

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

ONCOGEMATOLOGY

*Рецидивирующая
или рефрактерная
множественная миелома:
новая стратегия лечения*

*Лечение острого
миелоидного лейкоза
у детей с включением
эпигенетических
препаратов*

*Болезнь Эрдгейма–Честера:
сложности диагностики
и возможности
современной терапии*

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

2 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.

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

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.
№ 2. 1–116
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42167
Отпечатано в типографии ООО «Медиаколор»
Тираж 3000 экз.

<http://oncohematology.abvpress.ru>

2 ^{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)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

Валлев Тимур Теймуразович, д.м.н., заведующий детским 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, профессор 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 иммунологии 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 ФГАОУ 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 медицинском онкологическом центре «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 ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия 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 ФГАОУ 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 ФГАОУ 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 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России на базе ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница», главный детский патологоанатом г. Москвы (Москва, Россия)

The journal "Oncohematology" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact

factor; it is registered in the Scopus database, CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

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

ONCOHEMATOLOGY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

<http://oncohematology.abvpress.ru>

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

2 Vol. 15
'20

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. 2. 1–116
© PH "ABV-Press", 2020

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

<http://oncohematology.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF OF SECTION “PEDIATRIC ONCOHEMATOLOGY”

Samochatova Elena V., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Researcher of Hematopoiesis depressions, myeloid leukemia, rare and hereditary diseases department in Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITOR-IN-CHIEF OF SECTION “ADULT ONCOHEMATOLOGY”

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

DEPUTY OF EDITOR-IN-CHIEF

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)

Váliev Timur T., MD, PhD, Head of the Hemoblastoses Chemotherapy Children's 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; 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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Snegovoy Anton V., MD, PhD, Head of the Department of Outpatient Chemotherapy (day patient facility); Clinical Oncology Research Institute named after N.N. Trapeznikov, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 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 Transplantation 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

<i>Л.Г. Бабичева, И.В. Поддубная</i> Первая линия терапии агрессивных неходжкинских лимфом в российской клинической практике: данные исследования EQUILIBRIUM	10
<i>В.С. Немировиченко, М.А. Шервашидзе, Т.Т. Валиев, К.Л. Кондратчик</i> Результаты лечения острого миелоидного лейкоза у детей с включением эпигенетических препаратов	19
<i>С.В. Семочкин</i> Длительная непрерывная терапия как новая стратегия лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы	29
<i>Е.В. Ковалева, Т.Ю. Данзанова, Г.Т. Синюкова, Е.А. Гудилина, П.И. Лепэдату, Г.Ф. Алахвердиева, П.А. Зейналова, В.Б. Ларионова, И.В. Колядина</i> Успешный опыт применения ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике измененных поверхностных лимфатических узлов при лимфоме и метастазах солидных опухолей.	42
<i>А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, М.С. Храброва, Б.В. Афанасьев</i> Поражение почек при моноклональной гаммапатии: мультидисциплинарный подход в онкогематологии и нефрологии	49

РЕДКИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

<i>А.С. Крылов, М.Б. Долгушин, А.Д. Рыжков, А.А. Оджарова, Я.А. Щипахина, Е.А. Сушенцов, О.П. Близнюков, С.М. Каспшик, А.А. Мартинович, А.М. Строганова, С.Л. Дранко, П.А. Зейналова, Т.Т. Валиев</i> Болезнь Эрдейма—Честера. Обзор литературы и клинический случай	61
---	----

**КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

<i>А.Ю. Вашура, А.А. Девятерикова, С.С. Лукина, В.Н. Касаткин, А.Ф. Карелин</i> Поведенческие расстройства и их корреляция с нутритивным статусом у детей, завершивших лечение острого лимфобластного лейкоза и эмбриональных опухолей центральной нервной системы	76
---	----

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

<i>Т.Н. Субботина, И.Е. Маслокова, А.А. Фалеева, П.А. Николаева, А.С. Хазиева, Е.А. Дунаева, К.О. Миронов, Л.Б. Полушкина, И.С. Мартынкевич, С.В. Верещагина, Б.В. Баранкин</i> Использование программного обеспечения Minor Variant Finder для выявления и количественного определения уровня аллельной нагрузки соматических мутаций при онкогематологических заболеваниях	85
---	----

ПРОБЛЕМЫ ИНФЕКЦИЙ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

<i>Г.А. Клясова</i> Современные возможности терапии инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, у больных с опухолями системы крови	92
---	----

РЕЗОЛЮЦИЯ

Резолюция Совета экспертов по особенностям терапии множественной миеломы в условиях пандемии COVID-19	108
---	-----

НЕКРОЛОГ

Памяти Андрея Ивановича Воробьева	113
---	-----

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEMOBLASTOSES*L.G. Babicheva, I.V. Poddubnaya***The first-line therapy of aggressive non-Hodgkin's lymphomas in russian clinical practice: data from the EQUILIBRIUM study 10***V.S. Nemirovchenko, M.A. Shervashidze, T.T. Valiev, K.L. Kondratchik***Treatment results of pediatric acute myeloid leukemia with epigenetic drugs addition 19***S.V. Semochkin***Long-term continuous treatment as a new strategy for relapsed or refractory multiple myeloma 29***E.V. Kovaleva, T. Yu. Danzanova, G.T. Sinyukova, E.A. Gudilina, P.I. Lepedatu, G.F. Allahverdieva, P.A. Zeynalova, V.B. Larionova, I.V. Kolyadina***Successful experience in the use of ultrasound elastography in the differentiating of lymphomatous and metastatic superficial lymphadenopathy 42***A.V. Smirnov, V.A. Dobronravov, M.S. Khrabrova, B.V. Afanasyev***Kidney involvement in monoclonal gammopathies: multidisciplinary approach in oncohematology and nephrology 49****RARE HEMATOLOGICAL DISEASES: DIAGNOSTIC DIFFICULTIES***A.S. Krylov, M.B. Dolgushin, A.D. Ryzhkov, A.A. Odzharova, Ya.A. Shchipakhina,**E.A. Sushentsov, O.P. Bliznyukov, S.M. Kaspshik, A.A. Martinovich,**A.M. Stroganova, S.L. Dranko, P.A. Zeynalova, T.T. Valiev***Erdheim–Chester disease. Literature review and clinical case 61****QUALITY OF LIFE AND FOLLOW-UP OF ONCEMATOLOGICAL PATIENTS***A. Yu. Vashura, A.A. Devyaterikova, S.S. Lukina, V.N. Kasatkin, A.F. Karelin***Behavioral disorders and their correlation with nutritional status of children, complete the treatment of acute lymphoblastic leukemia and embryonic central nervous system tumors 76***T.N. Subbotina, I.E. Maslyukova, A.A. Faleeva, P.A. Nikolaeva, A.S. Khazieva, E.A. Dunaeva, K.O. Mironov, L.B. Polushkina, I.S. Martynkevich, S.V. Vereshchagina, B.V. Barankin***Using the Minor Variant Finder software to identify and quantify the allelic burden level of somatic mutations in oncohematologic diseases 85****INFECTION PROBLEMS IN ONCOHEMATOLOGY***G.A. Klyasova***Current treatment options for infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in patients with hematological malignancies 92****RESOLUTION****Expert Council resolution on the specifics of multiple myeloma therapy during COVID-19 pandemic 108****OBITUARY****In memory of Andrey Ivanovich Vorobyev 113**

Первая линия терапии агрессивных неходжкинских лимфом в российской клинической практике: данные исследования EQUILIBRIUM

Л.Г. Бабичева, И.В. Поддубная

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

Контакты: Лали Галимовна Бабичева lalibabicheva@mail.ru

Цель исследования — оценка эффективности 1-й линии ритуксимабсодержащей терапии В-клеточных лимфопрлиферативных заболеваний в российской клинической практике в период с 2014 по 2017 г.

Материалы и методы. В пострегистрационное многоцентровое исследование EQUILIBRIUM были включены 1000 пациентов в возрасте от 21 до 91 года с верифицированным диагнозом В-клеточной неходжкинской лимфомы или хронического лимфолейкоза, получивших не менее 4 циклов ритуксимабсодержащей терапии препаратом Ацеллбия®. В группу больных с агрессивными неходжкинскими лимфомами (аНХЛ) включены 295 пациентов с медианой возраста 55,9 года: диффузная В-крупноклеточная лимфома — 87 %, первичная медиастинальная лимфома — 11 %, лимфома Беркитта — 1 %. Группа характеризуется наличием агрессивных клинических признаков, отражающих неблагоприятный прогноз: у большинства пациентов диагностированы генерализованные стадии (61 %), в половине случаев (50,2 %) выявлены экстранодальные локализации опухолевых очагов (у 32,4 % пациентов их было 2 и более). Адекватное, соответствующее отечественным и зарубежным рекомендациям лечение (R-СНОР, режимы R-СНОЕР и R-ЕРОСН, высокоинтенсивные режимы NHL-BFM-R, R-НурерСVAD и R-МАСОР-В) получили подавляющее большинство пациентов (84,5 %). Использование лечения по программам R-CVP, FCR, RB, Chl-R, R-монотерапия (проведенное 15,5 % пациентам) расценивалось как неадекватное для этой категории пациентов.

Результаты. По результатам финальной оценки установлена высокая эффективность терапии. Общий ответ превысил 90 %, полная ремиссия достигнута у большинства больных аНХЛ (68,5 %), частичная ремиссия — у каждого 5-го пациента (21,8 %). При медиане наблюдения 15 мес зарегистрировано 16 (5,42 %) летальных исходов и 34 (11,53 %) события. При оценке отдаленных результатов установлено, что медианы бессобытийной и общей выживаемости не достигнуты. Выявлены статистически значимые различия в показателях общей ($p = 0,00000$) и бессобытийной ($p = 0,00000$) выживаемости в зависимости от эффективности 1-й линии терапии. Это в очередной раз подтверждает тот факт, что основной целью терапии аНХЛ является достижение полной ремиссии.

Заключение. Применение доступного и соответствующего отечественным клиническим рекомендациям лечения пациентов с аНХЛ с включением российского биоаналога моноклонального анти-CD20 антитела препарата Ацеллбия® демонстрирует высокую непосредственную эффективность и удовлетворительные отдаленные результаты, сравнимые с ретроспективным анализом предшествующих клинических исследований оригинального препарата ритуксимаба.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, ритуксимаб, Ацеллбия®, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, рутинная клиническая практика, 1-я линия терапии

Для цитирования: Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Первая линия терапии агрессивных неходжкинских лимфом в российской клинической практике: данные исследования EQUILIBRIUM. Онкогематология 2020;15(2):10–8.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-10-18



The first-line therapy of aggressive non-Hodgkin's lymphomas in russian clinical practice: data from the EQUILIBRIUM study

L.G. Babicheva, I.V. Poddubnaya

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

The objective: evaluation of effectiveness of the first-line therapy with rituximab of B-cell lymphoproliferative diseases in Russian clinical practice in the period from 2014 to 2017.

Materials and methods. The EQUILIBRIUM post-registration multicenter study included 1000 patients aged 21 to 91 years old with a verified diagnosis of B-cell non-Hodgkin's lymphoma, or chronic lymphocytic leukemia, who received at least 4 cycles of rituximab-containing

therapy with Acellbia®. The group of aggressive non-Hodgkin's lymphomas (aNHL), which is the subject of this article, included 295 patients with a median age of 55.9 years: diffuse B-large cell lymphoma – 87 %, primary mediastinal lymphoma – 11 %, Burkitt's lymphoma – 1 %. Group characterized by the presence of aggressive clinical signs reflecting the poor prognosis: in the majority of patients, generalized stages were diagnosed (61 %), in half of the cases (50.2 %), extranodal localization of tumor foci was detected (in 32.4 % of patients there were 2 or more). The overwhelming majority of patients (84.5 %) received adequate treatment complying with national and international recommendations (R-CHOP, R-CHOEP and R-EPOCH, high-intensity NHL-BFM-R, R-HyperCVAD and R-MACOP-B regimes). The use of R-CVP, FCR, RB, Chl-R, R-monootherapy treatment programs (which received 15.5 % of patients) was considered inadequate for this category of patients.

Results. According to the results of the final assessment, high therapy efficacy was established: the overall response exceeded 90 %, complete remission was achieved in most patients with aNHL (68.5 %), partial remission – in every 5th patient (21.8 %). With a median follow-up of 15 months, 16 (5.42 %) deaths and 34 (11.53 %) events were registered. Median of event-free survival and overall survival have not been achieved. Statistically significant differences depending on first-line therapy efficacy were found in overall survival ($p = 0.00000$) and event-free survival ($p = 0.00000$), once again confirming that the main goal of aNHL treatment is to achieve complete remission.

Conclusion. Available and compliant with national clinical guidelines treatment of aNHL patients with Russian bioanalogue of anti-CD20 monoclonal antibodies (Acellbia®) demonstrates high immediate efficacy and acceptable long-term results, comparable to a retrospective analysis of previous clinical studies of the original drug rituximab.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, rituximab, Acellbia®, diffuse B-large cell lymphoma, routine clinical practice, first-line therapy

For citation: Babicheva L.G., Poddubnaya I.V. The first-line therapy of aggressive non-Hodgkin's lymphomas in russian clinical practice: data from the EQUILIBRIUM study. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(2):10–8. (In Russ.).

Введение

В современных условиях адекватно оценить качество медицинской помощи без стандартизации диагностических и лечебных подходов невозможно. В соответствии с действующим в России законодательством одним из основных документов по стандартизации в здравоохранении становятся клинические рекомендации, содержащие основанную на научных доказательствах структурированную информацию, сфокусированную на поддержке принятия врачебного решения в выборе оптимальных подходов в диагностике, лечении, реабилитации и профилактике в рамках оказания медицинской помощи пациенту.

В российской государственной политике с 2013 г. началась масштабная программа по разработке отечественных клинических рекомендаций, направленная на строгое регламентирование процесса разработки и утверждения рекомендаций в целях присвоения им статуса нормативно-правовой единицы в регулировании медицинской деятельности. В рамках осуществления этой программы к концу 2017 г. профессиональными медицинскими сообществами России были разработаны и внедрены более 1200 клинических рекомендаций, которые доступны в Федеральной электронной медицинской библиотеке [1].

Активная работа по разработке клинических рекомендаций онкогематологического профиля начата в 2007 г. от момента создания первой в России рабочей группы по лечению больных хроническим лимфолейкозом. Рекомендации были разработаны и изданы в 2008 г. с актуализацией и переизданием в 2010–2011 гг. С учетом успешного опыта инициализации клинических рекомендаций, а также растущей потребности в аналогичных документах для других нозологических форм Российское общество онкогематологов (РООГ) под руководством академика И.В. Поддубной

совместно с Национальным гематологическим обществом под руководством академика В.Г. Савченко в 2011 г. выступили с инициативой создания Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, первая версия которых была подготовлена в 2012 г. и одобрена экспертами Национальной всеобщей онкологической сети США (NCCN) в декабре 2012 г. Экстравыпуск журнала «Современная онкология» 2013 г., содержащий бумажную версию документа, стал первой настольной книгой практических гематологов и онкологов России и ближнего зарубежья [2]. Понимание постоянного пополнения накапливаемых новых данных клинических исследований, внедрения новых терапевтических агентов стало основой для создания динамичного документа, который актуализируется рабочей группой каждые 2 года. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний были переизданы в 2016, 2018 гг. и актуализированы для приведения в соответствие с рубрикатом клинических рекомендаций Минздрава России в 2020 г. [3].

После публикации клинических рекомендаций необходимо содействовать их распространению и активному использованию в рутинной клинической практике. Этот процесс может занять годы из-за возможных многочисленных препятствий на пути реализации, включая нерешительность врачей в отношении изменения рутинной практики, трудности с навигацией по рекомендациям, а также с доступом к ним в пункте оказания медицинской помощи [4].

Помимо предоставления информационных ресурсов практическим врачам обязательным аспектом улучшения качества оказания медицинской помощи является динамическая оценка рутинной клинической практики.

В 2011 г. в России по инициативе РООГ был создан регистр лимфопролиферативных заболеваний, в который в течение 3 лет вносились данные историй болезней 13 500 пациентов из 44 центров различных регионов России. Популяция пациентов с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) насчитывала 4512 человек, у половины из которых ($n = 2019$; 50 %) была диагностирована диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ). В период с 2011 по 2014 г. по данным регистра иммунохимиотерапия с включением ритуксимаба была проведена лишь у 54 % пациентов с диагнозом В-клеточная НХЛ в целом и у 56 % пациентов с ДВККЛ. Адекватное лечение, соответствующее клиническим рекомендациям при ДВККЛ, было назначено менее чем половине пациентов – в 510 (47 %) из 1078 случаев, что отразилось на непосредственных результатах лечения: отмечена крайне низкая частота полных ремиссий (17 %) при общем ответе 51 %.

Анализ данных регистра обусловил необходимость проведения повторной оценки рутинной клинической практики в связи с улучшением доступности ритуксимаба для российских пациентов за счет внедрения в клиническую практику биоаналога препарата Ацеллбия®, а также вследствие увеличения образовательной активности российских гематологов, регулярного пересмотра и переиздания Российских клинических рекомендаций. Основной задачей исследования EQUILIBRIUM стала оценка динамики приверженности врачей к выполнению клинических рекомендаций при оказании помощи пациентам онкогематологического профиля.

Цель исследования EQUILIBRIUM – оценка эффективности 1-й линии ритуксимабсодержащей терапии В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний в российской клинической практике в период с 2014 по 2017 г.

Материалы и методы

В протокол были включены 1000 пациентов из 44 аккредитованных медицинских центров России в возрасте от 21 до 91 года с верифицированным диагнозом В-клеточной НХЛ или хронического лимфолейкоза, получивших не менее 4 циклов ритуксимабсодержащей терапии препаратом Ацеллбия®.

В группу агрессивных неходжкинских лимфом (аНХЛ) включены 295 пациентов с медианой возраста 55,9 года. У подавляющего большинства ($n = 258$; 87 %) диагностирована ДВККЛ, в 33 (11 %) случаях – первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, в 4 (1 %) – лимфома Беркитта (рис. 1).

Основным способом оценки распространенности заболевания, размеров и локализации поражений при аНХЛ стала компьютерная томография, которая была проведена 238 (80,6 %) пациентам. У четверти пациентов ($n = 74$; 25 %) выполняли позитронно-эмиссионную томографию, еще реже ($n = 38$; 13 %) – магнитно-резонансную томографию.

Определение распространенности заболевания при аНХЛ осуществляли в соответствии с клинической классификацией Ann Arbor в модификации Costwold, согласно которой большинство пациентов ($n = 180$; 61 %) отнесены к генерализованным стадиям (рис. 2).

В результате обследования наиболее часто выявляемой локализацией предсказуемо оказались лимфатические узлы шейно-надключичных и подмышечных зон (50,2 и 42,7 % соответственно). Следующие ранговые места заняли лимфатические узлы паховой области, а также парааортальные и брыжеечные, которые обнаружены в 41,0 и 39,5 % случаев соответственно.

У половины из 289 пациентов с аНХЛ ($n = 145$; 50,2 %) выявлены экстранодальные локализации опухолевых образований, причем у подавляющего большинства из них ($n = 98$; 67,6 %) диагностировано единичное экстранодальное поражение, у трети больных ($n = 47$; 32,4 %) их было 2 и более, что является неблагоприятным фактором прогноза. Из экстранодальных локализаций более чем у трети пациентов ($n = 102$;

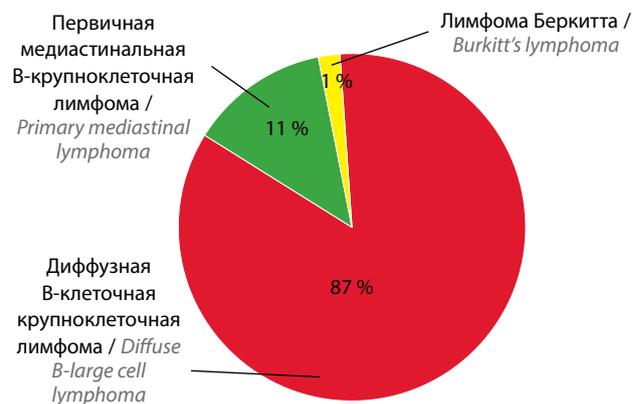


Рис. 1. Распределение пациентов по вариантам агрессивных неходжкинских лимфом

Fig. 1. Distribution of patients by aggressive non-Hodgkin's lymphomas variants

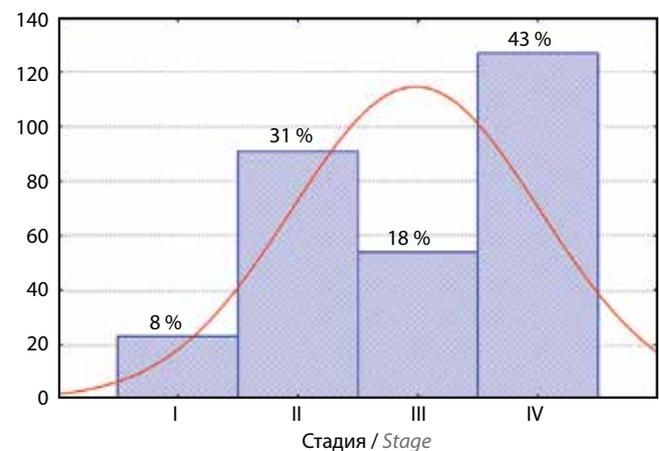


Рис. 2. Распределение агрессивных неходжкинских лимфом по стадиям

Fig. 2. The distribution of aggressive non-Hodgkin's lymphomas by stages

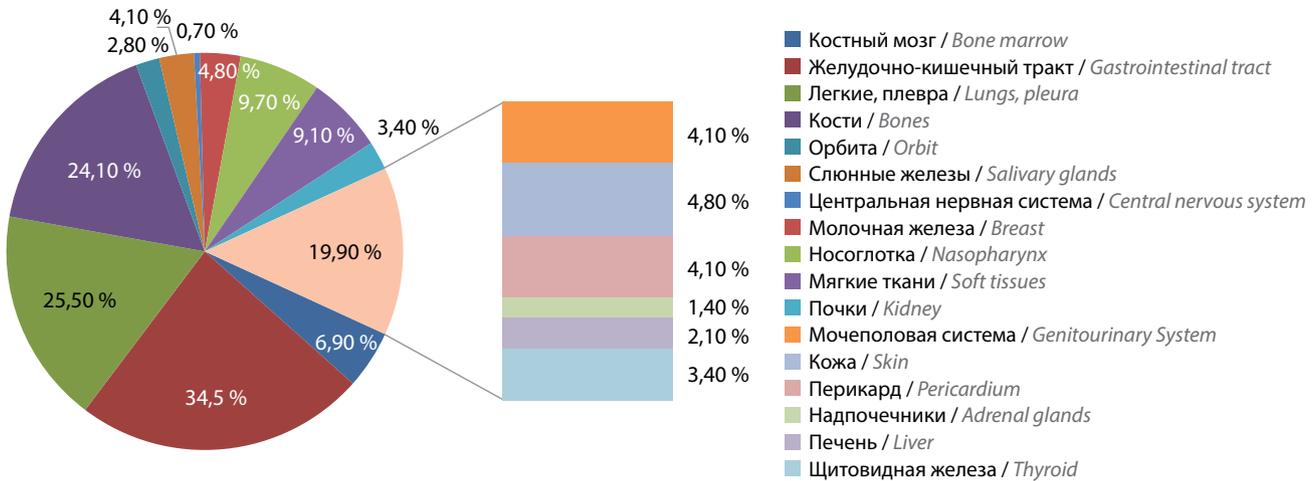


Рис. 3. Экстранодальное поражение при агрессивных неходжкинских лимфомах
 Fig. 3. Extranodal lesion in aggressive non-Hodgkin's lymphomas

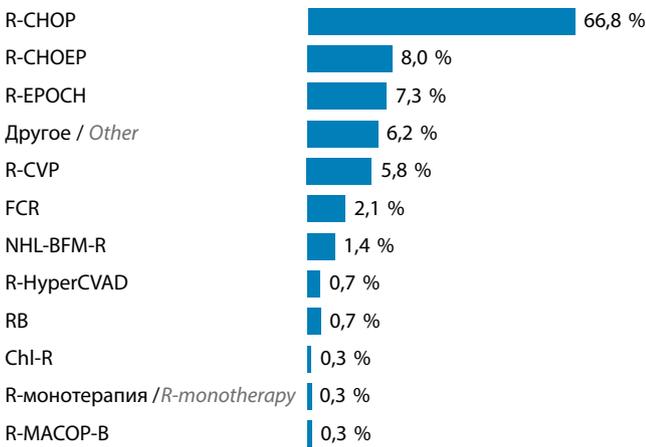


Рис. 4. Лечение пациентов с агрессивными неходжкинскими лимфомами
 Fig. 4. Therapy of aggressive non-Hodgkin's lymphomas patients

34,5 %) диагностировано поражение органов желудочно-кишечного тракта, вовлечение легких и плевры зарегистрировано у 75 (25,5 %) пациентов, распространение на кости выявлено у 71 (24,1 %) больного (рис. 3).

