выполнена аллогенная трансплан-

тация костного мозга ребенку с резистентным вариантом острого лимфобластного лейкоза, что стало одной из важных вех отечественной гематологии. Значительное внимание на ранних этапах уделялось практическим аспектам трансплантации костного мозга. В частности, под руководством Бориса Владимировича впервые в России был внедрен метод получения периферических стволовых клеток крови, разрабатывались методы оценки посттрансплантационного химеризма, исследовались молекулярно-биологические предикторы реакции «трансплантат против хозяина». Прилагались усилия для развития различных вариантов трансплантации как аутологичной (у детей и взрослых), так и аллогенной.

В 2000 г. Борис Владимирович возвратился в ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, возглавив первую в России университетскую клинику трансплантации костного мозга. В связи с отсутствием у большинства российских пациентов совместимого по генам HLA-системы сиблинга Борис Владимирович инициировал в 2000 г. в ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова программу трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от неродственного донора, которая позволила успешно провести лечение как детей, так и взрослых с различными злокачественными и наследственными заболеваниями. С 2003 г. профессор Б.В. Афанасьев возглавил одну из первых в стране кафедр гематологии, трансфузиологии и трансплантологии факультета последипломного образования ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, обеспечивающей подготовку в России специалистов в области трансплантации костного мозга, онкологии, гематологии (онкологи, гематологи, педиатры, трансфузиологи). Борис Владимирович активно вел педагогическую деятельность

в университете, Северо-Западном и других регионах России. Многие врачи клиники начинали свой путь со студенческого научного общества, которому он всегда уделял особое внимание. Он выступал с многочисленными докладами на национальных конференциях и симпозиумах. В 2007 г. профессор Б.В. Афанасьев возглавил созданный в составе ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова по его инициативе и при его непосредственном участии, при поддержке Горбачев-Фонда и Национального резервного банка Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой (НИИ ДОГиТ), который стал одной из крупнейших трансплантационных клиник Европы. Задачей института стало внедрение новейших методов в области трансплантации, иммунотерапии и клеточной терапии, генной терапии в лечении различных заболеваний как у детей, так и у взрослых. Под руководством Бориса Владимировича Афанасьева было проведено более 4000 трансплантаций (более 400 трансплантаций в год), в том числе около 1400 у детей и подростков. За особый вклад в развитие трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в 2018 г. Б.В. Афанасьев был награжден Премией выдающихся клинических достижений от имени Европейского общества трансплантации крови и костного мозга (EBMT).

В рамках НИИ ДОГиТ была продолжена научная и практическая работа над основными направлениями. С учетом роста потребности в неродственных донорах расширялось сотрудничество с Международным регистром доноров и совершенствовались методы HLA-типирования. Кроме этого, Борис Владимирович Афанасьев внес основополагающий вклад в развитие Национального регистра неродственных доноров,

инициировав объединение в единую систему существующих в других регионах России баз данных. В настоящее время объединенная база содержит до 90 тыс. потенциальных доноров, что позволило значительно сократить зависимость российских клиник от зарубежных регистров неродственных доноров и уменьшить затраты на поиск неродственного донора. Активно велись работы по расширению спектра показаний к аллогенной трансплантации от альтернативных доноров, в первую очередь гаплоидентичных. Широкое внедрение методов профилактики реакции «трансплантат против хозяина» на основе посттрансплантационного циклофосфида позволило перейти к более широкому применению аллогенных трансплантаций от гаплоидентичного донора у взрослых и детей с различными злокачественными и незлокачественными заболеваниями. В рамках института были созданы клинические подразделения, ориентированные на проведение трансплантации костного мозга и клеточной терапии у детей и взрослых с солидными опухолями, незлокачественными (в том числе орфанными) заболеваниями. Отдельным направлением исследований всегда была оценка отдаленных результатов и отсроченной токсичности процедуры трансплантации, для снижения которой велось активное внедрение в практику режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью. Кроме этого, Борис Владимирович всегда уделял особое внимание медицинской реабилитации пациентов, для обеспечения которой было создано отдельное подразделение института.