Лечение. Подавляющее большинство пациентов ($n = 249$; 84,5 %) получили адекватное, соответствующее отечественным и зарубежным рекомендациям лечение: программу R-CHOP – 197 (66,8 %) пациентов; режимы R-CHOEP и R-EPOCH – 27 (8 %) и 26 (7,3 %); схемы NHL-BFM-R, R-HyperCVAD и R-MACOP-B – 4 (1,4 %), 2 (0,7 %) и 1 (0,3 %) соответственно. Нельзя охарактеризовать как адекватное для этой категории пациентов лечение по программам R-CVP, FCR, RB, ChI-R, R-монотерапия и некоторые другие режимы, которые были проведены 46 (15,5 %) пациентам (рис. 4).

При использовании препарата Ацеллбия® инфузионные реакции средней степени тяжести зарегистрированы в общей сложности у 16 (5,4 %) больных аНХЛ.

Тяжелая инфузионная реакция, потребовавшая остановки введения и неотложного лечения нежелательного явления, зафиксирована у 1 (0,3 %) пациента с ДВККЛ.

Результаты

Непосредственная эффективность. Промежуточную оценку эффективности проводили после 2–4 курсов химиоиммунотерапии, преимущественно с использованием тех же визуальных методов исследования, которые выполняли в дебюте заболевания для определения распространенности. В результате усредненной промежуточной оценки установлено, что основным ответом на терапию на этом этапе лечения было достижение частичной ремиссии ($n = 188$; 63,9 %); полная ремиссия достигнута менее чем у трети больных аНХЛ ($n = 80$; 27,1 %).

По окончании всей программы химиоиммунотерапии (после 6–8 курсов) проводили финальную оценку, которая продемонстрировала выразительное увеличение эффективности лечения: полная ремиссия достигнута у 203 (68,5 %) больных, частичная ремиссия – у 64 (21,8 %).

В целях установления сроков реализации результатов терапии проведен сравнительный анализ данных промежуточной (после 2–4 курсов) и финальной (после 6–8 курсов) оценки эффективности. К концу всей программы терапии доля пациентов с полной ремиссией возросла на 41,4 %, в основном за счет увеличения эффективности среди пациентов с частичным ответом (табл. 1).

Следует подчеркнуть, что, несмотря на отсутствие этой опции в клинических рекомендациях, поддерживающая терапия ритуксимабом была назначена 72 (24,6 %) больным аНХЛ, что не отразилось на отдаленных результатах лечения.

Отдаленные результаты лечения. Несмотря на небольшой период наблюдения (медиана 15 (1–40) мес),

Таблица 1. Оценка ответа и динамика эффективности терапии агрессивных неходжкинских лимфом

Table 1. Evaluation of response and treatment efficacy dynamics in aggressive non-Hodgkin's lymphomas patients

Ответ на терапию Response to therapy	Промежуточная оценка, n (%) Interim evaluation, n (%)	Динамика ответа, % Response dynamics, %	Финальная оценка, n (%) Final evaluation, n (%)
Полная ремиссия Complete remission	80 (27,1)	+41,4	203 (68,5)
Частичная ремиссия Partial remission	188 (63,9)	-42,1	64 (21,8)
Стабилизация Stabilization	25 (8,3)	-2,8	16 (5,5)
Прогрессирование Progression	2 (0,8)	+3,2	12 (4,0)

для оценки результатов лечения больных аНХЛ представляется возможным сделать определенные заключения. Было зарегистрировано 16 (5,42 %) летальных исходов и 34 (11,53 %) события. При оценке отдаленных результатов для пациентов, завершивших полную программу лечения, установлено, что медианы бессобытийной выживаемости (БСВ) и общей выживаемости (ОВ) не достигнуты (рис. 5, 6).

Не выявлено статистически значимых различий в показателях ОВ ($p = 0,766$) и БСВ ($p = 0,898$) в зависимости как от варианта аНХЛ, так и от схемы химиоиммунотерапии (БСВ; $p = 0,475$) (рис. 7, 8).

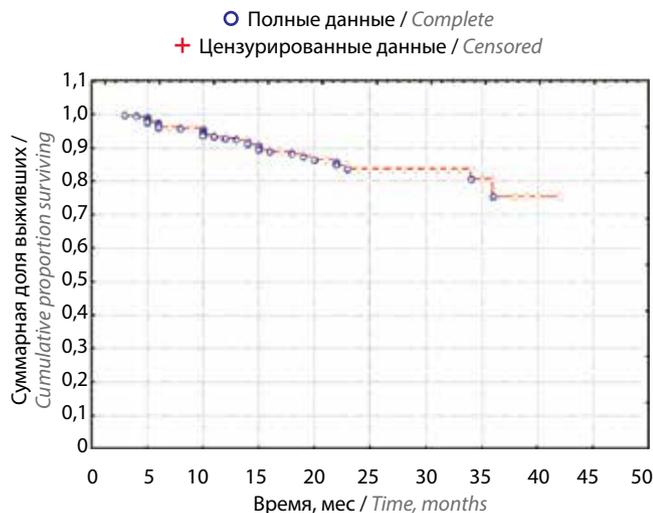


Рис. 5. Бессобытийная выживаемость пациентов с агрессивными неходжкинскими лимфомами

Fig. 5. Event-free survival of aggressive non-Hodgkin's lymphomas patients

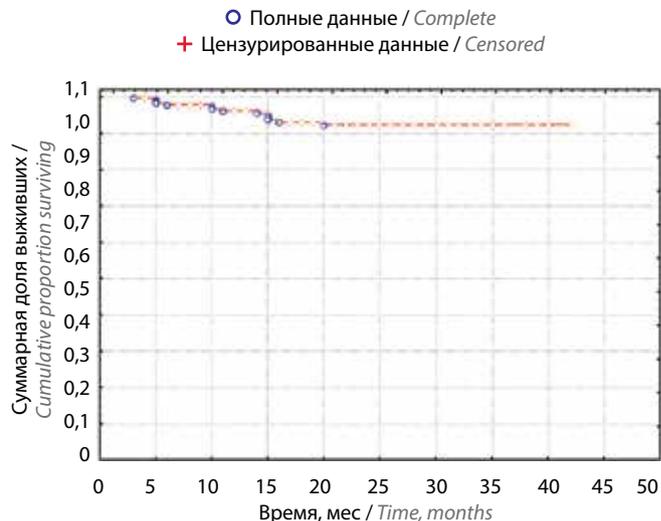


Рис. 6. Общая выживаемость пациентов с агрессивными неходжкинскими лимфомами

Fig. 6. Overall survival of aggressive non-Hodgkin's lymphomas patients

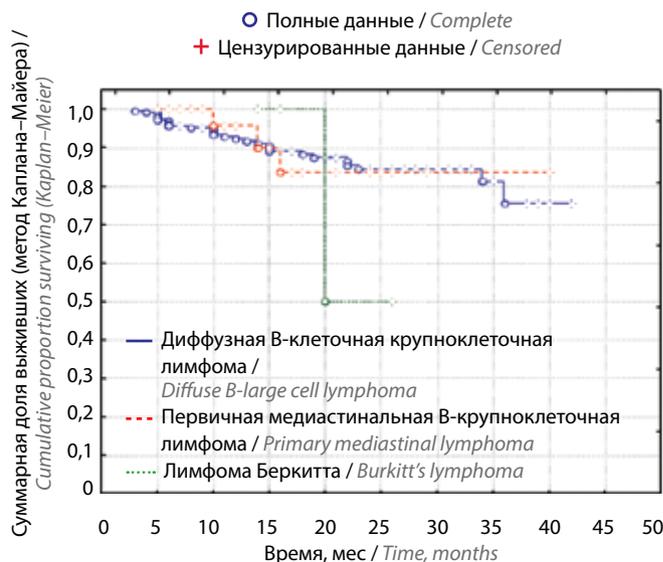


Рис. 7. Бессобытийная выживаемость в зависимости от варианта агрессивных неходжкинских лимфом ($p = 0,898$)

Fig. 7. Event-free survival according to aggressive non-Hodgkin's lymphomas variants ($p = 0,898$)

Методом Breslow (Generalized Wilcoxon) обнаружены статистически значимые различия в показателях БСВ в зависимости от стадии аНХЛ ($p = 0,00139$), хотя медианы БСВ на момент среза данных не были достигнуты (рис. 9).

Статически значимые различия с высоким уровнем достоверности получены в показателях ОВ ($p = 0,00000$) и БСВ ($p = 0,00000$) в зависимости от эффективности 1-й линии терапии. Медиана БСВ у пациентов с прогрессированием составила 8 мес, медиана ОВ – 10 мес, что в очередной раз подтверждает основную цель 1-й линии терапии агрессивных лимфом – достижение полной ремиссии (рис. 10).

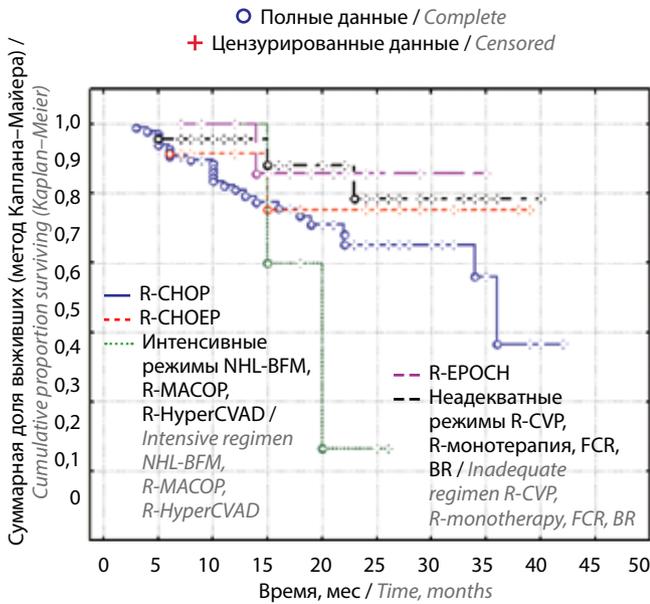


Рис. 8. Бессобытийная выживаемость в зависимости от схемы химиоиммунотерапии ($p = 0,4757$)
Fig. 8. Event-free survival according to treatment regimen ($p = 0.4757$)

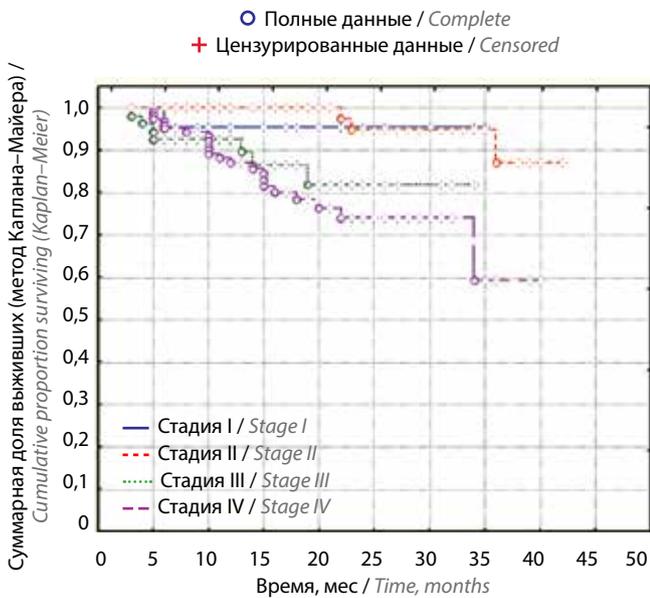


Рис. 9. Бессобытийная выживаемость в зависимости от стадии агрессивных неходжкинских лимфом ($p = 0,00139$)
Fig. 9. Event-free survival according to aggressive non-Hodgkin's lymphomas stage ($p = 0.00139$)

Обсуждение

В 2011 г. в России в целях улучшения качества оказания медицинской помощи под эгидой РООГ был создан регистр лимфопролиферативных заболеваний, в который с 2011 по 2014 г. включены данные 13 500 пациентов. Популяция пациентов с НХЛ насчитывала 4512 случаев со следующим распределением по вариантам согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра: диффузная В-крупноклеточная лимфома – 2513 (56 %) пациентов, фолликулярная

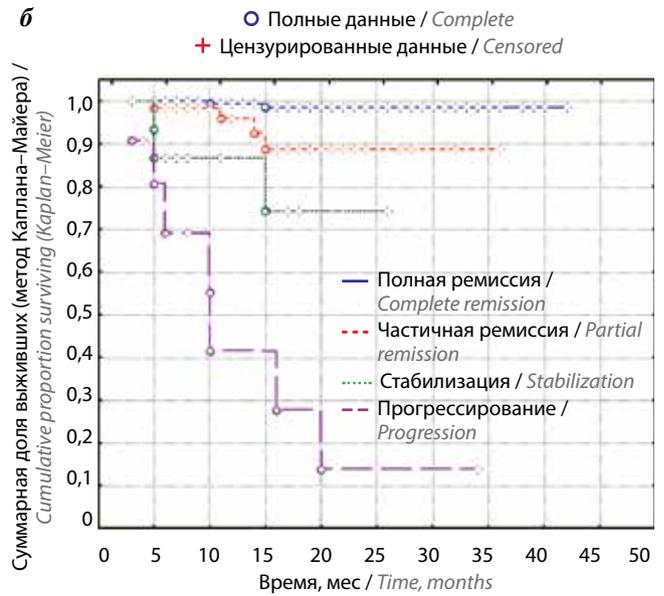
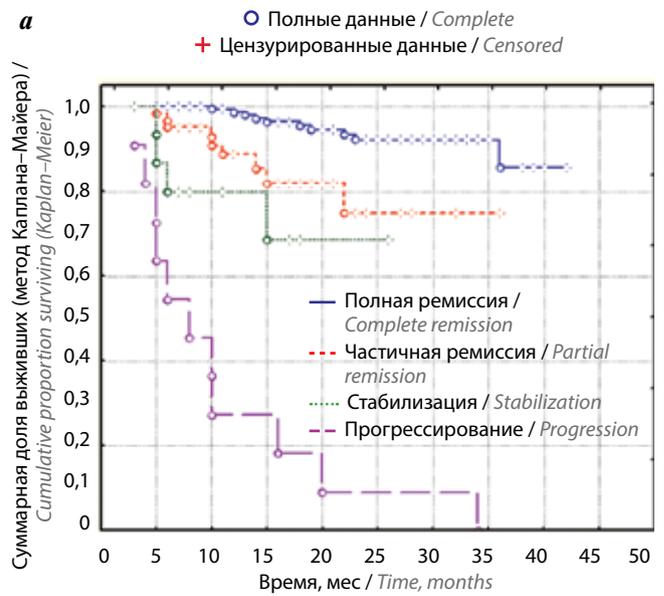


Рис. 10. Бессобытийная (а) и общая (б) выживаемость в зависимости от эффективности 1-й линии терапии ($p = 0,00000$ в обоих случаях)
Fig. 10. Event-free (a) and overall (b) survival according to the first-line treatment effect ($p = 0.00000$ in both)

лимфома – 478 (11 %), Т-клеточные лимфомы – 246 (5 %), лимфома Беркитта – 53 (1 %), другие неуточненные типы лимфом – 1222 (27 %).

Сравнение результатов терапии по данным регистра лимфопролиферативных заболеваний (2011–2014 гг.) и клинического исследования EQUILIBRIUM, которое охватывает данные реальной клинической практики за период с 2014 по 2017 г., не лишено определенных условностей, но представляет бесспорный интерес. Не вызывает сомнений адекватность проведения параллелей выбора варианта терапии в этих 2 исторических периодах (табл. 2).

По данным исследования EQUILIBRIUM, подавляющее большинство пациентов ($n = 249$; 84,5 %)

Таблица 2. Варианты лечения агрессивных неходжкинских лимфом (данные регистра лимфопролиферативных заболеваний и исследования EQUILIBRIUM)

Table 2. Aggressive non-Hodgkin's lymphomas treatment options (data from Lymphoproliferative Register and EQUILIBRIUM study)

Лечение Treatment	Частота использования, % Frequency of use, %	
	Регистр лимфо- пролиферативных заболеваний (2011–2014) Lymphoproliferative Register (2011–2014)	EQUILIBRIUM (2014–2017)
R-CHOP, R-CHOEP, R-EPOCH	43,0	82,1
NHL-BFM-R, R-HyperCVAD, R-MACOP-B	1,9	2,4
R-CVP, FCR, RB, Chl-R, R-монотерапия R-CVP, FCR, RB, Chl-R, R-mono- therapy	11,3	15,5
CHOP	29,0	–
CVP	3,0	–
Другое Other	11,8	–

получили адекватное, соответствующее отечественным и зарубежным рекомендациям лечение. К таковым можно отнести программу R-CHOP, режимы R-CHOEP и R-EPOCH, а также в некоторых клинически обусловленных ситуациях высокоинтенсивные режимы NHL-BFM-R, R-HyperCVAD и R-MACOP. Нельзя охарактеризовать как адекватное для этой категории пациентов лечение по программам R-CVP, FCR, RB, Chl-R, R-монотерапия и некоторые другие режимы, которые были выполнены всего 46 (15,5 %) пациентам.

Проведение лечения в соответствии с клиническими рекомендациями не могло не отразиться на непосред-

ственной эффективности: полная ремиссия была достигнута у 203 (68,5 %) больных ДВККЛ и другими аНХЛ, частичная ремиссия – у 64 (21,8 %) против 29 и 27 % по данным регистра лимфопролиферативных заболеваний. Таким образом, общий эффект увеличился с 56 % по данным регистра до 90,3 % в наблюдательном исследовании EQUILIBRIUM.

Суммируя, можно сделать заключение о клинически значимом и достоверном улучшении результатов 1-й линии терапии В-клеточных аНХЛ за счет комплекса мер, включающих увеличение доступности современных лекарственных средств (в частности, ритуксимаба за счет использования отечественного биоаналога – препарата Ацеллбия®), и повышения приверженности к выполнению клинических рекомендаций в реальной клинической практике.

Заключение

В пострегистрационное исследование EQUILIBRIUM, целью которого стало изучение подходов к назначению, терапевтического потенциала и безопасности препарата Ацеллбия® (первого российского биоаналога ритуксимаба) в российской клинической практике лечения В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, были включены 1000 пациентов, у 295 из которых установлен диагноз аНХЛ. Полученные результаты позволили детально изучить, охарактеризовать рутинную клиническую практику и сделать обоснованный вывод о том, что применение доступного и соответствующего отечественным клиническим рекомендациям лечения с включением российского биоаналога анти-CD-20 моноклональных антител позволяет достигать высокой непосредственной эффективности и удовлетворительных отдаленных результатов лечения, сравнимых с таковыми в ретроспективном анализе предшествующих клинических исследований оригинального препарата ритуксимаба. Выявлены погрешности назначения терапии, не соответствующие международным и российским клиническим рекомендациям (в 15,5 % случаев при терапии аНХЛ).

Появление отечественных качественных биоаналогов моноклональных антител в арсенале врача повышает доступность высокоэффективной и безопасной лекарственной помощи пациентам, что наглядно демонстрируют результаты исследования EQUILIBRIUM.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Материалы совещания с внештатными главными специалистами Минздрава России по вопросу разработки клинических рекомендаций. Доступно по: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2014/05/07/1823-v-minzdrave-rossii-proshlo-soveshanie-s-glavnymi-vneshtatnymi-spetsialistami-po-voprosu-razrabotki-klinicheskikh-rekomendatsiy> (дата обращения 15.05.2017). [Materials of meeting with head specialists of the Ministry of Health of the Russia on clinical recommendations development. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2014/05/07/1823-v-minzdrave-rossii-proshlo-soveshanie-s-glavnymi-vneshtatnymi-spetsialistami-po-voprosu-razrabotki-klinicheskikh-rekomendatsiy> (access date 15.05.2017). (In Russ.).]
2. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний, 2012. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. Современная онкология (экстра-выпуск) 2013. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases, 2012. Eds.: I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. *Sovremennaya onkologiya (Ekstravyпуск)* = *Modern Oncology Journal (Extra Issue)* 2013. (In Russ.).]
3. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний, 2018. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases, 2018. Eds.: I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. Moscow: Buki Vedi. (In Russ.).]
4. Akl E.A., Meerpohl J.J., Elliott J. et al. Living systematic reviews: 4. Living guideline recommendations. *J Clin Epidemiol* 2017;91:47–53. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2017.08.009.

Благодарность. Выражаем благодарность нашим соисследователям из 48 лечебных учреждений России: ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ» (Москва), ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» (Волгоград), ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург), ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» (Санкт-Петербург), ГУЗ «Краевой клинический центр онкологии» (Хабаровск), КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1» им. проф. С.И. Сергеева Минздрава Хабаровского края (Хабаровск), ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области» (Калининград), ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова» (Петрозаводск), ГБУЗ НО «Больница скорой медицинской помощи г. Дзержинска» (Дзержинск), ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 4» (Саранск), ГБУЗ РМ «Республиканский онкологический диспансер» (Саранск), БУ ЧР «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашской Республики (Чебоксары), ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника № 218 ДЗМ» (Москва), ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» (Екатеринбург), ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (Челябинск), ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» (Белгород), ГАУЗ «Брянский онкологический диспансер» (Брянск), ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница» (Калуга), ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница» (Тула), ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница» (Тверь), ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер» (Тверь), ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» (Ярославль), ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» (Кемерово), ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан (Казань), АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии (Чебоксары), ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница» (Ростов-на-Дону), ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара), ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница» (Ульяновск), ГБУ РО «Областная клиническая больница» (Рязань), ГБУЗ НСО «ГКБ № 2» (Новосибирск), ГБУЗ МО «Королевская городская больница № 2» филиал Костинский (Королев), Обособленное подразделение «Центр амбулаторной онкологической помощи» ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. Д.Д. Плетнёва ДЗМ» (Москва), ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва), ГБУЗ г. Москвы «ГКБ № 52 ДЗМ» (Москва), КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7» (Красноярск), стационар КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (Барнаул), ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (Иркутск), ГБУЗ ВО «Областная клиническая больница» (Владимир), ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» (Архангельск), ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» (Владивосток), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ростов-на-Дону), ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова» (Уфа), ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер» (Ставрополь), ГБУЗ г. Москвы «Онкологический диспансер № 4 ДЗМ» (Москва), ГУЗ «Липецкая городская больница № 3 «Свободный сокол» (Липецк), ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» (Санкт-Петербург), ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан (Казань), филиал № 4 ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника № 11 ДЗМ» (Москва).

Acknowledgment. The authors are grateful to their co-researchers from 48 medical institutions in Russia: S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department (Moscow); Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary (Volgograd); V.A. Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg); Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint Petersburg); Regional Clinical Oncology Center (Khabarovsk); Regional Clinical Hospital No. 1 named after prof. S.I. Sergeev, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory (Khabarovsk); Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region (Kaliningrad); Republican Hospital named after V.A. Baranov (Petrozavodsk); Dzerzhinsk Emergency Hospital (Dzerzhinsk); Republican Clinical Hospital No. 4 (Saransk); Republican Oncology Dispensary (Saransk); Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Chuvash Republic (Cheboksary); City Polyclinic No. 218, Moscow Healthcare Department (Moscow); Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1 (Yekaterinburg); Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk); Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joseph (Belgorod); Bryansk Oncology Dispensary (Bryansk); Kaluga Regional Clinical Hospital (Kaluga); Tula Regional Clinical Hospital (Tula); Regional Clinical Hospital (Tver); Tver Regional Clinical Oncology Dispensary (Tver); Regional Clinical Hospital (Yaroslavl); Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev (Kemerovo); Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan); Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Chuvash Republic (Cheboksary); Rostov Regional Clinical Hospital (Rostov-on-Don); Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia (Samara); Ulyanovsk Regional Clinical Hospital (Ulyanovsk); Regional Clinical Hospital (Ryazan); City Clinical Hospital No. 2 (Novosibirsk); Kostinsky branch of Korolevskaya City Hospital No. 2 (Korolev); Center for outpatient oncological care of D.D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department (Moscow); Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky (Moscow); City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department (Moscow); Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 7 (Krasnoyarsk); Regional Clinical Hospital (Barnaul); Regional Oncology Dispensary (Irkutsk); Regional Clinical Hospital (Vladimir); Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary (Arkhangelsk); Primorsky Regional Oncology Dispensary (Vladivostok); Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don); Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov (Ufa); Stavropol Regional Clinical Oncology Dispensary (Stavropol); Oncology Dispensary No. 4, Moscow Healthcare Department (Moscow); Lipetsk City Hospital No. 3 (Lipetsk); Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg); Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan); Branch No. 4 of City Polyclinic No. 11, Moscow Healthcare Department (Moscow).

Вклад авторов

Л.Г. Бабичева: разработка концепции и дизайна, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, окончательное одобрение рукописи;

И.В. Поддубная: разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

L.G. Babicheva: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final approval of the article;

I.V. Poddubnaya: concept and design development, data analysis and interpretation, final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Г. Бабичева / L.G. Babicheva: <https://orcid.org/0000-0001-8290-5564>

И.В. Поддубная / I.V. Poddubnaya: <http://orcid.org/0000-0002-0995-1801>

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

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» 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 Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia.

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

Результаты лечения острого миелоидного лейкоза у детей с включением эпигенетических препаратов

В.С. Немировченко¹, М.А. Шервашидзе¹, Т.Т. Валиев¹, К.Л. Кондратчик²

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

²ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Введение. Показатели общей выживаемости детей с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) в настоящее время не превышают 70 %. Интенсивность современных программ химиотерапии ОМЛ достигла предела, и дальнейшая эскалация доз химиопрепаратов в целях улучшения результатов лечения невозможна, поскольку сопряжена с развитием жизнеугрожающих осложнений. Для повышения эффективности программной терапии ОМЛ ведется поиск новых методов воздействия на опухолевую клетку: изучается терапевтический потенциал таргетных и эпигенетических препаратов.

Цель исследования – оценить эффективность эпигенетических препаратов (азациитидин, децитабин, полностью транс-ретиноевая и вальпроевая кислоты) в комбинации с протоколом AML-BFM 2004 при лечении ОМЛ у детей.

Материалы и методы. В исследование, проведенное с июня 2012 г. по январь 2018 г., были включены 80 пациентов с впервые диагностированным ОМЛ. Возраст больных составил от 8 мес до 17 лет (средний возраст 6,7 ± 0,6 года). Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от проводимого протокола лечения. В 1-ю группу включены 34 больных, которые получали лечение по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012, во 2-ю – 46 пациентов, которым проводили терапию по протоколу AML-BFM 2004.

Результаты. Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости больных 1-й группы независимо от прогностической группы риска составил 66,7 ± 11,7 %, 2-й группы – 68,9 ± 9,9 %. Бессобытийная выживаемость (БСВ) в 1-й группе оказалась равной 66,7 ± 11,7 %, во 2-й – 50,4 ± 10,2 %. Общая выживаемость – 66,7 ± 14,3 и 66,9 ± 7,5 % соответственно. При анализе показателей выживаемости больных группы неблагоприятного прогноза оказалось, что 3-летняя безрецидивная выживаемость в 1-й группе составила 69,1 ± 11,9 %, во 2-й – 64,9 ± 11,3 % ($p = 0,8$); БСВ – 69,1 ± 11,9 и 44,8 ± 11,3 % ($p = 0,13$); 3-летняя общая выживаемость – 69,4 ± 14,6 и 64,4 ± 7,9 % соответственно.

Заключение. Эффективность децитабина в режиме «окна» оказалась выше, чем азациитидина. Эпигенетическая терапия в сочетании с протоколом AML-BFM 2004 позволила получить более высокие показатели БСВ за счет снижения индукционной летальности и смертности от инфекционных осложнений: БСВ больных ОМЛ 1-й группы оказалась на 16 % выше, чем у пациентов 2-й группы. Кроме этого, отмечено увеличение БСВ на 25 % у больных группы неблагоприятного прогноза, в программу терапии которых были включены эпигенетические препараты (1-я группа) – 69,1 ± 11,9 % против 44,8 ± 11,3 % соответственно ($p = 0,13$). Тем не менее общая выживаемость в обеих группах оказалась одинаковой – 66 % (в 1-й группе – 66,7 ± 14,3 %, во 2-й – 66,9 ± 7,5 %).

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, химиотерапия, эпигенетическая терапия, лечение, дети

Для цитирования: Немировченко В.С., Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Кондратчик К.Л. Результаты лечения острого миелоидного лейкоза у детей с включением эпигенетических препаратов. Онкогематология 2020;15(2):19–28.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-19-28



Treatment results of pediatric acute myeloid leukemia with epigenetic drugs addition

V.S. Nemirovchenko¹, M.A. Shervashidze¹, T.T. Valiev¹, K.L. Kondratchik²

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

²Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 1/9 4th Dobryninsky Pereulok, Moscow 119049, Russia

Background. Currently, overall survival rate for pediatric patients with acute myeloid leukemia (AML) do not exceed 70 %. The intensity of modern AML chemotherapeutic programs has reached its limit, and further chemotherapy dose escalation for treatment results improvement is impossible, because it fraught with life-threatening complications. It is investigating a new ways of tumor treatment for improvement of AML patient's survival level: therapeutic efficacy of targeted and epigenetic drugs.

Objective: to evaluate the efficacy of epigenetic drugs (azacitidine, decitabine, all-trans-retinoid acid and valproic acid) in combination with AML-BFM 2004 protocol for treatment of pediatric AML.

Materials and methods. 80 patients with primary AML diagnosis were enrolled the study. Age was ranged from 8 months to 17 years (median 6.7 ± 0.6 years). From June 2012 to January 2018 all patients were subdivided in two treatment groups. 1st group included 34 patients treated with NII POH AML 2012 protocol, 2nd group – 46 patients treated by AML-BFM 2004 protocol.

Results. 3-year relapse-free survival in 1st group, regardless of prognostic risk group, was 66.7 ± 11.7 %, 2nd group – 68.9 ± 9.9 %. Event-free survival (EFS) for patients from 1st group was 66.7 ± 11.7 %, from 2nd group – 50.4 ± 10.2 %. Overall survival in 1st group was 66.7 ± 14.3 %, 2nd group – 66.9 ± 7.5 %. For patients with unfavorable risk from 1st treatment group 3-year relapse-free survival was 69.1 ± 11.9 %, 2nd – 64.9 ± 11.3 % ($p = 0,8$). EFS – 69.1 ± 11.9 and 44.8 ± 11.3 % respectively ($p = 0,13$). 3-year overall survival for patients with unfavorable risk group was 69.4 ± 14.6 and 64.4 ± 7.9 % in 1st and 2nd treatment groups respectively.

Conclusion. The efficacy of decitabine in “window” regimen was higher in contrast to azacitidine; epigenetic therapy with AML-BFM 2004 protocol allow us to achieve a higher EFS, because of induction mortality and infection-related death decrease – EFS in 1st group was 16 % higher than in 2nd. Besides, EFS in unfavorable risk group, who treated with epigenetic drugs, was 25 % higher – 69.1 ± 11.9 % and 44.8 ± 11.3 % in 1st and 2nd groups respectively ($p = 0.13$). Nevertheless, overall survival in both groups was the same – 66 % (1st – 66.7 ± 14.3 % and 2nd – 66.9 ± 7.5 %).

Key words: acute myeloid leukemia, chemotherapy, epigenetic therapy, treatment, children

For citation: Nemirovchenko V.S., Shervashidze M.A., Valiev T.T., Kondratchik K.L. Treatment results of pediatric acute myeloid leukemia with epigenetic drugs addition. *Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(2):19–28. (In Russ.).*

Введение

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) представляют собой гетерогенную группу острых лейкозов, различных по клиническим, иммунофенотипическим, молекулярно-биологическим и цитогенетическим характеристикам. Результаты лечения детей с ОМЛ значительно улучшились благодаря стратификации на группы прогностического риска, достижениям химиотерапии, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), оптимизации поддерживающей и сопроводительной терапии. Критерии групп риска включают не только морфоиммунологические характеристики опухолевых клеток, но и цитогенетические, молекулярно-биологические особенности бластных клеток (транслокации t(16;16), inv(16)(p13.1q22), t(8;21)(q22; q22), t(9;11), t(10;11), t(6;9), -7, -5, -5q; обнаружение реарранжировок *FLT3*, *MLL*) [1, 2]. Химиотерапия детей с ОМЛ включает высокие дозы цитарабина в сочетании с антрациклинами, а в некоторых случаях в качестве консолидации – высокодозную химиотерапию с аллогенной ТГСК (алло-ТГСК). Несмотря на достижение максимальной интенсивности современных химиотерапевтических программ лечения ОМЛ, показатели многолетней общей выживаемости (ОВ) больных не превышают 70 % [3, 4].

Полученные в настоящее время результаты лечения ОМЛ у детей являются неудовлетворительными, и одно из возможных направлений дальнейшего совершенствования терапии ОМЛ – расширение показаний к проведению ТГСК. Существенно увеличивается количество частично совместимых родственных алло-ТГСК при ОМЛ как при рецидивах заболевания, так и в первую ремиссию. При этом процедура ТГСК имеет в ряде случаев соматические противопоказания и продолжает оставаться достаточно дорогостоящей, доступной только в крупных федеральных центрах [4, 5].

Другой способ, позволяющий улучшить результаты лечения ОМЛ, – терапевтическое воздействие на молекулярно-биологические основы лейкозогенеза (сорафениб, гемтузумаб озогамин, венетоклакс, мидостаурин, лестауртиниб). Не менее перспективной мишенью для терапевтического воздействия считаются

эпигенетические события, происходящие в опухолевой клетке при ОМЛ. Например, метилирование ДНК и модификации гистонов являются первичными потенциально обратимыми эпигенетическими процессами при лейкозах [6, 7]. Аналог нуклеозидов децитабин и 5-азациитидин – деметилирующие агенты, наиболее широко изученные и применяемые в лечении ОМЛ и миелодиспластического синдрома. Децитабин ингибирует ДНК-метилтрансферазы и вызывает снижение уровня метилирования ДНК. Азациитидин встраивается в ДНК и РНК, приводя к инактивации метилтрансфераз и гипометилированию ДНК [8]. Количественный анализ метилирования промоторов гиперметилированных генов продемонстрировал, что гипометилирующая активность децитабина сильнее, чем у азациитидина, в то время как результаты клинических исследований показали большую эффективность азациитидина [9].

Метилирование ДНК происходит в контексте с химической модификацией белков гистонов. Вальпроевая кислота – короткоцепочечная жирная кислота, пероральный антиконвульсант. Показано, что вальпроевая кислота индуцирует дифференцировку и трансформацию гемопоэтических клеток-предшественников и лейкозных бластных клеток в костном мозге и периферической крови пациентов с ОМЛ. Полностью транс-ретиноевая кислота – природный метаболит ретинола, принадлежащий к классу ретиноидов, который включает природные и синтетические аналоги. Полностью транс-ретиноевая кислота может индуцировать дифференцировку и апоптоз опухолевых клеток при разных вариантах ОМЛ. Сочетание химиотерапии с эпигенетическими препаратами – один из путей увеличения частоты ремиссий и выживаемости детей с ОМЛ. Так, в исследовании L. Goge и соавт. показано, что частота достижения негативного статуса минимальной остаточной болезни к этапу окончания индукционной терапии (химиотерапия в сочетании с децитабином) достигла 85 %, тогда как при проведении стандартного лечения – 67 % [9, 10]. Эффективность децитабина продемонстрирована не только в лечении пациентов с впервые диагностированным ОМЛ, но при развитии

рецидива/рефрактерном течении, когда монотерапия децитабином позволила получить полную ремиссию у 38 % больных [10, 11].

Следовательно, для дальнейшего улучшения результатов лечения ОМЛ у детей необходимы разработка и анализ стратифицирующих критериев групп риска с использованием молекулярно-генетических особенностей опухолевого клона, оценка уровня минимальной остаточной болезни, включение в программу лечения препаратов с эпигенетическим и молекулярно-биологическим действием, определение групп пациентов с абсолютными показаниями для ТГСК от любого донора в первую ремиссию.

Цель исследования – анализ эффективности программной полихимиотерапии с эпигенетическими препаратами в лечении детей, больных ОМЛ.

Материалы и методы

В исследование, проведенное с июня 2012 г. по январь 2018 г., были включены 80 пациентов в возрасте от 8 мес до 17 лет (средний возраст $6,7 \pm 0,6$ года) с впервые установленным диагнозом ОМЛ. Наблюдение за больными продолжено по январь 2019 г. Распределение больных по полу было практически одинаковым: 43 (53,7 %) мальчика и 37 (46,3 %) девочек. Диагностика ОМЛ включала клинический анализ крови, морфоцитохимическое, иммунологическое и цитогенетическое исследования бластных клеток костного мозга.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от протокола проводимой терапии: больные 1-й группы ($n = 34$) получали лечение по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012 (НИИ ДОГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина), пациенты 2-й группы ($n = 46$) – AML-BFM 2004 (Морозовская детская городская клиническая больница).

Пациенты 1-й и 2-й групп были сопоставимы по полу и возрасту. Результаты цитогенетического исследования бластных клеток костного мозга больных обеих групп приведены в табл. 1.

Большинство пациентов 1-й группы (13 (38,2 %)) имели нормальный кариотип опухолевых клеток, у 7 (20,6 %) больных выявлена $t(8;21)$, при этом у 3 пациентов она сочеталась с другими аномалиями.

Во 2-й группе нормальный кариотип был обнаружен только у 1 (2,2 %) пациента, тогда как большинство больных имели те или иные хромосомные аномалии.

Дети 1-й группы были стратифицированы на 3 группы риска:

- стандартного – пациенты с $inv(16)$, $t(16;16)$, $t(8;21)$, $t(1;11)$, $t(1;22)$, мутацией *NPM1*, мутацией *CEBPA*;
- высокого – пациенты с $t(6;9)$, $t(10;11)$, $t(9;22)$, $del(7q-)$, $del(5q-)$, -7 , -5 , $t(3;5)$; $t(3;3)$, $del(3q-)$, более чем с 3 хромосомными аномалиями, исключая стандартные; наличие >25 % бластных клеток в миелограмме после 2 курсов индукционной терапии у больных со средним риском;
- среднего – остальные пациенты.

Таблица 1. Распределение пациентов с острым миелоидным лейкозом в зависимости от кариотипа, n (%)

Table 1. Distribution of children with acute myeloid leukemia according to karyotype, n (%)

Кариотип	1-я группа (n = 34) 1 st group (n = 34)	2-я группа (n = 46) 2 nd group (n = 46)	Всего (n = 80) Total (n = 80)
46 XY/46 XX	13 (38,2)	1 (2,2)	14 (17,5)
$t(8;21)$	4 (11,8)	3 (6,5)	7 (8,8)
$t(8;21)$ + другие аномалии $t(8;21)$ + other anomalies	3 (8,8)	0	3 (3,7)
$inv16/t(16;16)$	0	1 (2,2)	1 (1,2)
$t(9;11)$	2 (5,9)	5 (10,9)	7 (8,8)
$t(10;11)$	2 (5,9)	3 (6,5 %)	5 (6,3)
Другие MLL Other MLL	1 (2,9)	3 (6,5)	4 (5,0)
Сложный кариотип Complex karyotype	4 (11,8)	3 (6,5)	7 (8,8)
$del(7q-)$, $del(5q-)$, -7 , -5	1 (2,9)	3 (6,5)	4 (5,0)
Другие неклассифицируемые аномалии Other unclassified anomalies	2 (5,9)	4 (8,7)	6 (7,5)
Исследование не проведено Not done	2 (5,9)	20 (43,5)	22 (27,5)

В соответствии с данными критериями в группу стандартного риска были включены 4 (11,7 %) ребенка, среднего риска – 9 (26,5 %), высокого риска – 21 (61,8 %). При объединении групп среднего и высокого риска в группу неблагоприятного прогноза в нее включены 30 (88,2 %) детей.

Во 2-й группе пациенты были разделены на группы стандартного риска – 3 (6,5 %) больных с $inv(16)$ и $t(8;21)$ и неблагоприятного (высокого) риска (все остальные) – 43 (93,5 %).

Химиотерапию пациентам, включенным в исследование, проводили по протоколам на основе AML-BFM 2004, различия состояли в добавлении препаратов эпигенетического действия (полностью транс-ретиноевая и вальпроевая кислоты, азацитидин и децитабин) в программу лечения больных 1-й группы – протокол НИИ ДОГ ОМЛ 2012.

Проводимая терапия была риск-адаптированной. Больным со стандартным риском выполняли 1 курс индукционной терапии (АГЕ) длительностью 8 дней, состоявший из цитарабина (Ага-С) 100 мг/м²/сут внутривенно (в/в) капельно за 24 ч в 1–2-й дни, 100 мг/м² в/в капельно в течение 1 ч каждые 12 ч в 3–8-й дни; идарубицина 12 мг/м²/сут в/в капельно в течение 1 ч

в 3–5-й дни; этопозида (VP-16) 150 мг/м²/сут в/в капельно за 2 ч в 6–8-й дни. Пациентам групп среднего и высокого риска проводили 2 курса индукционной терапии АИЕ и НАМ (на 15-й день химиотерапии в режиме *timing*): Ага-С 3000 мг/м² в/в капельно в течение 3 ч каждые 12 ч в 1–3-й дни и митоксантрон 10 мг/м² в/в капельно в течение 30 мин в 3–4-й дни. Консолидация состояла из курса АИ, включавшего Ага-С 500 мг/м² в/в капельно в течение 24 ч в 1–4-й дни и идарубицин 7 мг/м² в/в капельно в 3-й и 5-й дни; второй курс НАМ состоял из Ага-С 1000 мг/м² в/в капельно в течение 3 ч каждые 12 ч в 1–3-й дни и митоксантрона 10 мг/м² в/в капельно в течение 30 мин в 3–4-й дни. Курс интенсификации (НАЕ) включал Ага-С 3000 мг/м² в течение 3 ч каждые 12 ч в 1–3-й дни и VP-16 125 мг/м² в/в капельно. В целях профилактики нейролейкоза проводили люмбальные пункции с интратекальным введением Ага-С в возрастной дозировке (пациентам младше 1 года вводили 20 мг Ага-С, от 1 до 2 лет – 26 мг, от 2 до 3 лет – 34 мг, старше 3 лет – 40 мг) в 1-й и последний дни блока химиотерапии, кроме курсов НАМ и НАЕ, при которых люмбальные пункции были однократными. По окончании основного лечения пациенты, которым не проводилась высокодозная химиотерапия с ТГСК, получали поддерживающую терапию в течение 1 года: Ага-С 40 мг/м²/сут однократно подкожно 4-дневным курсом на 1, 2, 3 и 4-м месяцах и 6-меркаптопурин 40 мг/м² ежедневно внутрь, а также 4 люмбальные пункции с интратекальным введением Ага-С.

Больным группы неблагоприятного (высокого) риска планировалось проведение алло-ТГСК при наличии родственного совместимого донора. Высокодозная химиотерапия с последующей алло-ТГСК была выполнена 10 (12,5 %) пациентам, из них 3 (8,8 %) – больные 1-й группы и 7 (15,2 %) – 2-й.

Препараты с эпигенетическим действием были включены в протокол лечения НИИ ДОГ ОМЛ 2012: полностью транс-ретиноевая кислота в дозе 45 мг/м² в 1–45-й дни от начала лечения, далее 14 дней при каждом курсе химиотерапии и каждые 14 дней в течение всей поддерживающей терапии с 14-дневным перерывом; вальпроевая кислота в дозе 25 мг/кг с 1-го дня терапии до окончания поддерживающей терапии; деметилирующие препараты – децитабин 20 мг/м² в/в капельно в течение 5 дней до первого курса индукционной терапии (у 5 (14,7 %) пациентов), с 16-го по 20-й день от начала курса АИЕ (у 23 (67,6 %) пациентов) и азацитидин в дозе 75 мг/м² в/в капельно с 16-го по 20-й день от начала первого курса индукционной терапии (у 6 (17,6 %) пациентов).

Цитологическое исследование костного мозга проводили до лечения, после 5 дней применения децитабина, на 15-й день первого курса и далее после каждого курса химиотерапии при восстановлении показателей кроветворения.

Ответ на индукционную химиотерапию оценивали на 15-й день от начала курса лечения согласно следующим критериям:

- полный ответ (М-1) – <5 % бластных клеток в костном мозге при отсутствии бластных клеток в периферической крови;
- частичный ответ (М-2) – 6–25 % бластных клеток в костном мозге при отсутствии бластных клеток в периферической крови;
- отсутствие ответа (М-3) – >25 % бластных клеток в костном мозге или развитие экстрамедуллярного очага болезни.

По восстановлению показателей кроветворения после индукционной химиотерапии определяли:

- ремиссию – <5 % бластных клеток в костном мозге; восстановление абсолютного числа нейтрофилов >1,0 × 10⁹/л, тромбоцитов >100 × 10⁹/л; отсутствие зависимости от трансфузий эритроцитной массы/тромбоконцентрата; отсутствие экстрамедуллярных очагов заболевания;
- отсутствие ремиссии – >6–25 % бластных клеток в костном мозге.

Анализ эффективности проведенного лечения оценивали на основании показателей ОВ, безрецидивной (БРВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости. БРВ рассчитывалась от момента начала лечения до момента возникновения рецидива; БСВ – от начала лечения до момента прекращения ремиссии независимо от причины; ОВ – от начала лечения до завершения исследования или смерти больного.

Статистическую обработку данных выполняли с применением пакета статистических программ SPSS 19.0. Построение кривых выживаемости проводили по методу Каплана–Майера. Для сравнительного анализа выживаемости различных групп использовали *log-rank*-тест. Различия считали достоверными при *p* < 0,05.

Результаты

Цитологическое исследование пунктатов костного мозга у пациентов до лечения и после 5 дней терапии децитабином не показало существенного снижения количества бластных клеток. Так, если до начала терапии количество бластных клеток в костном мозге составляло 64,48 ± 12,9 %, то после терапии – 53,6 ± 16,2 % (*p* = 0,9). На 15-й день лечения в данной группе у 2 (40,0 %) пациентов получен ответ М-1, у 2 (40,0 %) – М-2 и у 1 (20,0 %) – М-3. Эти данные послужили основанием переноса дня введения деметилирующих препаратов на 16–20-й дни от начала первого курса индукционной терапии.

Анализ пунктатов костного мозга остальных 75 больных, включенных в исследование, показал, что большинство пациентов ответили на терапию на 15-й день: М-1 отмечен у 64 (85,3 %), М-2 – у 7 (9,3 %) и М-3 – у 4 (5,3 %) больных (*p* = 0,14) (рис. 1).

В режиме *timing* 2 курса индукционной химиотерапии выполнено 29 пациентам – 27 (58,7 %) из 2-й группы и 2 (5,9 %) из 1-й. Пациентам, получавшим деметилирующие препараты (децитабин/азицитидин), химиотерапия в режиме *timing* не проводилась.

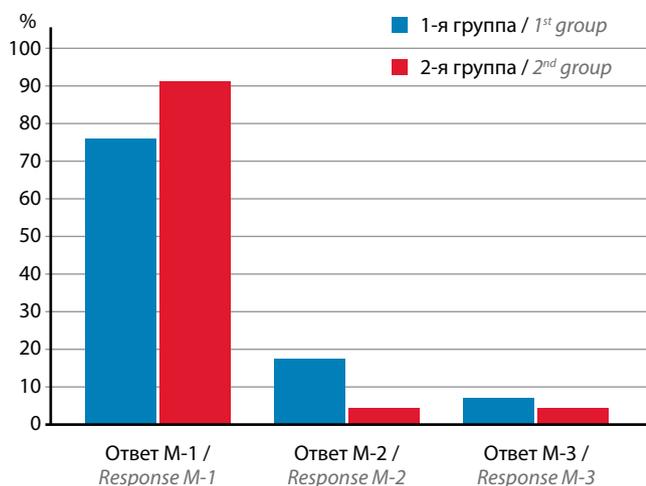


Рис. 1. Распределение пациентов с острым миелоидным лейкозом в зависимости от ответа на 15-й день лечения
Fig. 1. Patient distribution according to response on day 15

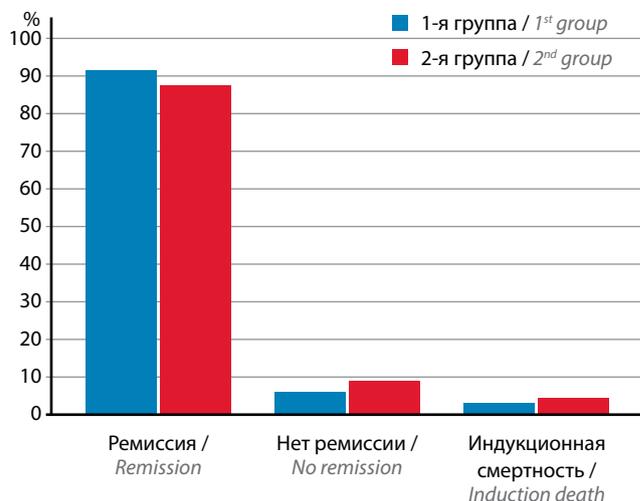


Рис. 2. Распределение пациентов с острым миелоидным лейкозом в зависимости от ответа на индукционную химиотерапию ($p = 0,83$)
Fig. 2. Patient distribution according to response on induction chemotherapy ($p = 0.83$)

По окончании индукционной химиотерапии у 71 (88,8 %) больного диагностирована ремиссия, 3 (3,8 %) пациента погибли от инфекционных осложнений. У 31 (91,2 %) из 34 пациентов 1-й группы достигнута ремиссия. На первом курсе индукционной химиотерапии погиб 1 (2,9 %) ребенок, который получил децитабин до начала лечения, а второй курс (НАМ) был начат на 15-й день в режиме *timing*. В 2 (5,9 %) случаях не было достигнуто ремиссии, эти больные были включены в группу пациентов, получавших в качестве деметилирующего препарата азацитидин. Эффективность индукционной терапии в зависимости от используемого деметилирующего агента приведена в табл. 2.

Таблица 2. Частота достижения ремиссии в зависимости от деметилирующего препарата и дня введения ($p = 0,8$), n (%)
Table 2. Remission rate depending on the demethylating drug and the day of administration ($p = 0.8$), n (%)

Деметилирующий препарат Demethylating drug	Ремиссия Remission	Нет ремиссии No remission	Индукционная летальность Induction death
Децитабин до лечения Decitabine before treatment	4 (80,0)	0	1 (20,0)
Децитабин в 16–20-й дни Decitabine 16–20 days	23 (100)	0	0
Азацитидин в 16–20-й дни Azacitidine 16–20 days	4 (66,7)	2 (33,3)	0
Всего Total	31 (91,25)	2 (5,9)	1 (2,9)

Во 2-й группе больных, получавших лечение без эпигенетических препаратов, в 40 (87,0 %) случаях была достигнута ремиссия, в 4 (8,7 %) случаях ремиссия

не получена, 2 (4,3 %) пациента погибли от инфекционных осложнений.