Помимо клинических подразделений в состав института также входят лаборатории, предназначенные для проведения как прикладных, так и фундаментальных исследований. Это

позволило выполнить научные работы, направленные на изучение роли минимальной остаточной болезни, профилактики осложнений трансплантации и посттрансплантационных рецидивов, в том числе с применением методов клеточной терапии, таргетных препаратов и методов экстракорпорального фотофереза. Результаты исследований успешно внедрялись в клиническую практику, что позволило улучшить результаты лечения многих категорий заболеваний. Кроме этого, одним из приоритетных направлений клинической и научной работы была разработка методов пред- и посттрансплантационной терапии, направленных на преодоление резистентности злокачественных клеток. В комбинации с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток как «платформы» для новых методов успешно использовались таргетная и иммунотерапия, в том числе моноклональные антитела, иммуноконъюгаты, биспецифические антитела, ингибиторы иммунных контрольных точек. Под руководством Бориса Владимировича Афанасьева были успешно выполнены первые в России аллогенные трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от неродственного донора пациентам с острыми лейкозами и лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции, что дает основание для излечения от 2 заболеваний. Была выполнена первая в мире трансплантация от здорового совместимого родственного донора, рожденного вследствие *in vitro* фертилизации с предшествующей предимплантационной диагностикой в целях исключения заболевания и с учетом тканевой совместимости ребенку с синдромом Швахмана–Даймонда. Клиника НИИ ДОГиТ активно сотрудничала с EBMT, приняв участие более чем в 20 совместных исследованиях в рамках различных рабочих групп.

Б.В. Афанасьев выступил инициатором проведения ежегодного Международного симпозиума «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия», посвященного памяти Раисы Максимовны Горбачевой.

Борис Владимирович являлся главным редактором журнала «Клеточная терапия и трансплантология», первого международного журнала в России, посвященного проблемам трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и клеточной терапии, заместителем главного редактора журнала «Онкогематология», членом редакционной коллегии журналов «Гематология и трансфузиология», «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии», «Вопросы онкологии», «Российский журнал детской гематологии и онкологии», «Клинико-лабораторный консилиум», «Вестник гематологии», «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», был членом редакционного совета журнала «Leukemia», экспертного совета Международного центра по изучению трансплантации костного мозга (США).

Профессор Б.В. Афанасьев, главный внештатный гематолог Северо-Западного Федерального округа и г. Санкт-Петербурга, почетный профессор СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, заслуженный врач РФ (2010), был награжден медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2015), нагрудным знаком «За вклад в развитие здравоохранения» Казахстана (2013), медалью СПбГМУ им. акад. Г.Ф. Ланга «За значительный вклад в развитие терапии», дипломами Национального общества регенеративной медицины, многочисленными грамотами профессиональных, общественных и благотворительных организаций.

Научная деятельность профессора Б.В. Афанасьева многогранна, освещена

более чем в 300 научных публикациях, 6 монографиях. Он автор 1 изобретения, 3 рационализаторских предложений. Под руководством Бориса Владимировича состоялась защита 40 кандидатских и 10 докторских диссертаций.

Профессор Б.В. Афанасьев – основоположник научной школы, объединяющей гематологов, онкологов, педиатров и трансфузиологов. Борис Владимирович был не просто выдающимся ученым, он был мудрым наставником

и другом. Его самоотверженный труд стал примером для многочисленных учеников, работающих во многих регионах России, в странах Европы и США, которые навсегда сохранят светлую память о нем и продолжат его дело.

А.Д. Кулагин, исполняющий обязанности директора НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой,
Л.С. Зубаровская, заместитель директора по трансплантологии,
И.С. Моисеев, заместитель директора по науке,
С.Н. Бондаренко, заместитель директора по клинике,
И.В. Маркова, заместитель директора по педиатрии

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»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- 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 подписочными 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 подписочной 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.