Следовательно, благодаря включению эпигенетических препаратов у большего числа пациентов удалось достичь ремиссии после индукционной химиотерапии (рис. 2), хотя количество полных ответов на 15-й день терапии в протоколе НИИ ДОГ ОМЛ 2012 было ниже (см. рис. 1).

При анализе длительности нейтропении в зависимости от включения в программную терапию препаратов эпигенетического действия было показано, что во 2-й группе нейтропения продолжалась $30,0 \pm 1,0$ дня, у детей, получивших децитабин до первого курса индукционной терапии, — $32,8 \pm 3,1$ дня, децитабин с 16-го по 20-й день, — $34,4 \pm 1,8$ дня, азацитидин с 16-го по 20-й день, — $40,0 \pm 3,8$ дня ($p = 0,14$).

Эффективность терапии больных ОМЛ, получавших децитабин до лечения и азацитидин, представлена в табл. 3.

Следует отметить, что обнаружение транслокации t(8;21) позволяет стратифицировать больного в группу стандартного риска, при этом 3 пациента 1-й группы с t(8;21) погибли в процессе терапии (1 случай индукционной летальности и 2 случая инкурабельных рецидивов).

Показатель БРВ больных 1-й группы составил $66,7 \pm 11,7$ % (средняя продолжительность наблюдения $42,5 \pm 4,4$ мес), 2-й группы — $68,9 \pm 9,9$ % (средняя продолжительность наблюдения $52,2 \pm 4,6$ мес) ($p = 0,86$) (рис. 3).

Показатель БСВ больных 1-й группы составил $66,7 \pm 11,7$ % (средняя продолжительность наблюдения $42,5 \pm 4,4$ мес), 2-й группы — $50,4 \pm 10,2$ % (средняя продолжительность наблюдения $41,5 \pm 4,8$ мес) ($p = 0,25$) (рис. 4).

Показатель ОВ больных 1-й группы составил $66,7 \pm 14,3$ % (средняя продолжительность наблюдения

Таблица 3. Результаты лечения пациентов с острым миелоидным лейкозом, получающих децитабин до начала индукционной химиотерапии и азацитидин
 Table 3. Treatment results of patients with acute myeloid leukemia receiving decitabine prior to induction chemotherapy and azacitidine

Пациент Patient	Возраст, лет Age, years	Пол Gender	Деметирующий препарат Demethylating drug	Цитогенетика Cytogenetics	Риск Risk	Ответ на 15-й день терапии Response on day 15	Режим timing Timing regimen	Ремиссия (после индукционной терапии AIE + HAM) Remission (after AIE + HAM)	ВДХТ с ТДСК HDCT with HSCT	Исход Outcome
1	3	Женский Female	Децитабин в 0–5-й день (до химиотерапии) Decitabine 0–5 days (before chemotherapy)	46XX	Высокий High	M-3	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Жив без рецидива Alive without relapse
2	15	Мужской Male	Децитабин в 0–5-й день (до химиотерапии) Decitabine 0–5 days (before chemotherapy)	t(8;21) + другие аномалии t(8;21) + other	Высокий High	M-2	Нет No	Да Yes	Нет No	Рецидив/смерть Relapse/death
3	1	Мужской Male	Децитабин в 0–5-й день (до химиотерапии) Decitabine 0–5 days (before chemotherapy)	t(9;11)	Высокий High	M-1	Нет No	Да Yes	Нет No	Жив без рецидива Alive without relapse
4	12	Мужской Male	Децитабин в 0–5-й день (до химиотерапии) Decitabine 0–5 days (before chemotherapy)	t(8;21) + другие аномалии t(8;21) + other	Высокий High	M-2	Да Yes	–	–	Смерть в период индукционной терапии Induction death
5	1	Мужской Male	Децитабин в 0–5-й день (до химиотерапии) Decitabine 0–5 days (before chemotherapy)	Моносомия 7 Monosomy 7	Высокий High	M-1	Нет No	Да Yes	Да Yes	Рецидив/жив Relapse/alive
6	2	Женский Female	Азацитидин в 16–20-й день (на первом курсе индукционной терапии) Azacitidine 16–20 days (during 1 st induction course)	t(10;11)	Высокий High	M-1	Нет No	Да Yes	Нет No	Рецидив/смерть Relapse/death
7	3	Женский Female	Азацитидин в 16–20-й день (на первом курсе индукционной терапии) Azacitidine 16–20 days (during 1 st induction course)	t(8;21)	Стандарт- ный Standard	M-1	Нет No	Да Yes	Нет No	Рецидив/смерть Relapse/death

Окончание табл. 3
End of table 3

Пациент Patient	Возраст, лет Age, years	Пол Gender	Деметилирующий препарат Demethylating drug	Цитогенетика Cytogenetics	Риск Risk	Ответ на 15-й день терапии Response on day 15	Режим timing Timing regimen	Ремиссия (после индукционной терапии AIE + HAM) Remission (after AIE + HAM)	ВДХТ с ТПСК HDCT with HSCT	Исход Outcome
8	9	Мужской Male	Азицитидин в 16–20-й день (на первом курсе индукционной терапии) Azacitidine 16–20 days (during 1 st induction course)	46XY	Средний Inter- mediate	M-1	Нет No	Да Yes	Нет No	Смерть в ремиссии Remission death
9	7	Мужской Male	Азицитидин в 16–20-й день (на первом курсе индукционной терапии) Azacitidine 16–20 days (during 1 st induction course)	46XY	Средний Inter- mediate	M-2	Нет No	Да Yes	Нет No	Рецидив/жив Relapse/alive
10	13	Женский Female	Азицитидин в 16–20-й день (на первом курсе индукционной терапии) Azacitidine 16–20 days (during 1 st induction course)	46XX	Высокий High	M-2	Нет No	Нет No	Да Yes	Жив без рецидива Alive without relapse
11	17	Мужской Male	Азицитидин в 16–20-й день (на первом курсе индукционной терапии) Azacitidine 16–20 days (during 1 st induction course)	46XY	Высокий High	M-2	Нет No	Нет No	Нет No	Прогрессирова- ние/смерть Progression/death

Примечание. ВДХТ – высокодозная химиотерапия; ТПСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.
Note. HDCT – high-dose chemotherapy; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation.

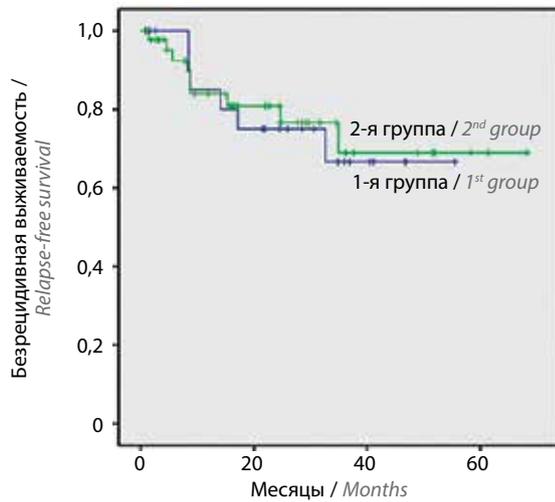


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость пациентов с острым миелоидным лейкозом

Fig. 3. Relapse-free survival of acute myeloid leukemia patients

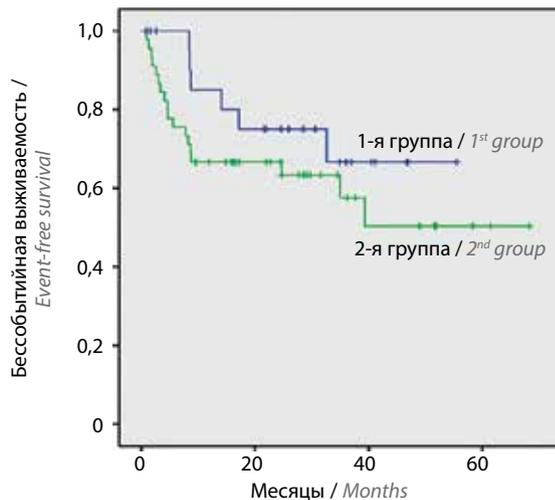


Рис. 4. Бессобытийная выживаемость пациентов с острым миелоидным лейкозом

Fig. 4. Event-free survival of acute myeloid leukemia patients

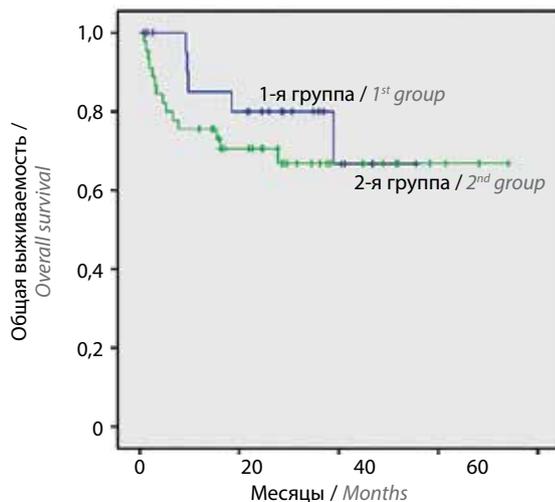


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов с острым миелоидным лейкозом

Fig. 5. Overall survival of acute myeloid leukemia patients

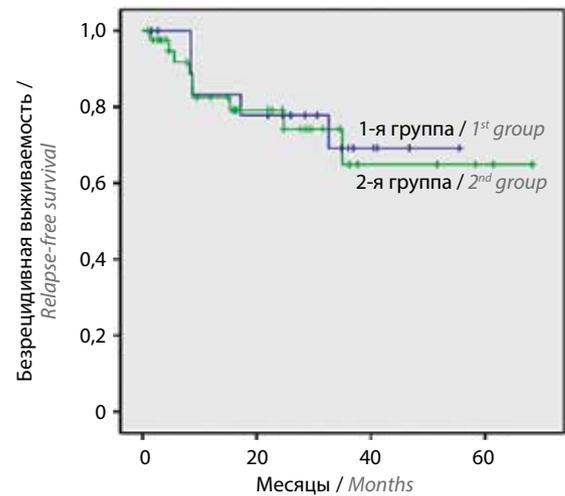


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость пациентов с острым миелоидным лейкозом группы неблагоприятного риска

Fig. 6. Relapse-free survival of acute myeloid leukemia patients in unfavorable prognostic group

44,5 ± 4,1 мес), 2-й группы – 66,9 ± 7,5 % (средняя продолжительность наблюдения 52,5 ± 4,8 мес) ($p = 0,4$) (рис. 5).

С учетом включения в группу стандартного риска только 7 пациентов анализ выживаемости отдельно для данной группы не проводили. Тем не менее следует отметить, что из 7 пациентов группы стандартного риска 4 больных отнесены к 1-й группе (1 пациент жив без рецидива, у 1 – индукционная смерть, у 2 – инкурабельный рецидив) и 3 пациента – ко 2-й группе (все живы в первой полной ремиссии к моменту завершения анализа данных).

При анализе показателей выживаемости больных группы неблагоприятного прогноза оказалось, что 3-летняя БРВ пациентов 1-й группы составила 69,1 ± 11,9 %, 2-й – 64,9 ± 11,3 % ($p = 0,8$) (рис. 6); БСВ – 69,1 ± 11,9 и 44,8 ± 11,3 % ($p = 0,13$) (рис. 7); 3-летняя ОВ – 69,4 ± 14,6 и 64,4 ± 7,9 % ($p = 0,25$) соответственно (рис. 8).

Отдельно проанализированы показатели БРВ, БСВ и ОВ пациентов группы неблагоприятного прогноза, которым не проводилась высокодозная химиотерапия с алло-ТГСК в первую ремиссию, а выполнена только химиотерапия. Показатель 3-летней БРВ составил 69,1 ± 11,9 и 62,0 ± 12,4 % ($p = 0,7$), БСВ – 69,1 ± 11,9 и 53,8 ± 9,4 % ($p = 0,7$), ОВ – 69,4 ± 14,6 и 60,7 ± 8,7 % ($p = 0,17$) в 1-й и 2-й группе соответственно (рис. 9–11).

Из 10 больных группы неблагоприятного прогноза, которым была проведена алло-ТГСК, живы 7 (70 %). В 1-й группе алло-ТГСК выполнена 2 пациентам (1 жив, 1 погиб), во 2-й – 8 больным (6 живы, 2 погибли).

Заключение

Таким образом, включение эпигенетических препаратов в программу лечения AML-BFM 2004 продемонстрировало большую эффективность децитабина в режиме «окна», чем азацитидина. Кроме этого, при

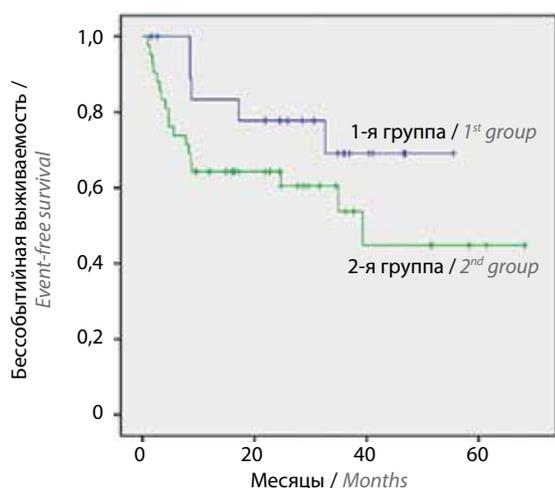


Рис. 7. Бессобытийная выживаемость пациентов с острым миелоидным лейкозом группы неблагоприятного риска
Fig. 7. Event-free survival of acute myeloid leukemia patients in unfavorable prognostic group

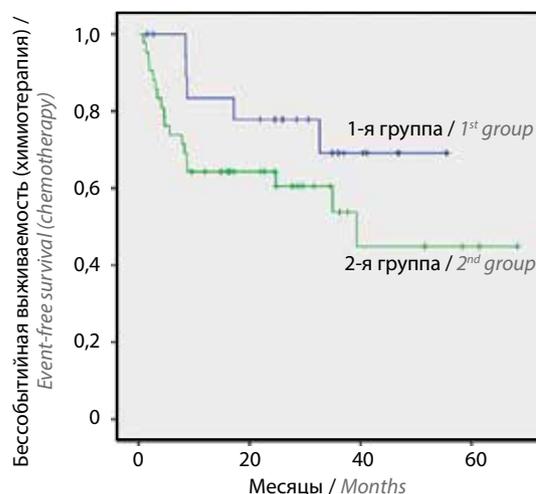


Рис. 10. Бессобытийная выживаемость пациентов с острым миелоидным лейкозом группы неблагоприятного риска без проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
Fig. 10. Event-free survival of acute myeloid leukemia patients in unfavorable prognostic group without allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

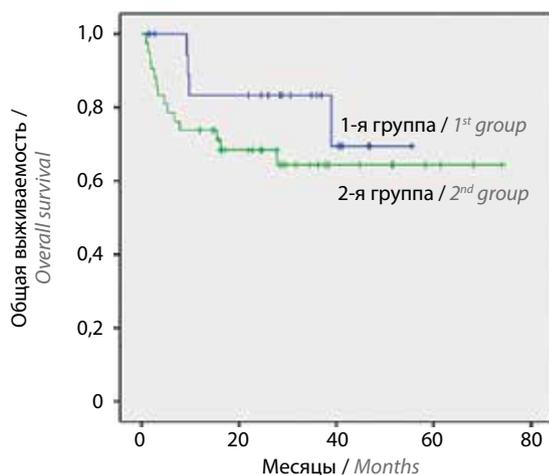


Рис. 8. Общая выживаемость пациентов с острым миелоидным лейкозом группы неблагоприятного риска
Fig. 8. Overall survival of acute myeloid leukemia patients in unfavorable prognostic group

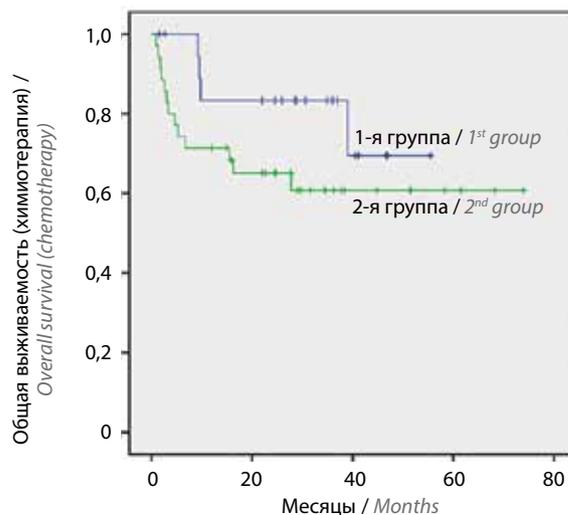


Рис. 11. Общая выживаемость пациентов с острым миелоидным лейкозом группы неблагоприятного риска без проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
Fig. 11. Overall survival of acute myeloid leukemia patients in unfavorable prognostic group without allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

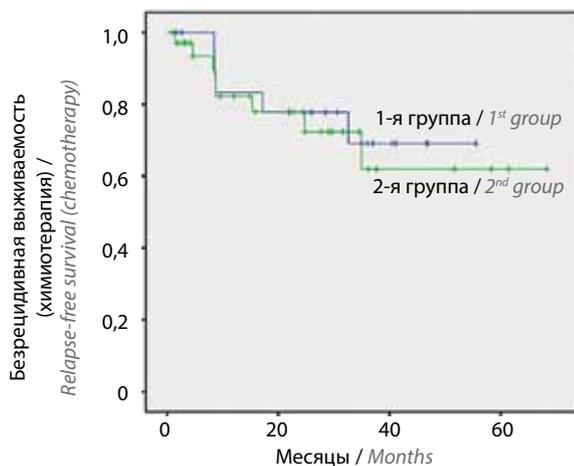


Рис. 9. Безрецидивная выживаемость пациентов с острым миелоидным лейкозом группы неблагоприятного риска без проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
Fig. 9. Relapse-free survival of acute myeloid leukemia patients in unfavorable prognostic group without allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

использовании децитабина в режиме *timing* (в отличие от химиотерапии) отмечено некоторое увеличение БСВ за счет снижения индукционной летальности и смертности от инфекционных осложнений. БСВ больных 1-й группы оказалась на 16 % выше, чем у пациентов 2-й, — $66,7 \pm 11,7$ % против $50,4 \pm 10,2$ %. Выявлено увеличение БСВ на 25 % у больных группы неблагоприятного риска, в программу терапии которых были включены эпигенетические препараты (1-я группа) — $69,1 \pm 11,9$ % против $44,8 \pm 11,3$ % соответственно ($p = 0,13$). Тем не менее ОВ в обеих группах оказалась одинаковой — 66 % (в 1-й группе — $66,7 \pm 14,3$ %, во 2-й — $66,9 \pm 7,5$ %).

Результаты лечения небольшой группы больных ОМЛ с транслокацией t(8;21) показали необходимость проведения более интенсивной терапии в соответствии с терапевтической программой пациентов группы среднего риска. Пациенты с t(8;21) в ряде исследований отнесены к группе стандартного риска, тогда как в других – среднего. Наш небольшой опыт дополни-

тельно свидетельствует в пользу более интенсифицированного лечения больных ОМЛ с t(8;21) по программе пациентов группы среднего риска. Необходимость выделения 3 групп риска позволит более дифференцированно подойти к определению показаний для алло-ТГСК и назначению таргетных препаратов (гемтузумаб озогомицин, сорафениб, венетоклакс).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Taga T., Tomizawa D., Takahashi H., Adachi S. Acute myeloid leukemia in children: current status and future directions. *Pediatr Int* 2016;58(2):71–80. DOI: 10.1111/ped.12865.
2. Davis K.L., Marina N., Arber D.A. et al. Pediatric acute myeloid leukemia as classified using 2008 WHO criteria: a single-center experience. *Am J Clin Pathol* 2013;139(6):818–25. DOI: 10.1309/AJCP59WKRZVNHETN.
3. Rubnitz J.E. Current management of childhood acute myeloid leukemia. *Paediatr Drugs* 2017;19(1):1–10. DOI: 10.1007/s40272-016-0200-6.
4. VEDI A., Mitchell R., Shanmuganathan S. et al. Increased survival for children with acute myeloid leukemia results from improved postrelapse treatment. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018;40(7):541–7. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001215.
5. Uden T., Bertaina A., Abrahamsson J. et al. Outcome of children relapsing after first allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia: a retrospective I-BFM analysis of 333 children. *Br J Haematol* 2020. DOI: 10.1111/bjh.16441.
6. Серегин Г.З., Лифшиц А.В., Алескерова Г.А., Валиев Т.Т. Возможности эпигенетической терапии острых миелоидных лейкозов у детей. *Современная онкология* 2019; 21(4):15–20. [Seregin G.Z., Lifshits A.V., Aleskerova G.A., Valiev T.T. Possibilities of epigenetic therapy of acute myeloid leukemias in children. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2019;21(4):15–20. (In Russ.)].
7. Wiggers C.R.M., Govers A.M.A.P., Lelieveld D. et al. Epigenetic drug screen identifies the histone deacetylase inhibitor NSC3852 as a potential novel drug for the treatment of pediatric acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(8):e27785. DOI: 10.1002/psc.27785.
8. Xie M., Jiang Q., Xie Y. Comparison between decitabine and azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome: a meta-analysis with 1,392 participants. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15(1):22–8. DOI: 10.1016/j.clml.2014.04.010.
9. Gore L., Triche T.J. Jr, Farrar J.E. et al. A multicenter, randomized study of decitabine as epigenetic priming with induction chemotherapy in children with AML. *Clin Epigenetics* 2017;9:108. DOI: 10.1186/s13148-017-0411-x.
10. Phillips C.L., Davies S.M., McMasters 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.
11. Bohl S.R., Bullinger L., Rucker F.G. Epigenetic therapy: azacytidine and decitabine in acute myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol* 2018;11(5):361–71. DOI: 10.1080/17474086.2018.1453802.

Вклад авторов

В.С. Немировченко: разработка дизайна исследования, сбор и анализ данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, окончательное одобрение рукописи;
 М.А. Шервашидзе: сбор и анализ данных;
 Т.Т. Валиев: сбор и анализ данных, написание текста рукописи, редактирование текста рукописи, окончательное одобрение рукописи;
 К.Л. Кондратчик: сбор данных, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

V.S. Nemirovchenko: study design development, data collection and analysis, statistics of the obtained data, article writing, final approval of the manuscript;
 M.A. Shervashidze: data collection and analysis;
 T.T. Valiev: data collection and analysis, article writing, article editing, final approval of the manuscript;
 K.L. Kondratchik: obtaining data for analysis, final approval of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.С. Немировченко / V.S. Nemirovchenko: <https://orcid.org/0000-0002-9848-6322>
 М.А. Шервашидзе / M.A. Shervashidze: <https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>
 Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <http://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. 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.

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 N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

Статья поступила: 20.01.2020. Принята к публикации: 29.04.2020.

Article submitted: 20.01.2020. Accepted for publication: 29.04.2020.

Длительная непрерывная терапия как новая стратегия лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы

С. В. Семочкин

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;
ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3

Контакты: Сергей Вячеславович Семочкин s.semochkin@gmail.com

Прогноз пациентов с множественной миеломой значительно улучшился за последнее десятилетие благодаря разработке новых более эффективных препаратов и схем лечения, а также улучшению контроля побочных эффектов и осложнений. Лечение рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы представляет собой жизненно важный аспект ведения пациентов в целом и критическую область биологических и клинических исследований. Выбор оптимальной противорецидивной программы, как правило, проводится с учетом особенностей предшествующей терапии и ответа на нее, характера побочных эффектов, оценки клинических и лабораторных факторов прогноза, возраста, сопутствующих заболеваний и соматического состояния конкретного пациента, а также ожидаемой эффективности и переносимости предстоящего лечения. Новые препараты, такие как иксазомиб, карфилзомиб, помалидомид, даратумумаб и элотузумаб в двойных и тройных комбинациях, значительно расширили арсенал противомиеломной терапии. Постулируется, что длительная непрерывная терапия рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы до прогрессирования представляет собой новую стратегию оптимального лечения, направленную на эрадикацию минимальной остаточной болезни и достижение глубокого продолжительного ответа с конечной целью увеличения выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Интеграция новых препаратов в парадигму лечения сместила восприятие множественной миеломы с неизлечимой фатальной болезни на управляемое хроническое заболевание.

В настоящем обзоре обсуждаются последние и наиболее эффективные схемы лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы, отработанные по результатам недавно опубликованных клинических исследований II и III фаз. Анализ клинических исследований обсуждается с фокусом на применение леналидомид или бортезомиба в качестве основы комбинаций с новыми препаратами.

Ключевые слова: множественная миелома, леналидомид, помалидомид, бортезомиб, иксазомиб, карфилзомиб, даратумумаб, элотузумаб, панобиноста, венетоклак

Для цитирования: Семочкин С. В. Длительная непрерывная терапия как новая стратегия лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы. Онкогематология 2020;15(2):29–41.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-29-41



Long-term continuous treatment as a new strategy for relapsed or refractory multiple myeloma

S. V. Semochkin

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; City Clinical Hospital No 52, Moscow Healthcare Department; 3 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia

The prognosis for patients with multiple myeloma has improved substantially over the past decade with the development of new, more effective chemotherapeutic agents and regimens, and improved management of toxicities. Treatment of relapsed or refractory multiple myeloma represents a vital aspect of the overall care for patients with multiple myeloma and a critical area of ongoing biologic and clinical research. The choice of regimen at relapse is usually based on the prior response, toxicities, assessment of prognostic factors, age and comorbidities of individual patients, their somatic condition and expected effectiveness and tolerability. The new drugs, such as ixazomib, carfilzomib, pomalidomide, daratumumab and elotuzumab in combinations in doublet or triplet regimens, have greatly increased the treatment armory against myeloma. Long-term continuous therapies as a new strategy for relapsed or refractory multiple myeloma have been shown to provide an eradicating of minimal residual disease and deep prolong responses, with the goal of improving progression-free survival and overall survival. The integration of novel agents into the treatment paradigm has shifted the perception of multiple myeloma from an incurable fatal disease to a manageable chronic one.

This review discusses the most recent and effective regimens for the relapsed or refractory multiple myeloma treatment, based on the results of recently published phase II and III clinical trials. Analyses the current clinical trial data discussed with a focus on lenalidomide or bortezomib as a basis of new treatment regimens.

Key words: multiple myeloma, lenalidomide, pomalidomide, bortezomib, ixazomib, carfilzomib, daratumumab, elotuzumab, panobinostat, venetoclax

For citation: Semochkin S.V. Long-term continuous treatment as a new strategy for relapsed or refractory multiple myeloma. *Onkologematologiya = Oncohematology 2020;15(2):29–41. (In Russ.)*

Введение

Множественная миелома (ММ) — клональная плазмоклеточная опухоль, составляющая около 10–13 % всех гемобластозов и 1 % злокачественных опухолей [1]. Заболеваемость ММ в отдельных регионах России составляет от 1,6 до 2,1 случая на 100 тыс. населения. Чаще заболевают лица в возрасте 65–70 лет [2]. Несмотря на то что ММ остается неизлечимым заболеванием, применение инновационных препаратов (леналидомид, бортезомиб) и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток привело к существенному увеличению общей выживаемости (ОВ). В России в 2006–2016 гг. медиана ОВ пациентов с ММ составила порядка 55–68 мес [3, 4].

Традиционно классическая химиотерапия была фиксированной по продолжительности и количеству планируемых циклов. Объясняется это ограниченной эффективностью такой терапии и неуправляемой токсичностью. С введением новых препаратов прослеживается четкая тенденция проведения длительной непрерывной терапии пациентам как с впервые диагностированной, так и с рецидивирующей или рефрактерной ММ (РРММ). Во втором случае достижение глубоких и стабильных ответов представляет собой достаточно трудную задачу. Применение схем с новыми препаратами, включая ингибиторы протеасом 2-го поколения (карфилзомиб, иксазомиб), иммуномодулятор 3-го поколения (помалидомид) и моноклональные антитела (даратумумаб, изатуксимаб, элотузумаб), как правило, ориентировано на длительное непрерывное лечение. Обсуждаемая стратегия терапии направлена на углубление ответа с течением времени и пролонгированное подавление опухоли.

В обзоре представлены анализ современных данных по эффективности длительной терапии ММ новыми препаратами и обсуждение спорных вопросов. Все цитируемые в настоящем обзоре клинические работы, если не указано специально, представляют собой проспективные исследования III фазы.

Выбор терапии рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы

В соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению ММ (IMWG) рецидивы ММ принято разделять на биохимические и клинические [5]. Для биохимического (бессимптомного) рецидива должен выполняться любой из следующих критериев:

- рост уровня парапротеина сыворотки крови ≥ 25 % от наименьшего ранее достигнутого значения (в абсолютном выражении $\geq 5,0$ г/л);

- рост уровня парапротеина мочи ≥ 25 % от наименьшего ранее достигнутого значения (в абсолютном выражении ≥ 200 мг/24 ч);
- увеличение > 25 % количественного соотношения между вовлеченными и невовлеченными свободными легкими цепями (free light chain, FLC) с нарушенным соотношением и абсолютным ростом > 10 мг/дл;
- увеличение степени инфильтрации костного мозга плазматическими клетками ≥ 10 % у пациентов с несекретирующей ММ.

Клинический рецидив определяется в случае диагностики любого критерия CRAB, включая гиперкальциемию, повреждение почек, анемию и миеломное поражение костей. В 2019 г. Европейскими экспертами было предложено дифференцировать рецидивы на индолентные и агрессивные, требующие соответственно более интенсивных подходов в лечении [6]. Клинические рецидивы следует классифицировать как агрессивные, если имеет место любой из ниже представленных вариантов поражения или симптомов:

- почечная недостаточность или гиперкальциемия;
- экстрамедуллярная плазмоцитома;
- уровень лактатдегидрогеназы выше нормальных значений;
- скелетные осложнения или «свежие» литические очаги ≥ 5 мм;
- плазматические клетки в крови (≥ 2 %);
- быстрый рост секреции парапротеина (удвоение за 2 мес);
- высокий пролиферативный индекс (≥ 2 % плазматических клеток в S-фазе клеточного цикла).

Выбор терапии в соответствии с характеристикой рецидива, состояния пациента и особенностей предшествующего лечения представлен на рис. 1.

Выбор терапии первого рецидива ММ должен учитывать особенности пациента (возраст, соматический статус, наличие отдельных сопутствующих заболеваний), характеристику ММ (цитогенетический риск, предшествующая терапия, ответ на терапию, длительность ремиссии, побочные явления), мнение пациента, логистические и финансовые трудности. При выборе конкретной схемы терапии также следует ориентироваться на характер рецидива (биохимический, клинический индолентный или агрессивный) [6]. Для пациентов с большим количеством линий предшествующей терапии выбор лечения должен основываться на препаратах с доказанным эффектом в случае «двойной» рефрактерности (помалидомид, даратумумаб) [7].

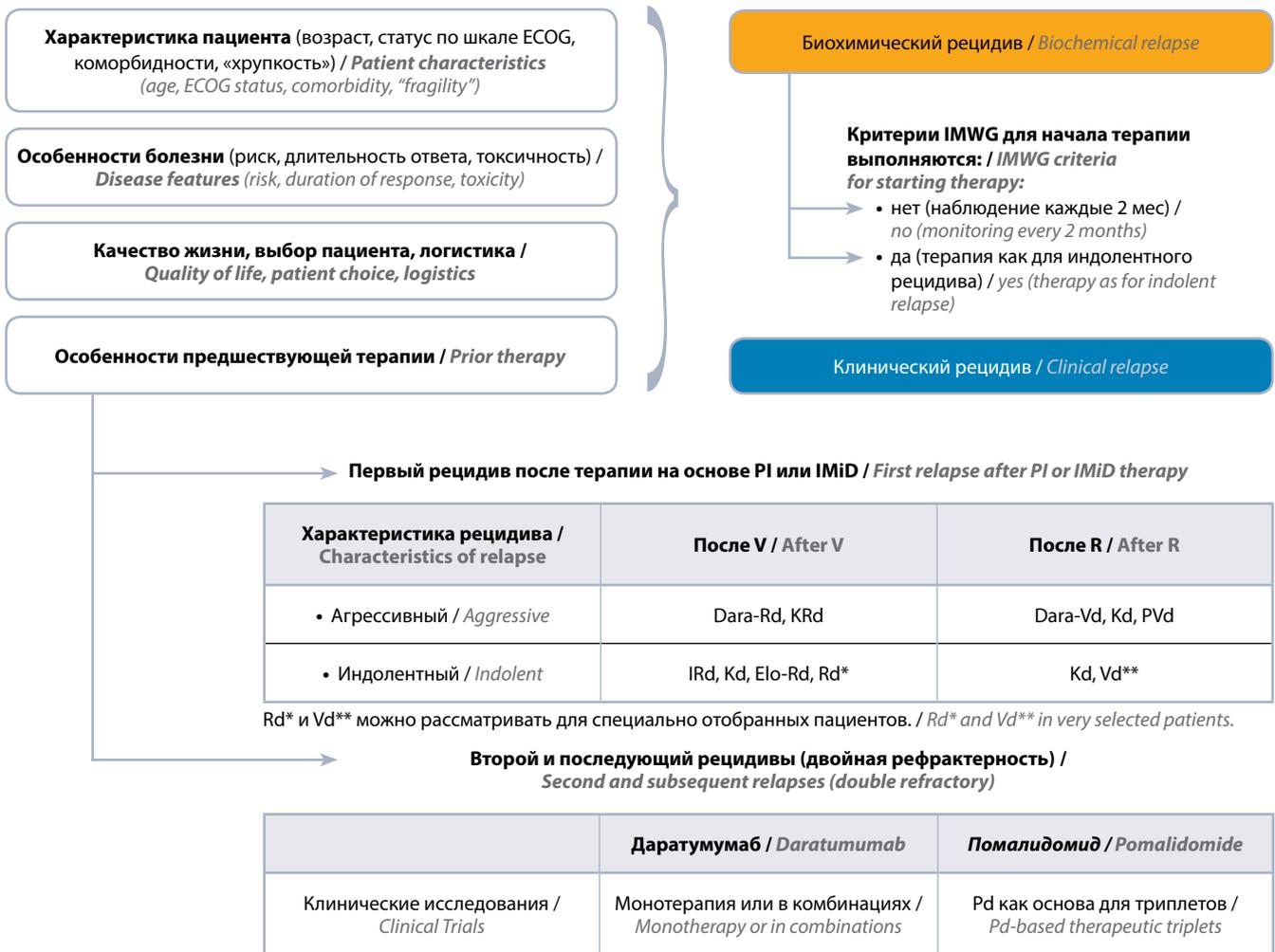


Рис. 1. Выбор терапии рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы (адаптировано из [6, 7] с разрешения авторов). IMWG – Международная рабочая группа по изучению множественной миеломы; PI – ингибитор протеасомы; IMiD – иммуномодулирующий препарат. Здесь и в табл. 1–4: V – бортезомиб; R – леналидомид; d – дексаметазон; Dara – даратумумаб; K – карфилзомиб; P – помалидомид; I – иксазомиб; Elo – элотузумаб

Fig. 1. Decisional tree in management of relapsed and refractory multiple myeloma (adapted from [6, 7] with permission of the authors). IMWG – International Myeloma Working Group; PI – proteasome inhibitor; IMiD – immunomodulatory drug. Here and in the tables 1–4: V – bortezomib; R – lenalidomide; d – dexamethasone; Dara – daratumumab; K – carfilzomib; P – pomalidomide; I – ixazomib; Elo – elotuzumab

В соответствии с рекомендациями IMWG пациенты с del(17p), t(4;14), t(14;16), t(14;20) и +(1q21) рассматриваются как группа высокого цитогенетического риска [8]. К сожалению, стратификация пациентов с РРММ в соответствии с цитогенетикой остается противоречивой ввиду отсутствия достаточного объема клинических данных. При этом все одобренные в последние годы триплеты с новыми препаратами для лечения пациентов с 1–3 линиями терапии в анамнезе показали высокую активность в случае генетики высокого риска, что не позволяет ориентироваться на данный параметр при выборе лечения. Кроме этого, необходимо признать, что в России цитогенетические и молекулярно-генетические исследования пациентам с ММ выполняются ограниченно, что также создает свои трудности. Высокий цитогенетический риск не следует однозначно отождествлять с агрессивным характером рецидива.

Триплеты, построенные на основе комбинации леналидомид и дексаметазона

Благодаря пероральному способу применения и уникальному механизму действия иммуномодулирующие препараты (Immunomodulatory drugs, IMiDs) рассматриваются в качестве идеальных агентов для длительной терапии. Леналидомид – ImiD 2-го поколения с благоприятным профилем нежелательных явлений и высокой противоопухолевой активностью [9]. Молекулярной мишенью для всех IMiDs служит белок cereblon, результатом взаимодействия с которым являются убиквитирование и протеолитическое расщепление 2 факторов транскрипции лимфоидных клеток IKZF1 (Ikaros) и IKZF3 (Aiolos) [10].

Непрерывная терапия RD/Rd (леналидомид + высокие/низкие дозы дексаметазона) в течение нескольких лет была абсолютным стандартом лечения РРММ. Согласно объединенным данным 2 рандомизированных

Таблица 1. Новые терапевтические комбинации на основе схемы Rd

Table 1. New Rd-based therapeutic triplets

Характеристика исследования Study characteristics	ASPIRE (KRd vs Rd)	TOURMALINE-MM1 (IRd vs Rd)	POLLUX (Dara-Rd vs Rd)	ELOQUENT-2 (Elo-Rd vs Rd)
Новый препарат New drug	Карфилзомиб Carfilzomib	Иксазомиб Ixazomib	Даратумумаб Daratumumab	Элотузумаб Elotuzumab
Число пациентов Number of patients	792	722	589	646
Медиана линий предшествующей терапии (диапазон) Median of prior therapy lines number (range)	2 (1–3)	1 (1–3)	1 (1–11)	2 (1–4)
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median of progression-free survival, months	26,3	20,6	45,8	19,4
ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	0,69 (0,57–0,83)	0,74 (0,59–0,94)	0,43 (0,35–0,54)	0,71 (0,56–0,86)
Все ответы, % All response, %	87	78	93	79
≥VGPR, %	70	48	81	34
≥CR, %	32	14	57	5
Длительность ответа, мес Response duration, months	28,6	20,5	—	21
Медиана общей выживаемости, мес Median of overall survival, months	48,3	Не достигнута Not achieved	Не достигнута Not achieved	48,3
ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	0,79 (0,61–0,97)	—	0,64 (0,40–1,01)	0,78 (0,63–0,96)
Источник литературы Reference	[11, 12]	[13]	[14, 15]	[16]

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; VGPR – очень хорошая частичная ремиссия; CR – полная ремиссия.

Note. Here and in the tables 2–4: HR – hazard ratio; CI – confidence interval; VGPR – very good partial remission; CR – complete remission.

исследований MM-009 и MM-010 ($n = 704$) схема RD продемонстрировала неоспоримое преимущество по сравнению с плацебо + D в качестве контроля. Частота общего ответа (\geq частичный ответ (PR)) составила 60,6 % против 21,9 % ($p < 0,001$), полных ответов (CR) – 15,0 % против 2,0 % ($p < 0,001$), медиана времени до прогрессирования – 13,4 мес против 4,6 мес ($p < 0,001$) и медиана длительности ответа – 15,8 мес против 7,0 мес ($p < 0,001$) соответственно. Медиана ОВ также оказалась выше (38,0 мес против 31,6 мес; $p = 0,045$) даже несмотря на то, что почти половина пациентов из контрольной группы при прогрессировании перешли на терапию леналидомидом в открытой фазе исследования [17].

В последующем Rd стала основой для новых триплетов, которые были протестированы в 4 рандомизированных контролируемых исследованиях III фазы ASPIRE, TOURMALINE-MM1, POLLUX и ELOQUENT-2 в прямом сравнении с исходным дуплетом (табл. 1).

Карфилзомиб, леналидомид, дексаметазон

Карфилзомиб – необратимый ингибитор протеасомы 2-го поколения, относящийся к классу тетрапептидных эпоксикетонов. Препарат характеризуется существенно большей аффинностью, чем бортезомиб, к $\beta 5$ -субъединице протеасомы 26S. Эффект применения карфилзомиба носит дозозависимый характер. В высоких концентрациях карфилзомиб помимо $\beta 5$ -ингибирует $\beta 2$ -субъединицу протеасомы 26S, что значимо потенцирует общий эффект [18]. Лекарственное ингибирование протеасомы 26S приводит к накоплению и перегрузке эндоплазматического ретикула неутрилизированными белками, что запускает специфический стресс и последующий апоптоз плазматических клеток [19].

В исследовании ASPIRE были рандомизированы 792 пациента с PPM на терапию KRd (карфилзомиб, Rd) или Rd. В экспериментальной группе карфилзомиб отменяли после 18-го цикла и далее продолжали Rd

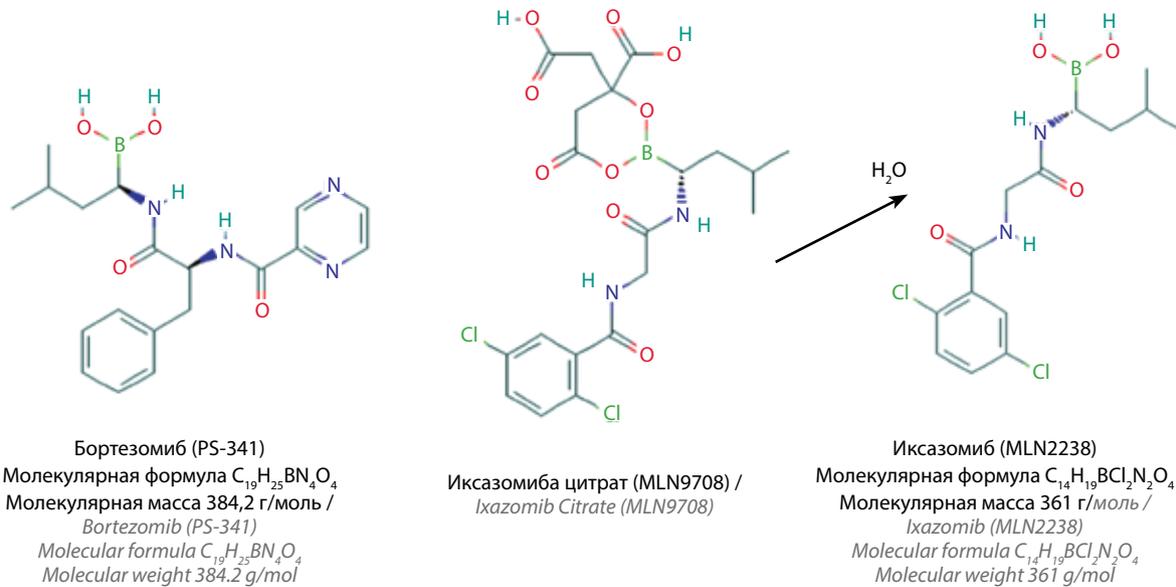


Рис. 2. Структурные отличия бортезомиба и иксазомиба
Fig. 2. Structural differences between bortezomib and ixazomib

максимально долго. В группе KRd достигли общего ответа 87,1 % против 66,7 % пациентов в группе Rd, включая CR в 31,8 и 9,3 % случаев соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 26,3 и 17,6 мес (отношение рисков (ОР) 0,69; $p = 0,0001$) [11]; медиана ОВ – 48,3 и 40,4 мес (ОР 0,79; $p = 0,0045$) соответственно. Частота клинически значимых побочных эффектов (\geq III степени), включая острое повреждение почек (3,8 и 3,3 %), сердечную недостаточность (4,3 и 2,1 %), ишемическую болезнь сердца (3,8 и 2,3 %), артериальную гипертензию (6,4 и 2,3 %), тромбоцитопению (20,2 и 14,9 %) и периферическую нейропатию (2,8 и 3,1 %), была сопоставимой [12].

Иксазомиб, леналидомид, дексаметазон

Иксазомиб – пероральный селективный ингибитор протеасомы 2-й генерации, представляющий собой структурное производное борной кислоты с существенными физико-химическими отличиями от бортезомиба (рис. 2) [20].

Иксазомиб обратимо и селективно ингибирует преимущественно $\beta 5$ - и $\beta 1$ -субъединицы протеасомы 26S. Непосредственно сам препарат представляет собой стабильный эфир лимонной кислоты (MLN9708, иксазомиб цитрат), который, попадая в физиологическое состояние плазмы крови, быстро подвергается гидролизу с высвобождением активного соединения (MLN2238, иксазомиб). Короткий период диссоциации иксазомиба от протеасомы (18 мин против 110 мин для бортезомиба) обеспечивает лучшее распределение в тканях и высокую активность. В исследованиях на перевитых плазмноклеточных опухолях у лабораторных животных биоэквивалентные дозы иксазомиба продемонстрировали большую или сопоставимую активность с бортезомибом (рис. 3) [21].

- × 5 % HPβCD (в/в, 1 раз в 2 нед) / 5 % HPβCD (i. v. biweekly)
- ▽▽ Бортезомиб (0,4 мг/кг, в/в, 1 раз в 2 нед) / Bortezomib (0.4 mg/kg i. v. biweekly)
- Бортезомиб (0,8 мг/кг, в/в, 1 раз в 2 нед) / Bortezomib (0.8 mg/kg i. v. biweekly)
- ▽ MLN2238 (7 мг/кг, в/в, 1 раз в 2 нед) / MLN2238 (7 mg/kg i. v. biweekly)
- MLN2238 (14 мг/кг, в/в, 1 раз в 2 нед) / MLN2238 (14 mg/kg i. v. biweekly)

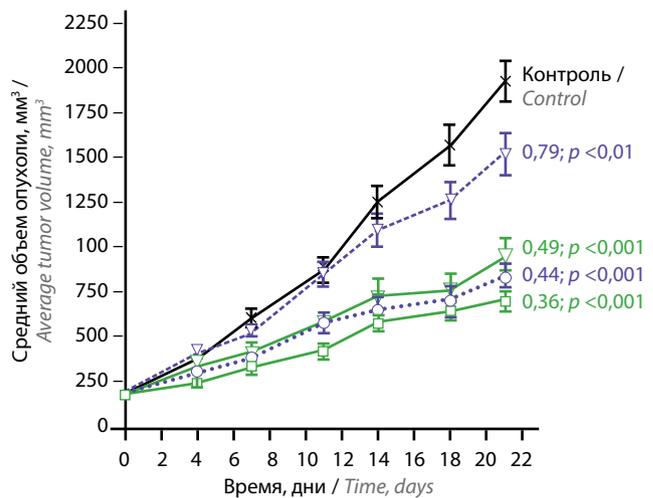


Рис. 3. Сравнительная эффективность иксазомиба (MLN2238) и бортезомиба в модели перевитой плазмноклеточной опухоли у мышей (n = 10) (адаптировано из [21] с разрешения авторов). HPβCD – гидроксипропил-β-циклодекстрин; в/в – внутривенно
Fig. 3. Antitumor activity of ixazomib (MLN2238) and bortezomib in tumor-bearing mice (n = 10) (adapted from [21] with permission of the authors). HPβCD – hydroxypropyl-β-cyclodextrin; i. v. – intravenously

В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование TOURMALINE-MM1 были включены 722 пациента с RPMM. Пациентов рандомизировали на лечение иксазомибом в комбинации с Rd (IRd) либо плацебо + Rd. Медиана ВБП в группе IRd составила

Таблица 2. Частота VGPR, или лучших ответов, и медиана ВБП в исследовании TOURMALINE-MM1 в отдельных цитогенетических группах (адаптировано из [22] с разрешения авторов)

Table 2. The frequency of VGPR or better responses and PFS median in the TOURMALINE-MM1 study in individual cytogenetic groups (adapted from [22] with permission of the authors)

Риск Risk	Число пациентов, групп IRd/ плацебо + Rd The number of patients, groups IRd/placebo + Rd	≥VGPR, %		Медиана ВБП, мес PFS median, months		ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)
		IRd	Rd	IRd	Rd	
Стандартный Standard	199/216	51	44	20,6	15,6	0,64 (0,46–0,89)
Высокий*: High*: del17p** t(4;14)	75/62	45	21	21,4	9,7	0,54 (0,32–0,92)
	36/33 36/25	39 53	15 28	21,4 18,5	9,7 12,0	0,60 (0,29–1,24) 0,65 (0,25–1,66)
Расширенный высокий*** Advanced high risk***	155/154	45	33	17,5	11,1	0,66 (0,47–0,93)
Всего Total	360/362	48	39	20,6	14,7	0,74 (0,59–0,94)

*t(4;14), и/или t(14;16), и/или del(17p). **Изолированная или в комбинации с t(4;14) или t(14;16). ***t(4;14), и/или t(14;16), и/или del(17p), и/или +1q21.

Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования.

*t(4;14), and/or t(14;16), and/or del(17p). **Isolated or in combination with t(4;14) or t(14;16). ***t(4;14), and/or t(14;16), and/or del(17p), and/or +1q21.

Note. PFS – progression-free survival.

20,6 мес, в группе плацебо + Rd – 14,7 мес (ОР 0,74; $p = 0,01$), частота всех ответов (\geq PR) – 78,3 и 71,5 % соответственно ($p = 0,04$). Медиана ОВ на момент последней публикации не была достигнута [13]. Популяция пациентов с высоким цитогенетическим риском получила значимую пользу от триплета IRd, продемонстрировав медиану ВБП 21,4 мес по сравнению с 9,7 мес в группе плацебо + Rd (ОР 0,54; $p = 0,02$) [22]. Преимущество в показателях выживаемости отмечено у пациентов как с del(17p), так и с t(4;14). Особенно важно, что медиана ВБП в группе высокого риска оказалась идентичной таковой в группе стандартного цитогенетического риска (21,4 и 20,6 мес соответственно) (табл. 2).

Терапия IRd практически не отличалась от терапии Rd по частоте и тяжести отдельных побочных эффектов, за исключением большей частоты тромбоцитопении IV степени тяжести (7 и 4 %) и таких нежелательных явлений (все степени тяжести), как диарея (45 и 39 %), тошнота (29 и 22 %), рвота (23 и 12 %) и кожная сыпь (36 и 23 %). Периферическая нейропатия (все степени тяжести) наблюдалась у 27 % пациентов в группе IRd и у 22 % – в группе плацебо + Rd, но в основном не превышала I–II степеней тяжести. Лишь в 2 % случаев в каждой группе нейропатия достигла III степени. Качество жизни, связанное со здоровьем, также было сходным, что подтверждает отсутствие значимого вклада иксазомиба в структуру нежелательных явлений [13].

Комбинация IRd представляется оптимальным выбором для пожилых и молодых ослабленных пациентов с индолентным, в том числе биохимическим

рецидивом ММ после 1-й линии терапии бортезомиб-содержащими схемами.

Даратумумаб, леналидомид, дексаметазон

Даратумумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1k, направленное против рецептора CD38. Экспрессия CD38 на поверхности миеломных клеток превышает таковую на нормальных плазматических клетках. В результате связывания даратумумаба с CD38 происходит гибель опухолевых клеток в основном за счет реакции комплементзависимой и антителозависимой клеточной цитотоксичности [23].

В исследовании POLLUX были рандомизированы в равном соотношении 569 пациентов с РРММ на терапию комбинацией даратумумаб с Rd (Dara-Rd) и Rd [14, 15]. При медиане наблюдения 51 мес в группе Dara-Rd документировано значимое пролонгирование ВБП по сравнению с группой Rd (медиана ВБП 45,8 мес против 17,5 мес; ОР 0,43; 95 % ДИ 0,35–0,54; $p < 0,0001$). Преимущество в показателях ВБП в группе Dara-Rd наблюдалось как у пациентов, ранее получавших леналидомид (38,8 мес против 18,6 мес; ОР 0,34; 95 % ДИ 0,19–0,59; $p < 0,0001$), так и у лиц с рефрактерностью к бортезомибу (34,3 мес против 11,3 мес; ОР 0,41; 95 % ДИ 0,25–0,68; $p = 0,0004$). Применение схемы Dara-Rd ассоциировалось с большей частотой ответов (\geq PR) по сравнению с Rd – 93 %* против 76 %, включая большую частоту \geq очень хороших частичных ответов (VGPR) 81 %* против 49 % и \geq CR 57 %* против 24 % (* $p < 0,0001$). Негативной минимальной остаточной

болезни (МОБ) с чувствительностью 10^{-5} достигли 26,2 и 6,4 % пациентов соответственно ($p < 0,0001$). Медиана времени до следующей линии терапии в группе Dara-Rd не была достигнута против 22,8 мес в группе Rd (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,30–0,49; $p < 0,0001$). На момент представления текущих данных умер 121 пациент из группы Dara-Rd и 133 – из группы Rd. Медиана ОВ не достигнута ни в одной из групп рандомизации.

Самыми частыми побочными эффектами (≥ 10 % случаев) III–IV степеней тяжести соответственно в группах Dara-Rd и Rd были нейтропения (56 и 42 %), анемия (18 и 22 %), тромбоцитопения (15 и 16 %), пневмония (16 и 10 %) и диарея (10 и 4 %). Частота вторых первичных злокачественных опухолей составила 4,9 и 5,7 % соответственно.

Элотузумаб, леналидомид, дексаметазон

Элотузумаб – гуманизированное моноклональное антитело IgG1k, направленное против антигена SLAMF7. Высокая мембранная экспрессия SLAMF7 характерна для опухолевых плазматических клеток, натуральных киллеров (NK) и некоторых других субпопуляций иммунокомпетентных клеток. Механизм действия препарата заключается в опосредованной через NK-клетки антителозависимой клеточной цитотоксичности [24].

В исследовании ELOQUENT-2 были рандомизированы 646 пациентов с РРММ на терапию элотузумабом с Rd (Elo-Rd) и Rd [16]. Медиана наблюдения за пациентами без событий ($n = 132$), учитываемых при расчете ВБП (прогрессия или смерть), составила 46 мес. Показатель 4-летней ВБП для группы Elo-Rd составил 21 % против 14 % для группы Rd, медиана ВБП – 19,4 мес против 14,9 мес (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,59–0,86; $p = 0,0004$). ВБП пациентов группы высокого цитогенетического риска при терапии Elo-Rd была в 2 раза продолжительнее, чем в группе Rd (медиана ВБП 15 мес против 7 мес; ОР 0,64; 95 % ДИ 0,43–0,97; $p = 0,0331$). Общая частота ответов ($\geq PR$) была выше при терапии Elo-Rd, чем при Rd (79 % против 66 %), включая $\geq VGPR$ (35 % против 29 %). Ранее расхождение кривых ОВ, которое сохраняется с течением времени, также говорит в пользу Elo-Rd (4-летняя ОВ 50 % против 43 %; ОР 0,78; 95 % ДИ 0,63–0,96). Медиана ОВ составила 48 и 40 мес соответственно.

В цитируемом исследовании не отмечено значимых различий в структуре и тяжести нежелательных явлений, за исключением большей частоты инфекционных осложнений III–IV степеней в группе Elo-Rd (33 % против 26 %). В результате инфекций умерло больше пациентов в группе Elo-Rd ($n = 23$), чем в группе Rd ($n = 16$), однако эти различия были статистически не значимыми (ОР 1,3; $p = 0,4143$).

Триплеты, построенные на основе ингибиторов протеасомы

Другая серия из 4 рандомизированных исследований ENDEAVOR, PANORAMA, CASTOR и CA204-009

новых схем терапии РРММ построена на основе ингибиторов протеасомы и выполнена с прямым сравнением с комбинацией Vd (бортезомиб, дексаметазон) (табл. 3). Включение пациентов с резистентностью к бортезомибу согласно дизайну исследований не допускалось.

Карфилзомиб, дексаметазон

В исследовании ENDEAVOR выполнено прямое сравнение схем Kd (карфилзомиб, дексаметазон) ($n = 464$) и Vd ($n = 465$). Доза карфилзомиба в этом исследовании составила 56 мг/м², а не 27 мг/м², как было в триплете KRd в протоколе ASPIRE. Терапию проводили до прогрессирования или неприемлемой токсичности. В группе Kd56 медиана ВБП составила 18,7 мес, в группе Vd – 9,4 мес (ОР 0,53; $p = 0,0001$). Медиана ОВ также была выше в группе карфилзомиба и достигла 47,8 мес против 38,8 мес в контроле (ОР 0,76; $p = 0,017$). Самыми частыми нежелательными явлениями ($\geq III$ степени тяжести) были анемия (17 и 10 %), диарея (4 и 9 %), лихорадка (3,0 и 0,7 %), артериальная гипертензия (15 и 3 %), слабость (7 и 8 %), одышка (6 и 2 %), тромбоцитопения (13 и 15 %) и периферическая нейропатия (2 и 10 %) [25, 26].

Панобиностат, бортезомиб, дексаметазон

Панобиностат – противоопухолевый препарат, относящийся к классу ингибиторов гистодацетилазы I и II классов. Подавление активности деацетилазы приводит к усилению ацетилирования гистоновых белков, эпигенетическим перестройкам и последующему модулированию экспрессии отдельных генов. Ингибирование гистондеацетилазы 6 (HDAC6) приводит к деградации белка теплового шока HSP90, деплеции ряда онкобелков и ингибированию онкогенного сигнала. В свою очередь, выключение HDAC6 запускает разрушение аггросом, обеспечивающих протеолитическую деградацию белков в случае медикаментозно заблокированной протеасомы 26S, что определяет синергизм действия панобиностата и бортезомиба [27].

В исследовании PANORAMA 1 было выполнено рандомизированное сравнение комбинации панобиностата с Vd (Pan-Vd) со стандартной схемой плацебо + Vd. В соответствии с характером предшествующей терапии медиана ВБП для Pan-Vd против Vd для пациентов, получивших 1 линию с IMiD, составила 12,3 мес против 7,4 мес ($n = 485$; ОР 0,54; 95 % ДИ 0,43–0,68); 1 линию с бортезомибом и IMiD – 10,6 мес против 5,8 мес ($n = 193$; ОР 0,52; 95 % ДИ 0,36–0,76); ≥ 2 линий предшествующей терапии, включая бортезомиб и IMiD, – 12,5 мес против 4,7 мес ($n = 147$; ОР 0,47; 95 % ДИ 0,31–0,72). Таким образом, проведенный анализ показал для триплета Pan-Vd выигрыш 7,8 мес по медиане ВБП для пациентов, которые получили ≥ 2 линий предшествующей терапии, включавшей бортезомиб и IMiD, что и стало зарегистрированным показанием данной схемы [28]. Медиана ОВ составила

Таблица 3. Новые схемы на основе ингибиторов протеасомы

Table 3. New proteasome inhibitor-based therapeutic regimens

Характеристика исследования Study characteristics	ENDEAVOR (Kd56 vs Vd)	PANORAMA 1 (Pan-Vd vs Vd)	CASTOR (Dara-Vd vs Vd)	CA204-009 (Elo-Vd vs Vd)
Новый препарат New drug	Карфилзомиб Carfilzomib	Панобиностат (Pan) Panobinostat	Даратумумаб Daratumumab	Элотузумаб Elotuzumab
Число пациентов Number of patients	929	768	498	152
Медиана линий предшествующей терапии (диапазон) Median of prior therapy lines number (range)	1 (1–3)	1 (1–3)	2 (1–10)	1 (1–3)
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median of progression-free survival, months	18,7	12,0	16,7	9,7
ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	0,53 (0,44–0,65)	0,63 (0,52–0,76)	0,31 (0,24–0,39)	0,72 (0,59–0,88)
Все ответы, % All response, %	77	61	84	66
≥VGPR, %	54	28	59	36
≥CR, %	13	11	19	4
Длительность ответа, мес Response duration, months	21,3	13,1	13,4	11,4
Медиана общей выживаемости, мес Median of overall survival, months	47,8	40,3	Не достигнута Not achieved	Нет данных No data
ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	0,76 (0,63–0,92)	0,94 (0,78–1,14)	0,77 (0,47–1,26)	0,61 (0,32–1,15)
Источник литературы Reference	[11, 12]	[28, 29]	[30, 31]	[32]

40,3 мес в группе Pan-Vd против 35,8 мес в контроле Vd (ОР 0,94; 95 % ДИ 0,78–1,14; $p = 0,54$). Для пациентов, которые получили 2 и более линий терапии, включая бортезомиб и любой IMiD, медиана ОВ составила 25,5 и 19,5 мес (ОР 1,01; 95 % ДИ 0,68–1,50) [29].

Самыми частыми побочными эффектами III–IV степеней тяжести были диарея (25 и 8 %), слабость (24 и 13 %), периферическая нейропатия (18 и 15 %) и пневмония (13 и 11 %). Лабораторные отклонения IV степени включали тромбоцитопению (35 и 12 %), лимфопению (12 и 7 %), нейтропению (7 и 2 %) и гипокалиемию (4 и 2 %) [28].

Даратумумаб, бортезомиб, дексаметазон

Эффективность комбинации даратумумаба с Vd (Dara-Vd) при РРММ в сравнении со схемой Vd была изучена в проспективном рандомизированном исследовании CASTOR [30]. В отличие от других исследований в CASTOR применение схемы Vd ограничивали 8 циклами. Таким образом, пациенты в группе Dara-Rd начиная с 9-го цикла получали только даратумумаб, а в контроле терапию Vd завершали. При медиане наблюдения 19,4 мес комбинация Dara-Vd пролонгировала ВБП (медиана 16,7 мес против 7,1 мес; ОР 0,31;

95 % ДИ 0,24–0,39; $p < 0,0001$) и увеличила общую частоту ответов (83,8 % против 63,2 %; $p < 0,0001$) по сравнению с Vd. Максимальное преимущество по показателям ВБП получено для пациентов с одной линией терапии в анамнезе (медиана не достигнута против 7,9 мес; ОР 0,19; 95 % ДИ 0,12–0,29; $p < 0,0001$). МОБ-негативного ответа (10^{-5}) в группе Dara-Vd достигли 11,6 % против 2,4 % пациентов в группе Vd ($p = 0,000034$). Самыми частыми (≥ 5 % случаев) гематологическими проявлениями токсичности III–IV степеней тяжести были тромбоцитопения (46 и 33 %), анемия (15 и 16 %), нейтропения (14 и 5 %) и лимфопения (10 и 3 %). Среди негематологических побочных эффектов III–IV степеней чаще всего регистрировали пневмонию (10 % в обеих группах), артериальную гипертензию (7 и 1 %) и периферическую нейропатию (5 и 7 %). По состоянию на конец 2019 г. медиана ОВ не достигнута ни в одной из групп рандомизации, а 3-летняя ОВ составила 61 и 51 % соответственно [31].

Элотузумаб, бортезомиб, дексаметазон

Эффективность комбинации элотузумаба с Vd (Elo-Vd) в сравнении с дуплетом Vd была исследована в рандомизированном исследовании II фазы

CA204-009 ($n = 152$) [32]. Половина больных (49 %) ранее получали бортезомиб, но, естественно, не были к нему рефрактерными. Медиана линий предшествующей терапии равнялась 1 (разброс 1–3). В обеих группах рандомизации терапию проводили вплоть до прогрессии или избыточной токсичности. Несмотря на то что общая частота всех ответов между группами не различалась (66 % против 63 %), добавление элутумаба сопровождалось некоторым увеличением ВВП (медиана 9,7 мес против 6,9 мес; ОР 0,72; 95 % ДИ 0,49–1,06; $p = 0,09$). Дополнительных клинически значимых нежелательных явлений в группе Elo-Vd не отмечено. На момент публикации этих данных в 2016 г. медиана ОВ не была достигнута, а 2-летняя ОВ составила 73 и 66 % (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,32–1,15). Дальнейших публикаций не последовало.

Венетоклакс, бортезомиб, дексаметазон

Венетоклакс – селективный оральный ингибитор BCL-2, продемонстрировавший *in vitro* способность вызывать апоптоз клеток ММ и синергизм с Vd [33]. В исследованиях I–II фазы максимальную активность препарат продемонстрировал у пациентов с t(11;14) [34].

В исследовании BELLINI рандомизацию проводили в соотношении 2:1 на терапию комбинацией венетоклакса с Vd (Ven-Vd) ($n = 194$) или плацебо + Vd ($n = 97$) [35]. Критерии включения в исследование не предусматривали подбора пациентов в зависимости от цитогенетических находок. При медиане наблюдения 22,7 мес медиана ВВП составила 22,9 и 11,4 мес соответственно (ОР 0,59; $p = 0,001$). Общего ответа достиг-

ли 84 и 70 % ($p = 0,009$), \geq VGPR – 61 и 40 % ($p < 0,001$) и МОБ-негативного ответа (NGS, 10^{-5}) – 13 и 1 % пациентов. Медиана длительности ответа составила 23,4 и 12,8 мес. Медиана ОВ не была достигнута ни в одном из рукавов. В общей сложности умер 51 (26 %) пациент в группе Ven-Vd и 19 (20 %) – в группе плацебо + Vd. Самыми частыми побочными эффектами III–IV степеней тяжести были нейтропения (18 и 8 %), пневмония (17 и 12 %), анемия (16 и 15 %), тромбоцитопения (15 и 30 %) и диарея (15 и 12 %). Частота серьезных нежелательных явлений (51 и 51 %) и серьезных инфекций (30 и 28 %) была сходной в обеих группах.

Наилучшие результаты для схемы Ven-Vd были получены в подгруппе пациентов с t(11;14) и/или высокой экспрессией BCL-2: общий ответ 88 % против 70 % ($p = 0,037$); \geq VGPR 74 % против 33 % ($p < 0,001$); \geq CR 42 % против 3 % ($p < 0,001$) и МОБ-негативные ответы (10^{-5}) 22 % против 0 % ($p = 0,004$).

В настоящее время венетоклакс не зарегистрирован для лечения ММ. Ожидается, что это произойдет после завершения следующего исследования CANOVA (M13-494), в которое набирают исключительно пациентов с доказанной t(11;14) [34].

Резистентность к леналидомиду

Рецидив после леналидомидсодержащих программ и рефрактерность к этому препарату представляют собой важное биологическое событие в эволюции ММ у конкретного пациента. Рефрактерность к леналидомиду обладает существенно большим отрицательным прогностическим потенциалом, чем резистентность

Таблица 4. Клинические исследования новых режимов терапии для пациентов с множественной миеломой с резистентностью к леналидомиду

Table 4. Clinical studies of new treatment regimens for multiple myeloma patients with lenalidomide resistance

Характеристика исследования Study characteristics	OPTIMISM		CASTOR		ENDEAVOR	
	PVd ($n = 281$)	Vd ($n = 278$)	Dara-Vd ($n = 251$)	Vd ($n = 247$)	Kd ($n = 464$)	Vd ($n = 465$)
Предлеченность леналидомидом, n (%) Previous lenalidomide therapy, n (%)	281 (100)	278 (100)	89 (36)	120 (49)	177 (38)	177 (38)
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median of progression-free survival, months	11,2	7,1	9,5	6,1	12,9	7,3
ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	0,61 (0,49–0,77); $p < 0,0001$		0,38 (0,26–0,56); $p < 0,001$		0,69 (0,52–0,92); $p = 0,0052$	
Рефрактерность к леналидомиду, n (%) Lenalidomide resistance, n (%)	200 (71)	191 (69)	45 (18)	60 (24)	113 (24)	122 (26)
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median of progression-free survival, months	9,5	5,6	9,3	4,4	8,6	6,6
ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	0,65 (0,50–0,84); $p = 0,0008$		0,36 (0,21–0,63); $p = 0,0002$		–	
Источник литературы Reference	[36]		[30]		[37]	

к бортезомибу. По-видимому, не случайно, что в ситуации РРММ триплеты на основе Rd продемонстрировали большую эффективность, чем таковые на базе Vd. Например, схема Dara-Rd продемонстрировала медиану ВБП 45,8 мес (POLLUX) против 16,7 мес на триплете Dara-Vd (CASTOR) на сходной популяции пациентов, различающихся фактически только по особенностям предшествующей терапии.

В этом аспекте крайне важными представляются результаты недавно опубликованного исследования OPTIMISM ($n = 599$), в котором выполнено рандомизированное сравнение комбинации PVd (помалидомид + Vd) и базового дуплета Vd у пациентов с РРММ, получивших от 1 до 3 линий терапии [36]. Особенностью данного исследования является то, что все пациенты ранее получали леналидомид, а в 70 % случаев была документирована резистентность к нему. В исследованиях CASTOR и ENDEAVOR соответственно были лишь 21 и 25 % пациентов с резистентностью к леналидомиду (табл. 4).

При медиане наблюдения 15,9 мес в группе PVd наблюдалось значительное пролонгирование ВБП по сравнению с группой Vd (медиана 11,2 мес против 7,1 мес; ОР 0,61; 95 % ДИ 0,49–0,77; $p < 0,0001$). Самыми частыми нежелательными явлениями III–IV степеней тяжести были нейтропения (42 и 9 %), инфекция (31 и 18 %) и тромбоцитопения (27 и 29 %).

В случае резистентности к леналидомиду применение триплета PVd в сравнении с Vd сопровождалось достоверным увеличением медианы ВБП (9,5 мес против 5,6 мес; $p < 0,001$) [36]. Близкие результаты в сходной когорте пациентов были получены в исследованиях CASTOR (Dara-Vd – 9,3 мес против Vd – 4,4 мес; $p = 0,0002$) [30] и ENDEAVOR (Kd – 8,6 мес против Vd – 6,6 мес) [37].

Заключение

Прямое сравнение новых триплетов между собой в рандомизированных исследованиях не проводилось и не предвидится. Положительным результатом в онкологии заканчивается 57,5 % исследований I фазы, 32,7 % – II и 32,7 % – III. Согласно данным 17 368 онкологических исследований, выполненных в период с 2000 по 2015 г., вероятность для новой «молекулы» успешно пройти путь от I фазы клинических исследований до стадии одобрения в качестве лекарственного средства составляет всего 3,4 % [38]. Для проведения исследования III фазы потребуется рандомизировать минимум 250–300 пациентов. С учетом большого спектра новых молекул и схем для лечения ММ, ожидающих своего «звездного часа», тратить ресурсы на сравнение «старых» триплетов уже нет смысла. Единственной альтернативой для подобного сравнения является проведение метаанализа, который возможен за счет сходных контрольных групп в разных исследованиях. Как оказалось, существует четкая корреляционная связь частоты общего ответа с вероятной медианой ВБП (рис. 4) [39].

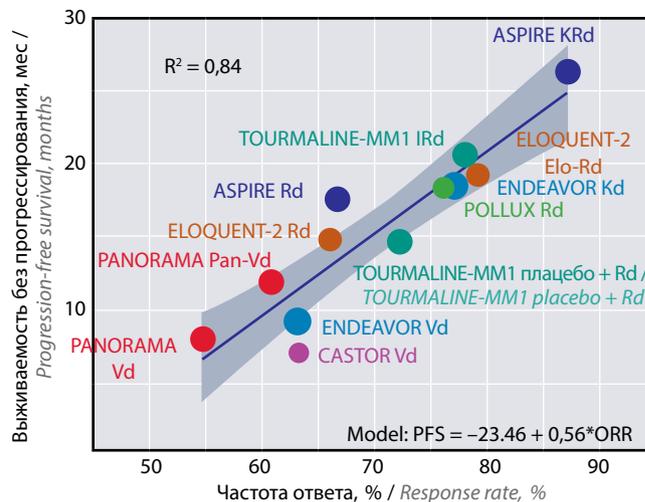


Рис. 4. Взаимосвязь между общим ответом и медианой выживаемости без прогрессирования по данным 7 исследований III фазы (адаптировано из [39] с разрешения авторов). Синяя линия отражает линейную регрессию, а серым цветом выделен 95 % доверительный интервал. V – бортезомиб; R – леналидомид; d – дексаметазон; Pan – панобиноста; I – иксазомиб; K – карфилзомиб; Elo – элотузумаб

Fig. 4. Relationship between overall response rate and median progression-free survival using data from seven phase III studies (adapted from [39] with permission of the authors). The blue line represents the linear regression line and the gray band represents the 95 % confidence interval. V – bortezomib; R – lenalidomide; d – dexamethasone; Pan – panobinostat; I – ixazomib; K – carfilzomib; Elo – elotuzumab

Представленный метаанализ выполнен по данным 7 исследований III фазы [39], обсуждаемых в настоящем обзоре (см. табл. 2, 3). Из представленных данных хорошо видно, что даже если рассматривать исходные дуплеты в контрольных группах, то при РРММ схема Vd отчетливо проигрывает Rd. При этом необходимо принять во внимание, что изначально комбинация Vd была предложена в объеме 8 циклов терапии. В новых исследованиях триплетов на базе Vd лечение стали проводить до прогрессирования (PANORAMA 1, ENDEAVOR, OPTIMISM и др.), и лишь в исследовании CASTOR терапию Vd ограничили 8 циклами. В этом аспекте очень интересные данные получены при сравнении эффективности программ Vd и Vd8 по результатам 2 вышеуказанных исследований (рис. 5) [40].

Очевидным образом показатели ВБП для 8 циклов Vd (CASTOR) уступают таковым для Vd до прогрессирования (ENDEAVOR), что подчеркивает важность обсуждаемой стратегии длительной непрерывной терапии даже для «классических» схем с бортезомибом.

Стратегия длительной непрерывной терапии становится все более устоявшейся моделью всех этапов лечения ММ. По нескольким препаратам и схемам было продемонстрировано положительное значение длительности лечения в отношении показателей ВБП, а в некоторых случаях, например при применении леналидомида в качестве поддерживающей терапии после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, и показателей ОБ [41, 42]. Проводимые в настоящее время исследования, как ожидается,

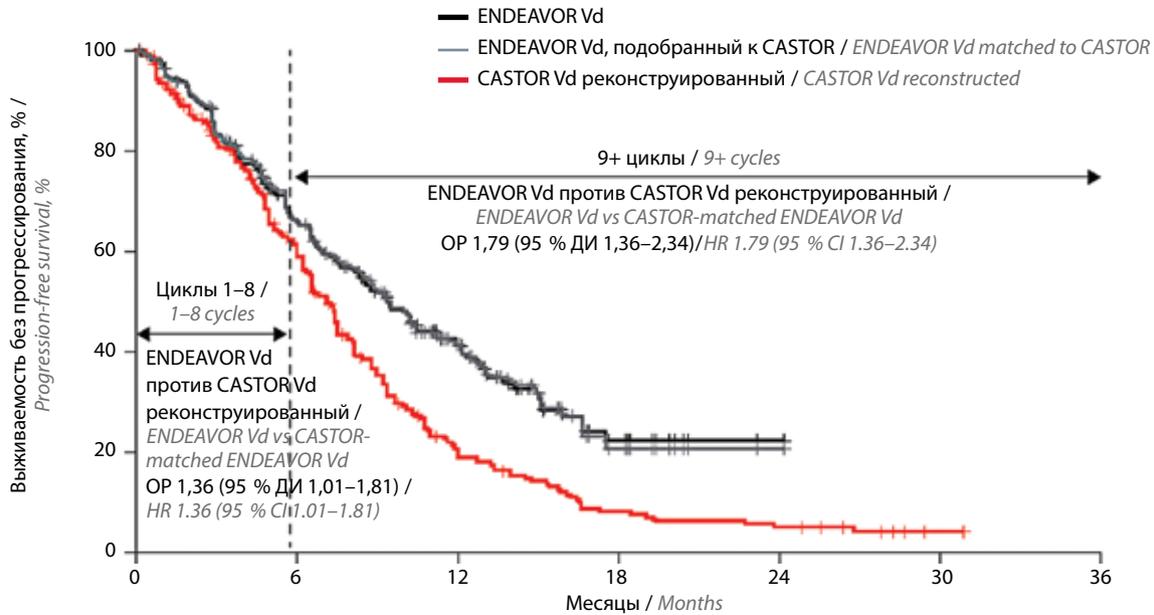


Рис. 5. Значимость остановки терапии Vd (бортезомиб, дексаметазон) после 8 циклов против длительной непрерывной терапии Vd. Отношение рисков (ОР) для выживаемости без прогрессирования по периодам 1–8-й и 9+ циклы рассчитано с помощью сплайновой регрессионной модели Кокса (адаптировано из [40] с разрешения авторов). Продолжительность цикла Vd составляла 21 день. ДИ – доверительный интервал
Fig. 5. Impact on progression-free survival of stopping Vd (bortezomib, dexamethasone) after eight cycles vs continuing until progression. The hazard ratios (HR) of progression-free survival for the periods of cycles 1–8 cycles and cycles 9+ were estimated using a piecewise Cox regression model (adapted from [40] with permission of the authors). Vd cycle length was 21 days. CI – confidence interval

позволят получить дополнительные данные в пользу обсуждаемой стратегии, и уже в ближайшие 5 лет могут быть зарегистрированы новые опции длительной терапии.

Для того чтобы индивидуализировать лечение, важно выяснить, какие подходы непрерывной терапии и поддерживающего лечения являются наиболее приемлемыми для конкретных групп пациентов. Помимо непосредственной клинической эффективности необходимо принимать во внимание переносимость лечения, качество жизни и мнение пациентов относительно его целесообразности, удобства и экономического бремени. Некоторые пациенты могут предпочесть максимальное качество жизни и радость от времени, свободного от терапии, скорее, чем пролонгирование ВБП

за счет ограничения качества жизни на продленной терапии. Дополнительные рандомизированные сравнения интенсивных, но ограниченных по времени подходов и длительной непрерывной терапии крайне важны, поскольку текущих данных недостаточно. Роль оценки МОБ как потенциальной конечной точки, регулирующей длительность терапии, также требует продолжения исследований. Главным критерием, несомненно, является ОВ, анализ которой потребует длительных сроков наблюдения. Результатом широкого применения стратегии длительной терапии будут дальнейшее улучшение выживаемости пациентов и, как следствие, переход ММ в категорию хронических индолентных заболеваний для большинства пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Поп В.П., Козлов Г.К., Правосудов В.В. и др. Множественная миелома и родственные заболевания. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 224 с. [Pop V.P., Kozlov G.K., Pravosudov V.V. et al. Multiple myeloma and related diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 224 p. (In Russ)].
2. Cowan A.J., Allen C., Barac A. et al. Global burden of multiple myeloma: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *JAMA Oncol* 2018;4(9):1221–7. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.2128.
3. Лучинин А.С., Семочкин С.В., Минаева Н.В. и др. Эпидемиология множественной миеломы по данным анализа популяционного регистра Кировской области. *Онкогематология* 2017;12(3):50–6. DOI: 10.17650/1818-8346-201712-3-50-56. [Luchinin A.S., Semochkin S.V., Minaeva N.V. et al. Epidemiology of multiple myeloma according to the Kirov region population registers. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2017;12(3):50–6. (In Russ.)].
4. Скворцова Н.В., Поспелова Т.И., Ковынев И.Б. и др. Эпидемиология множественной миеломы в Новосибирске (Сибирский Федеральный округ). *Клиническая онкогематология* 2019;12(1):86–94. DOI: 10.21320/25002139-2019-12-1-86-94.

- [Skvortsova N.V., Pospelova T.I., Kovynnev I.B. et al. Epidemiology of multiple myeloma in Novosibirsk (Siberian Federal District). *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2019;12(1):86–94. (In Russ.).]
5. Rajkumar S.V., Harousseau J.L., Durie B. et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011;117(18):4691–5. DOI: 10.1182/blood-2010-10-299487.
 6. Offidani M., Boccadoro M., Di Raimondo F. et al. Expert panel consensus statement for proper evaluation of first relapse in multiple myeloma. *Curr Hematol Malig Rep* 2019;14(3):187–96. DOI: 10.1007/s11899-019-00507-x.
 7. Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P. et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl_4):iv52–61. DOI: 10.1093/annonc/mdx096.
 8. Laubach J., Garderet L., Mahindra A. et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2016;30(5):1005–17. DOI: 10.1038/leu.2015.356.
 9. Семочкин С.В. Биологические основы применения иммуномодулирующих препаратов в лечении множественной миеломы. *Онкогематология* 2010;5(1):21–31. [Semochkin S.V. Biological basis of immunomodulatory drugs using in treatment of multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2010;5(1):21–31. (In Russ)].
 10. Liu Y., Huang X., He X. et al. A novel effect of thalidomide and its analogs: suppression of cereblin ubiquitination enhances ubiquitin ligase function. *FASEB J* 2015;29(12):4829–39. DOI: 10.1096/fj.15-274050.
 11. Stewart A.K., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372(2):142–52. DOI: 10.1056/NEJMoa1411321.
 12. Siegel D.S., Dimopoulos M.A., Ludwig H. et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2018;36(8):728–34. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.5032.
 13. Moreau P., Masszi T., Grzasko N. et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;374(17):1621–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1516282.
 14. Dimopoulos M.A., San-Miguel J., Belch A. et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica* 2018;103(12):2088–96. DOI: 10.3324/haematol.2018.194282.
 15. Kaufman J.L., Usmani S.Z., San-Miguel J. et al. Four-year follow-up of the phase 3 pollux study of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) alone in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood* 2019;134(suppl_1):1866. DOI: 10.1182/blood-2019-123483.
 16. Dimopoulos M.A., Lonial S., Betts K.A. et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. *Cancer* 2018;124(20):4032–43. DOI: 10.1002/cncr.31680.
 17. Dimopoulos M.A., Chen C., Spencer A. et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23(11):2147–52. DOI: 10.1038/leu.2009.147.
 18. Семочкин С.В. Новые ингибиторы протеасомы в терапии множественной миеломы. *Онкогематология* 2019;14(2):29–40. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-29-40. [Semochkin S.V. New proteasome inhibitors in the management of multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(2):29–40. (In Russ.).]
 19. Saavedra-García P., Martini F., Auner H.W. Proteasome inhibition in multiple myeloma: lessons for other cancers. *Am J Physiol Cell Physiol* 2020;318(3):C451–62. DOI: 10.1152/ajpcell.00286.2019.
 20. Семочкин С.В. Иксазомиб в лечении рецидивирующей множественной миеломы. *Медицинский Совет* 2018;(10):84–91. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-10-84-91. [Semochkin S.V. Ixazomib in the treatment of relapsed multiple myeloma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2018;(10):84–91. (In Russ.).]
 21. Kupperman E., Lee E.C., Cao Y. et al. Evaluation of the proteasome inhibitor MLN9708 in preclinical models of human cancer. *Cancer Res* 2010;70(5):1970–80. DOI: 10.1158/0008-5472. DOI: 10.1152/ajpcell.00286.2019.
 22. Avet-Loiseau H., Bahls N.J., Chng W.J. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood* 2017;130(24):2610–8. DOI: 10.1182/blood-2017-06-791228.
 23. Malavasi F., Faini A.C. Mechanism of action of a new anti-CD38 antibody: enhancing myeloma immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2019;25(10):2946–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0260.
 24. Вотякова О.М. Элотузумаб в лечении множественной миеломы (обзор литературы). *Клиническая онкогематология* 2016;9(4):438–45. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-438-445. [Votyakova O.M. Elotuzumab for treatment of multiple myeloma (literature review). *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2016;9(4):438–45. (In Russ)].
 25. Dimopoulos M.A., Goldschmidt H., Niesvizky R. et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(10):1327–37. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30578-8.
 26. Orłowski R.Z., Moreau P., Niesvizky R. et al. Carfilzomib-dexamethasone versus bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated overall survival, safety, and subgroups. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019;19(8):522–30. DOI: 10.1016/j.clml.2019.04.018.
 27. Catley L., Weisberg E., Kiziltepe T. et al. Aggresome induction by proteasome inhibitor bortezomib and alpha-tubulin hyperacetylation by tubulin deacetylase (TDAC) inhibitor LBH589 are synergistic in myeloma cells. *Blood* 2006;108(10):3441–9. DOI: 10.1182/blood-2006-04-016055.
 28. Richardson P.G., Hungria V.T., Yoon S.S. et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood* 2016;127(6):713–21. DOI: 10.1182/blood-2015-09-665018.
 29. San-Miguel J.F., Hungria V.T., Yoon S.S. et al. Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2016;3(11):e506–15. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30147-8.
 30. Spencer A., Lentzsch S., Weisel K. et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica* 2018;103(12):2079–87. DOI: 10.3324/haematol.2018.194118.
 31. Weisel K.C., Sonneveld P., Mateos M.V., et al. Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in first relapse patients (pts) with multiple myeloma (MM): four-year update of castor. *Blood* 2019;134(suppl_1):3192. DOI: 10.1182/blood-2019-123527.
 32. Jakubowiak A., Offidani M., Pégourie B. et al. Randomized phase 2 study:

- elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM. *Blood* 2016;127(23):2833–40.
DOI: 10.1182/blood-2016-01-694604.
33. Gong J.N., Khong T., Segal D. et al. Hierarchy for targeting prosurvival BCL2 family proteins in multiple myeloma: pivotal role of MCL1. *Blood* 2016;128(14):1834–44.
DOI: 10.1182/blood-2016-03-704908.
34. Kaufman J.L., Gasparetto C., Schjesvold F.H. et al. Phase I/II study evaluating the safety and efficacy of venetoclax in combination with dexamethasone as targeted therapy for patients with t(11;14) relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2019;134(suppl_1):926.
DOI: 10.1182/blood-2019-125871.
35. Harrison S., Cavo M., Rubia J. et al. T(11;14) and high BCL2 expression are predictive biomarkers of response to venetoclax in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: biomarker analyses from the phase 3 BELLINI study. *Blood* 2019;134(suppl_1):142.
DOI: 10.1182/blood-2019-126094.
36. Richardson P.G., Oriol A., Beksac M. et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(6):781–94.
DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30152-4.
37. Moreau P., Joshua D., Chng W.J. et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia* 2017;31(1):115–22.
DOI: 10.1038/leu.2016.186.
38. Wong C.H., Siah K.W., Lo A.W. Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics* 2019;20(2):273–86.
DOI: 10.1093/biostatistics/kxx069.
39. Gupta N., Hanley M.J., Diderichsen P.M. et al. Model-informed drug development for ixazomib, an oral proteasome inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105(2):376–87.
DOI: 10.1002/cpt.1047.
40. Weisel K., Majer I., DeCosta L. et al. Carfilzomib and dexamethasone versus eight cycles of bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: an indirect comparison using data from the phase 3 ENDEAVOR and CASTOR trials. *Leuk Lymphoma* 2020;61(1):37–46.
DOI: 10.1080/10428194.2019.1648806.
41. McCarthy P.L., Holstein S.A., Petrucci M.T. et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2017;35(29):3279–89.
DOI: 10.1200/JCO.2017.72.6679.
42. Jackson G.H., Davies F.E., Pawlyn C. et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(1):57–73.
DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30687-9.

ORCID автора / ORCID of author

С.В. Семочкин / S.V. Semochkin: <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 16.01.2020. **Принята к публикации:** 23.02.2020.

Article submitted: 16.01.2020. **Accepted for publication:** 23.02.2020.

Успешный опыт применения ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике измененных поверхностных лимфатических узлов при лимфоме и метастазах солидных опухолей

Е.В. Ковалева¹, Т.Ю. Данзанова¹, Г.Т. Синюкова¹, Е.А. Гудилина¹, П.И. Лепэдату¹, Г.Ф. Аллахвердиева¹, П.А. Зейналова¹, В.Б. Ларионова¹, И.В. Колядина²

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

Цель исследования — определить возможности технологии ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse), представленной приложениями Virtual Touch™ Tissue Imaging (VTI) и Virtual Touch™ Tissue Quantification (VTQ), в дифференциальной диагностике лимфо-пролиферативных и метастатических изменений поверхностных лимфатических узлов (ЛУ).

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 138 пациентов с увеличенными поверхностными ЛУ. На основании 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 метастазами солидных (эпителиальных) опухолей в поверхностных ЛУ. Всем пациентам выполнена ультразвуковая эластография измененных ЛУ с применением технологии ARFI. При исследовании VTI оценивали параметр Area Ratio (соотношение площадей), при VTQ — минимальные и средние значения скорости сдвиговой волны.

Результаты. По результатам исследования VTI параметры Area Ratio для измененных ЛУ при лимфоме (1-я группа) и при метастатическом поражении (2-я группа) составили $1,031 \pm 0,197$ и $0,851 \pm 0,15$ соответственно ($p = 0,00009$). Чувствительность, специфичность и точность при пороговом значении Area Ratio на уровне 0,901 составили 80,6; 70,0 и 78,8 % соответственно. Минимальные значения скорости сдвиговой волны у пациентов 1-й и 2-й групп достоверно различались: $1,980 \pm 0,557$ и $2,214 \pm 0,367$ м/с соответственно ($p = 0,032$). Пороговое значение минимальной скорости сдвиговой волны в дифференциальной диагностике лимфомы и метастазов определено на уровне 2,00 м/с с чувствительностью 70,0 %, специфичностью 59,3 % и точностью 61,6 %.

Заключение. Ультразвуковая эластография с использованием технологии ARFI продемонстрировала статистически достоверные различия в показателях параметра Area Ratio (при VTI) и минимальной скорости сдвиговой волны (при VTQ) в измененных поверхностных ЛУ при лимфоме и метастазах, что может быть использовано в качестве предварительной неинвазивной дифференциальной диагностики. При этом параметр Area Ratio имеет статистически более значимое влияние на дифференциальную диагностику лимфо-пролиферативного и метастатического поражения.

Ключевые слова: ультразвуковая эластография, технология ARFI, лимфома, лимфатические узлы, метастазы, метастатическая лимфаденопатия

Для цитирования: Ковалева Е.В., Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т. и др. Успешный опыт применения ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике измененных поверхностных лимфатических узлов при лимфоме и метастазах солидных опухолей. Онкогематология 2020; 15(2):42–8.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-42-48



Successful experience in the use of ultrasound elastography in the differentiating of lymphomatous and metastatic superficial lymphadenopathy

E. V. Kovaleva¹, T. Yu. Danzanova¹, G. T. Sinyukova¹, E. A. Gudilina¹, P. I. Lepedatu¹, G. F. Allahverdieva¹, P. A. Zeynalova¹, V. B. Larionova¹, I. V. Kolyadina²

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

The objective: to evaluate the possibilities of ARFI technology (Acoustic Radiation Force Impulse), including Virtual Touch™ Tissue Imaging (VTI) and Virtual Touch™ Tissue Quantification (VTQ) for differentiation of lymphomatous and metastatic superficial lymphadenopathy.

Materials and methods. The prospective study included 138 patients with enlarged superficial lymph nodes (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 group ($n = 30$) – patients with metastasis of solid tumors in superficial LN. All patients underwent ultrasound elastography of the enlarged LN using ARFI technology. In VTI study the Area Ratio parameter was evaluated, and the minimum and average values of the shear wave velocity were estimated in VTQ study.

Results. According to the results of VTI study the Area Ratio parameter for enlarged LN in lymphoma (1st group) and for metastatic lymphadenopathy (2nd group) were 1.031 ± 0.197 and 0.851 ± 0.15 , respectively ($p = 0.000009$). The cut off value of the Area Ratio parameter was 0.901 with sensitivity, specificity and accuracy 80.6, 70.0 and 78.8 %, respectively. Minimum values of shear wave velocities for 1st and 2nd groups were 1.980 ± 0.557 and 2.214 ± 0.367 m/s, respectively ($p = 0.032$). The cut off values of the average shear wave velocity in the differentiating of lymphomatous and metastatic lymphadenopathy are determined at the level of 2.00 m/s, with sensitivity of 70.0 %, specificity of 59.3 %, and accuracy of 61.6 %.

Conclusion. Ultrasound elastography with ARFI technology demonstrated statistically significant differences in the Area Ratio parameter and in the minimum shear wave velocity in the enlarged superficial LN in lymphoma and with metastasis that can be used as a preliminary non-invasive differential diagnosis of enlarged superficial LN in these conditions. Moreover, the Area Ratio parameter has a statistically more significant effect on differentiating of lymphomatous and metastatic lymphadenopathy.

Key words: ultrasound elastography, ARFI technology, lymphoma, lymph nodes, metastasis, metastatic lymphadenopathy

For citation: Kovaleva E. V., Danzanova T. Yu., Sinyukova G. T. et al. Successful experience in the use of ultrasound elastography in the differentiating of lymphomatous and metastatic superficial lymphadenopathy. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(2):42–8. (In Russ.).

Введение

Неинвазивная дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных поражений лимфатических узлов (ЛУ) имеет важное значение в своевременном определении тактики ведения пациентов. [1]. В данном вопросе, согласно международным публикациям, ультразвуковая эластография обладает лучшими диагностическими характеристиками, чем ультразвуковое исследование с контрастным усилением [2, 3]. Согласно рекомендациям Европейского общества специалистов по ультразвуковой диагностике в медицине и биологии (EFSUMB) ультразвуковую эластографию целесообразно использовать при исследовании поверхностно расположенных ЛУ [1].

Ультразвуковая эластография сдвиговой волной – метод количественной оценки жесткости тканей путем использования специальных усиленных ультразвуковых импульсов (группы импульсов), которые вызывают в тканях вторичные сдвиговые волны, имеющие поперечное направление по отношению к первичным импульсам [4]. Скорость распространения сдвиговых волн прямо пропорциональна жесткости тканей [5, 6]. Выделяют точечную и двумерную эластографию сдвиговой волной.

Точечная эластография сдвиговой волной 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 может количественно и качественно оценить жесткость тканей без их внешней компрессии [8]. Технология ARFI представлена 2 приложениями: методом качественной оценки ткани – Virtual Touch™ Tissue Imaging (VTI); методом количественного анализа ткани – Virtual Touch™ Tissue Quantification (VTQ) [9].

Суть метода VTQ заключается в том, что ультразвуковой датчик генерирует сфокусированные вы-

сокоинтенсивные кратковременные акустические импульсы и отслеживает распространение их для вычисления значения скорости сдвиговой волны, выраженного в м/с [8]. Изображение, полученное с помощью приложения VTI, представляет собой качественное серошкальное изображение относительной жесткости ткани (эластограмму) в выбранной зоне интереса [9]. Это изображение генерируется путем измерения относительных смещений структур ткани под воздействием акустического импульса [9].

В мире насчитываются единичные публикации, посвященные оценке возможностей технологии ARFI в дифференциальной диагностике лимфопролиферативных и метастатических изменений поверхностных ЛУ. В большинстве работ данные нозологические формы были включены в единую группу злокачественных поражений ЛУ в целях их дальнейшей дифференцировки с доброкачественными изменениями ЛУ.

Цель исследования – оценить возможности точечной ультразвуковой эластографии, представленной технологией ARFI (VTI и VTQ), в дифференциальной диагностике лимфопролиферативных и метастатических изменений поверхностных ЛУ.

Материалы и методы

В проспективное исследование на базе НИИЦ 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 метастазами солидных опухолей в поверхностных ЛУ. Средний возраст пациентов 1-й группы составил $38,3 \pm 14,0$ года, 2-й – $49,4 \pm 12,9$ года ($p = 0,0001$).

В 1-ю группу включены 72 (66,7 %) пациента с лимфомой Ходжкина и 36 (33,3 %) – с неходжкинской лимфомой (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 ($n = 4$). У пациентов 2-й группы были выявлены метастазы эпителиальных опухолей следующих гистологических видов: аденокарциномы (50,0 %), плоскоклеточного рака (36,7 %), мелкоклеточного рака (13,3 %).

Ультразвуковые исследования выполняли на аппарате Siemens Acuson S2000, оснащенный технологией ARFI, представленной приложениями VTI и VTQ, с использованием высокочастотных линейных датчиков с частотой 4–9 МГц. При проведении эластографии периферических ЛУ использовали укладку, соответствующую расположению зоны интереса [10]. Для стандартизации методики рекомендуется выполнять исследование при положении пациента на твердой ровной поверхности, желателен в положении лежа [10]. Для проведения ультразвуковой эластографии в В-режиме и при цветовом доплеровском картировании были определены те измененные поверхностные ЛУ, которые соответствовали одному или нескольким признакам:

- увеличение размеров;
- форма (овальная/круглая/неправильная);
- 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.

Техника VTI осуществляется следующим образом. Ультразвуковой датчик устанавливают перпендикулярно исследуемому ЛУ и окружающим его тканям с минимальным давлением. Затем после нажатия кнопки

“update” генерируется серошкальная эластограмма справа от изображения в В-режиме. С помощью специализированного инструмента Area Ratio (соотношение площадей) на ультразвуковом аппарате определяется контур ЛУ на изображении в В-режиме и на эластограмме с последующим получением числового значения, соответствующего отношению площади ЛУ в В-режиме к его площади на эластограмме.

При измерении скорости сдвиговой волны с помощью приложения VTQ датчик устанавливали перпендикулярно исследуемой области, окно интереса – в зону измененного ЛУ. Для получения достоверного среднего значения скорости сдвиговой волны проводили не менее 10 измерений. Среди спектра полученных числовых значений скорости сдвиговой волны выбирали минимальный показатель.

Результаты

У пациентов 1-й группы целевые измененные ЛУ располагались в следующих областях: надключичных (54,5 %), подмышечных (23,1 %), в области шеи (10,2 %), подключичных (4,6 %), подчелюстных (3,8 %), паховых (3,8 %). Исследуемые целевые ЛУ у пациентов из 2-й группы визуализировались в подмышечных (33,4 %), подчелюстных (30,0 %), надключичных (20,0 %), паховых (10,0 %), подключичных (3,3 %) областях, в подбородочной области (3,3 %).

При проведении VTI были определены средние значения параметра Area Ratio для измененных ЛУ у пациентов 1-й и 2-й групп, которые составили $1,031 \pm 0,197$ и $0,851 \pm 0,15$ соответственно ($p = 0,000009$) (рис. 1, 2).

Для определения критического значения параметра Area Ratio в целях дифференциальной диагностики лимфомы и метастазов мы провели анализ ROC-кривой (рис. 3).

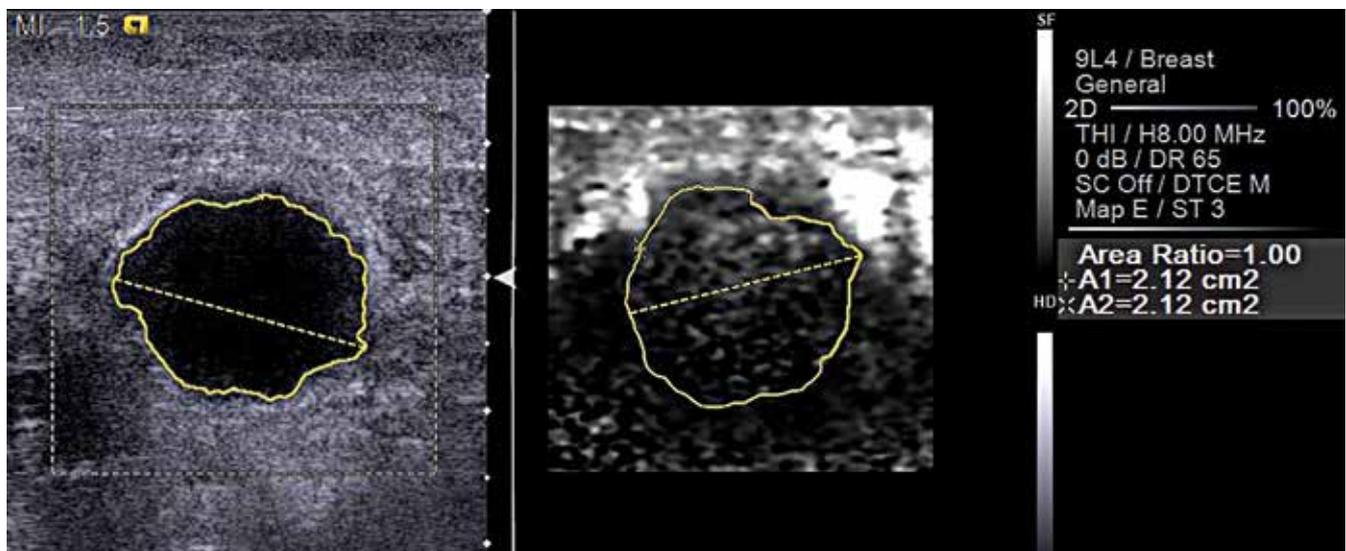


Рис. 1. Исследование VTI (Virtual Touch™ Tissue Imaging) пахового лимфатического узла с лимфопрлиферативным поражением с определением параметра Area Ratio

Fig. 1. VTI (Virtual Touch™ Tissue Imaging) of inguinal lymph node with lymphoma using Area Ratio parameter

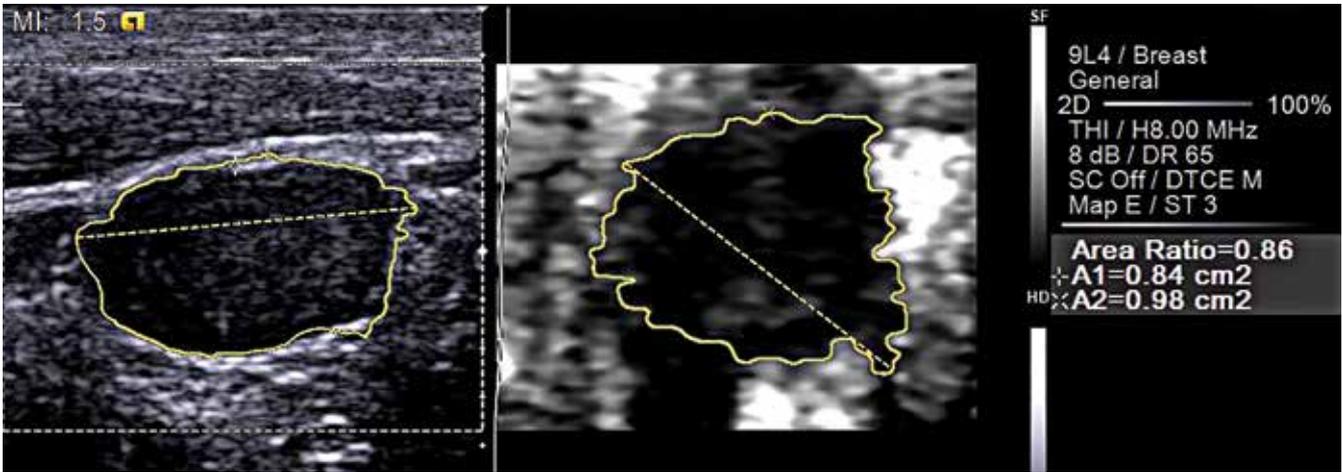


Рис. 2. Исследование VTI (Virtual Touch™ Tissue Imaging) надключичного лимфатического узла с метастатическим поражением при раке легкого (аденокарцинома) с определением параметра Area Ratio
 Fig. 2. VTI (Virtual Touch™ Tissue Imaging) of metastatic supraclavicular lymph node in patient with lung cancer (adenocarcinoma) using Area Ratio parameter

Пороговое значение параметра Area Ratio оказалось равным 0,901, выше которого вероятность лимфопролиферативного поражения измененного поверхностного ЛУ увеличивалась. Чувствительность, специфичность и точность составили 80,6; 70,0 и 78,8 % соответственно; площадь под кривой – 0,793 ($p = 0,0001$).

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

Средние и минимальные показатели скорости сдвиговой волны в исследуемых поверхностных лимфатических узлах у пациентов 1-й и 2-й групп

The average and minimum shear wave velocity in superficial lymph nodes 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	2,809 ± 0,654	0,169
Минимальная, м/с Minimum, m/s	1,980 ± 0,557	2,214 ± 0,367	0,032

Из таблицы видно, что показатели минимальной скорости сдвиговой волны в ЛУ при лимфопролиферативном и метастатическом поражении достоверно различаются ($p = 0,032$), в отличие от показателей средней скорости сдвиговой волны (рис. 4, 5).

Для определения порогового значения минимальной скорости сдвиговой волны, больше которого вероятность метастатического поражения поверхностного ЛУ была выше, и для оценки информативности выявленного значения была построена ROC-кривая

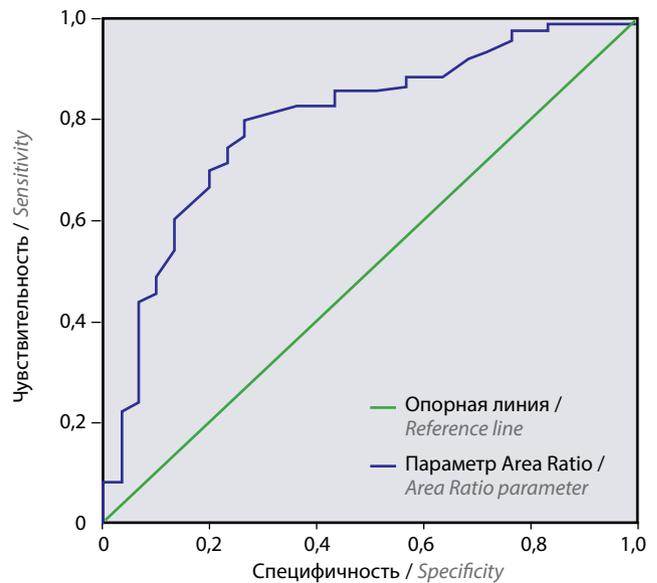


Рис. 3. ROC-кривая информативности параметра Area Ratio в определении лимфопролиферативного поражения поверхностных лимфатических узлов по отношению к метастатическому
 Fig. 3. ROC curve of Area Ratio parameter informativeness in the differentiation of lymphoproliferative and metastatic changes of superficial lymph nodes

(рис. 6). Характеристика ROC-кривой для диагностики метастазов в поверхностных ЛУ: площадь под кривой – 0,666 ($p = 0,005$). Точка отсечения минимального значения скорости сдвиговой волны составила 2,00 м/с с чувствительностью 70,0 %, специфичностью 59,3 % и точностью 61,6 %.

Таким образом, для минимальной скорости сдвиговой волны и параметра Area Ratio, имеющих статистически значимое влияние на дифференциальную диагностику лимфопролиферативного и метастатического поражения, выбраны пороговые значения, соответствующие оптимальному соотношению чувствительности и специфичности. Показатель параметра Area Ratio оказался более информативным.



Рис. 4. Исследование VTQ (Virtual Touch™ Tissue Quantification) измененного надключичного лимфатического узла при лимфоме Ходжкина
Fig. 4. VTQ (Virtual Touch™ Tissue Quantification) of affected supraclavicular lymph node in patient with Hodgkin's lymphoma

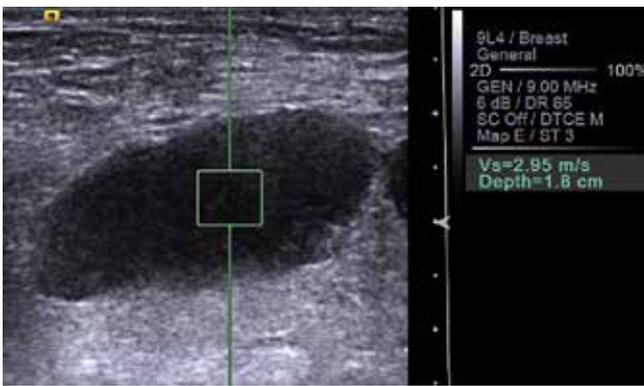


Рис. 5. Исследование VTQ (Virtual Touch™ Tissue Quantification) подмышечного лимфатического узла с метастатическим поражением при раке желудка (аденокарцинома)
Fig. 5. VTQ (Virtual Touch™ Tissue Quantification) of metastatic axillary lymph node in patient with stomach cancer (adenocarcinoma)

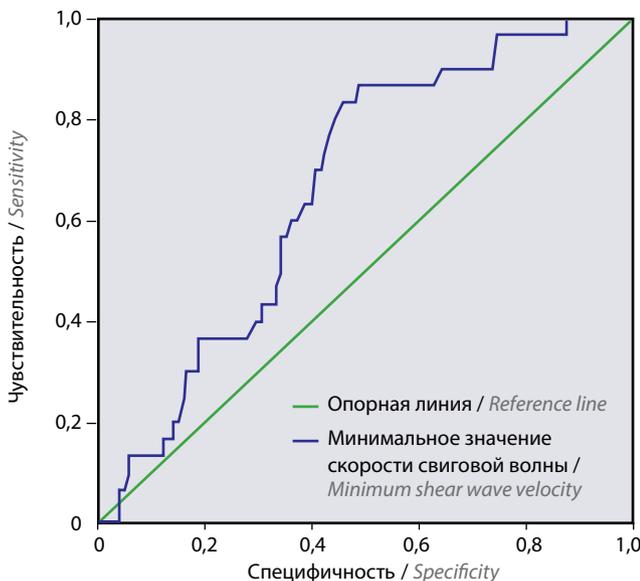


Рис. 6. ROC-кривая информативности минимальной скорости сдвиговой волны в определении метастатического поражения поверхностных лимфатических узлов по отношению к лимфолиферативному
Fig. 6. ROC curve of minimum shear wave velocity informativeness in the differentiation of metastatic and lymphoproliferative changes of superficial lymph nodes

Обсуждение

В зарубежных и отечественных публикациях, посвященных ультразвуковой эластографии, особое внимание уделяется применению данной методики в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных изменений поверхностных ЛУ. В большинстве международных источников ЛУ с лимфолиферативными изменениями всегда включались в группу злокачественных поражений совместно с метастазами. Так, в исследование J. Helman и соавт. были включены 99 пациентов с увеличенными шейными ЛУ при злокачественном поражении (лимфома ($n = 20$), метастазы ($n = 36$)) и при доброкачественном процессе ($n = 43$). При оценке эластических свойств исследуемых ЛУ было выявлено, что показатели жесткости в группе злокачественных поражений достоверно выше, чем в группе доброкачественных изменений ($p < 0,0001$). Следует отметить, что лимфомы нарушали структуру группы со злокачественными новообразованиями [11].

Аналогично D.К. Teng и соавт. в своей работе объединили измененные шейные ЛУ при лимфоме ($n = 5$) и метастазах ($n = 10$) в одну группу для дальнейшего сравнения коэффициента жесткости с таковым в группе доброкачественных изменений поверхностных ЛУ в области шеи. Пороговое значение коэффициента жесткости составило 1,78, выше которого увеличивалась вероятность злокачественного поражения ЛУ. Были выявлены высокие показатели чувствительности и специфичности для ассоциированной точки отсечения (98,1 и 84,3 % соответственно), но низкая специфичность (64,9 %) в связи с неоднородностью исследуемых групп [12].

Возможности технологии ARFI в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных поражений ЛУ были оценены P. Zhang и соавт. с помощью метаанализа 9 работ, посвященных данной тематике. В исследование были включены 1084 увеличенных ЛУ у 929 пациентов. Общие чувствительность и специфичность технологии ARFI 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) [13]. Точка отсечения для средней скорости сдвиговой волны, выше которой увеличивался риск злокачественной природы ЛУ, варьировалась от 1,9 м/с в исследованиях T. Fujiwara и соавт. [14] и L.J. Liu и соавт. [15] до 4,645 м/с в работе S. Chen и соавт. [16]. В исследовании G. Azizi и соавт. [17] помимо средней скорости сдвиговой волны оценивалась максимальная скорость, пороговое значение которой составило 2,93 м/с с высокими показателями чувствительности и специфичности (92,59 и 75,46 % соответственно).

В единичных работах все же проводился сравнительный анализ между лимфолиферативными и метастатическими изменениями ЛУ. В работе F. Zhang

и соавт. сравнивались средние значения скорости сдвиговой волны в 97 поверхностных ЛУ со злокачественным поражением (метастазы (38 ЛУ), лимфома (36 ЛУ)) и доброкачественными изменениями (23 ЛУ). В результате было выявлено, что в ЛУ с метастатическими изменениями средняя скорость сдвиговой волны была значительно выше (2,90 м/с), чем при лимфолиферативных (2,52 м/с) ($p < 0,05$) [18]. Пороговое значение средней скорости сдвиговой волны составило 3,44 м/с между метастазами и лимфомой с высокой специфичностью 94,44 %, но с низкими чувствительностью и точностью (39,47 и 66,22 % соответственно) [18].

В исследовании S. Chen и соавт. было выявлено, что скорость средней сдвиговой волны при метастатическом поражении ЛУ была достоверно 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 %) [16]. В работе S.Y. Chae и соавт. средние значения скорости сдвиговой волны для измененных ЛУ при лимфоме и метастазах достоверно различались и составили 3,49 и 5,63 м/с ($p < 0,001$). Ассоциированное пороговое значение средней скорости сдвиговой волны в дифференциальной диагностике лимфолиферативных и метастатических изменений ЛУ было зафиксировано на показателе 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 ($p < 0,001$) [19].

D. Che и соавт. в своем предварительном исследовании впервые оценили возможности параметра Area Ratio в дифференциальной диагностике метастатичес-

кого и доброкачественного поражения ЛУ шеи. В отличие от нашего исследования параметр Area Ratio был определен как отношение площади контура ЛУ на эластограмме к площади контура ЛУ в В-режиме (в нашем исследовании, наоборот, площадь в В-режиме/площадь на эластограмме). Средние значения параметра Area Ratio для метастазов и доброкачественных процессов достоверно различались и составили $1,39 \pm 0,20$ и $1,05 \pm 0,15$ ($p < 0,001$) [20]. Чувствительность и специфичность оказались равными 91,1 и 83,3 % соответственно при оптимальной точке отсечения 1,16, выше которой вероятность метастатического поражения увеличивалась [20].

Заключение

Обобщенные результаты вышеописанных исследований совпадают с полученными нами данными, свидетельствующими о более жесткой структуре ЛУ с метастатическими изменениями, в отличие от ЛУ с лимфолиферативными изменениями. Использование минимального значения скорости сдвиговой волны в качестве диагностического критерия данных нозологий не упоминалось ни в одной из публикаций. Параметр Area Ratio также не применялся для дифференциальной диагностики измененных ЛУ при лимфоме и метастазах, что свидетельствует о пилотном характере нашего исследования. Таким образом, технология ARFI, представленная приложениями VTI и VTQ, с оценкой таких параметров, как Area Ratio и минимальная скорость сдвиговой волны, является многообещающей в дифференциальной диагностике различных состояний, вызывающих увеличение поверхностных ЛУ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.
2. Sidhu P.S. Ultrasound collaboration across Europe: an EFSUMB success story in politically troubled times? *Ultraschall Med* 2016;37(5):451–2. DOI: 10.1055/s-0042-116210.
3. Tan S., Miao L.Y., Cui L.G. et al. Value of shear wave elastography versus contrast-enhanced sonography for differentiating benign and malignant superficial lymphadenopathy unexplained by conventional sonography. *J Ultrasound Med* 2017;36(1):189–99. DOI: 10.7863/ultra.16.01014.
4. 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.)].
5. 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;1(6):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;1(6):33–8. (In Russ.)].
6. Ковалева Е.В., Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т. и др. Мультипараметрическая ультразвуковая диагностика измененных лимфатических узлов при первично-множественных злокачественных опухолях, включающих рак молочной железы и лимфому. *Злокачественные опухоли* 2018;8(4):37–44. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-4-37-44. [Kovaleva E.V., Danzanova T.Yu. et al. Multiparametric ultrasound diagnosis of metastatic and lymphoproliferative changes in lymph nodes in primary multiple malignant tumors, including breast cancer and lymphoma. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumours* 2018;8(4):37–44. (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. Вишленкова Е.А. Эластометрия и эластография в комплексной оценке эффективности химиотерапии метастазов колоректального рака в печени. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 111 с. [Vishlenkova E.A. Elastometry and elastography of colorectal liver metastasis in complex assessment of chemotherapy effect. Thesis ... candidate of medical sciences. Moscow, 2014. 111 p. (In Russ.)].
 10. Борсуков А.В., Амосов В.И., Бусько Е.А. и др. Рекомендации по стандартизированной методике компрессионной эластографии молочной железы, щитовидной железы, регионарных лимфатических узлов, внеорганных образований и при эндосонографии. Смоленск: ПНИЛ СГМУ, 2015. С. 36. [Borsukov A.V., Amosov V.I., Bus'ko E.A. et al. Recommendations on the standardized technique of strain elastography of the breast, thyroid, regional lymph nodes, extraorgan lesions and endosonography. Smolensk: PNIЛ SGMU, 2015. P. 36. (In Russ.)].
 11. Helman J., Sedlářková 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. Azizi G., Keller J.M., Mayo M.L. et al. Shear wave elastography and cervical lymph nodes: predicting malignancy. *Ultrasound Med Biol* 2016;42:1273–81. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.01.012.
 18. Zhang F., Zhao X., Ji X. et al. Diagnostic value of acoustic radiation force impulse imaging for assessing superficial lymph nodes. *Medicine* 2017;96(43):e8125. DOI: 10.1097/MD.00000000000008125.
 19. Chae S.Y., Jung H.N., Ryoo I. et al. Differentiating cervical metastatic lymphadenopathy and lymphoma by shear wave elastography. *Sci Rep* 2019;9(1):12396. DOI:10.1038/s41598-019-48705-0.
 20. Che D., Zhou X., Sun M.L. et al. Differentiation of metastatic cervical lymph nodes with ultrasound elastography by virtual touch tissue quantification. *J Ultrasound Med* 2015;34(1):37–42. DOI: 10.7863/ultra.34.1.37.

Вклад авторов

Е.В. Ковалева: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, анализ данных, обзор публикаций по теме статьи;
Т.Ю. Данзанова: разработка дизайна исследования, редактирование рукописи;
Г.Т. Синюкова, Е.А. Гудилина: разработка дизайна исследования;
П.И. Лепедату, Г.Ф. Аллахвердиева, П.А. Зейналова, И.В. Колядина: получение данных для анализа;
В.Б. Ларионова: редактирование рукописи, 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: study design development, article editing;
G.T. Sinyukova, E.A. Gudilina: study design development;
P.I. Lepedatu, G.F. Allahverdieva, P.A. Zeynalova, I.V. Kolyadina: data collection;
V.B. Larionova: article editing, 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. Лепедату / P.I. Lepedatu: <https://orcid.org/0000-0001-7846-1788>
Г.Ф. Аллахвердиева / G.F. Allahverdieva: <https://orcid.org/0000-0001-5910-5892>
П.А. Зейналова / P.A. Zeinalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
В.Б. Ларионова / V.B. Larionova: <https://orcid.org/0000-0002-4614-606X>

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.

Статья поступила: 15.01.2020. **Принята к публикации:** 23.02.2020.
Article submitted: 15.01.2020. **Accepted for publication:** 23.02.2020.

Поражение почек при моноклональной гаммапатии: мультидисциплинарный подход в онкогематологии и нефрологии

А.В. Смирнов¹, В.А. Добронравов¹, М.С. Храброва², **Б.В. Афанасьев³**

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

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

³Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии костного мозга им. Р.М. Горбачевой, кафедра гематологии, трансфузиологии, трансплантологии факультета постдипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Мария Сергеевна Храброва hrabrovamc@gmail.com

Патогенетическая связь поражения почек и аберрантного клона В-клеточной линии, продуцирующего нефротоксичный моноклональный иммуноглобулин, лежит в основе понятия «моноклональная гаммапатия ренального значения» (МГРЗ). При этом аберрантный клон не достигает критериев, необходимых для начала противоопухолевой терапии по онкогематологическим показаниям. МГРЗ представляет собой новую нозологическую группу в современных нефрологии и онкогематологии, а диагностика и лечение этого состояния требуют мультидисциплинарного подхода. Результатом воздействия моноклонального белка на почечную паренхиму является неуклонное прогрессирование дисфункции почек вплоть до утраты функции органа, что в соответствии с единой позицией международного консенсуса гематологов и нефрологов определенно указывает на необходимость клон-ориентированного лечения МГРЗ, несмотря на отсутствие критериев онкогематологических показаний. Основной проблемой МГРЗ в России является недоступность для большинства пациентов своевременной диагностики и лечения данной патологии, что обусловлено, во-первых, недостаточной осведомленностью гематологов и нефрологов страны в отношении МГРЗ, во-вторых, отсутствием в большинстве медицинских учреждений необходимых диагностических ресурсов, в-третьих, отсутствием утвержденных рекомендаций и медико-экономических стандартов лечения этого заболевания. В целях преодоления этих ограничений ведущими онкогематологами и нефрологами России от имени профессиональных сообществ в конце 2019 г. был опубликован согласительный документ «Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии». Текст консенсуса включает в себя мнение специалистов России в отношении нозологической классификации, диагностики и подходов к терапии МГРЗ и основан на итогах проведенного совместного совещания ведущих онкогематологов и нефрологов страны. Совещание состоялось 15–16 марта 2019 г. в рамках симпозиума «Плазмоклеточные дискразии и лимфолифферативные заболевания: новые подходы к терапии», проведенного в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова. Консенсус онкогематологов и нефрологов призван наметить основные практические пути решения проблемы МГРЗ в России, сформулированные в виде заключительных положений, которые мы приводим здесь в целях ознакомления широкого круга специалистов-гематологов.

Ключевые слова: моноклональная гаммапатия ренального значения, моноклональная гаммапатия неопределенного значения, онко-нефрология, поражение почек, клон-ориентированное лечение, парапротеин, нефробиопсия, плазмоклеточные дискразии, легкие цепи

Для цитирования: Смирнов А.В., Добронравов В.А., Храброва М.С., Афанасьев Б.В. Поражение почек при моноклональной гаммапатии: мультидисциплинарный подход в онкогематологии и нефрологии. Онкогематология 2020;15(2):49–60.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-49-60



Kidney involvement in monoclonal gammopathies: multidisciplinary approach in oncohematology and nephrology

A.V. Smirnov¹, V.A. Dobronravov¹, M.S. Khrabrova², **B.V. Afanasyev³**

¹Scientific Research Institute of Nephrology, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

²Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

³Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Department of Hematology, Transfusiology, Transplantology of Postgraduate Education Faculty, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

The pathogenetic relationship of kidney damage and an aberrant clone of the B-cell line producing nephrotoxic monoclonal immunoglobulin underlies the concept of “monoclonal gammopathy of renal significance” (MGRS). Herein the aberrant clone does not reach the criteria necessary for initiating antitumor therapy according to oncohematological indications. MGRS is a new nosology in modern nephrology and oncohematology. Monoclonal protein's pathological effects on kidney parenchyma result in irreversible decline of kidney function till the end stage renal disease that in line with the position of International Consensus of hematologists and nephrologists determines critical necessity for clone specific treatment in patients with MGRS despite the absence of hematological indications for treatment initiation. Main challenge of MGRS in Russian Federation is an inaccessibility of an in-time diagnostic and appropriate treatment for the great majority of patients due to the following reasons: i) limited knowledge about the MGRS among hematologists and nephrologists; ii) lack of necessary diagnostic resources in most health-care facilities; iii) lack of approved clinical recommendations and medical economic standards for treatment of this pathological entity. In order to overcome these limitations, leading oncohematologists and nephrologists of the Russian Federation on behalf of professional communities at the end of 2019 published a conciliation document: “Monoclonal gammopathy of renal significance: Consensus of hematologists and nephrologists of Russia on the establishment of nosology, diagnostic approach and rationale for clone specific treatment”. Consensus document comprises the opinion of experts – leading nephrologists and hematologists of Russian Federation – on the problem of MGRS including the incoherence in nosology classification, diagnostics approach and rationale for clone specific treatment. Consensus document is based on conclusions and agreements reached during the conference of leading nephrologists and hematologists of Russia which was held in the framework of symposia “Plasma cell dyscrasias and lymphoproliferative diseases: modern approaches to therapy”, 15–16 of March 2019, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. Consensus is intended to define the principal practical steps to resolve the problem of MGRS in Russian Federation that are summarized as final clauses which we present here.

Key words: monoclonal gammopathy of renal significance, monoclonal gammopathy of undetermined significance, onconephrology, kidney injury, clone specific treatment, paraprotein, kidney biopsy, plasma cell dyscrasias, light chains

For citation: Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Khrabrova M.S., Afanasyev B.V. Kidney involvement in monoclonal gammopathies: multidisciplinary approach in oncohematology and nephrology. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(2):49–60. (In Russ.).

Введение

В онкогематологической практике хорошо известно такое осложнение множественной миеломы (ММ), как цилиндрическая нефропатия. Развитие острого повреждения почек в этом случае обусловлено массивной интратубулярной обструкцией кристаллами легких цепей (ЛЦ) иммуноглобулинов (ИГ) и отражает наличие «большого» по объему вовлечения костного мозга клона плазматической клетки, закономерно являясь критерием ММ (renal insufficiency) и одним из показаний к терапии [1, 2]. Однако поражение почек при моноклональных гаммапатиях (МГ) не ограничивается только цилиндрической нефропатией и имеет в своей основе разнообразные варианты воздействия парапротеина на почечную паренхиму. Более того, клон В-клеточной линии дифференцировки, продуцирующий патологический ИГ/ЛЦ и приводящий к ренальному повреждению, может иметь «небольшую» массу и соответствовать МГ неопределенного значения или моноклональному В-клеточному лимфоцитозу. При таких, с точки зрения онкогематолога, «субклинических» состояниях aberrantный клон также вырабатывает моноклональный белок, который способен оказывать патологическое воздействие на органы и ткани, в том числе на почку, приводя к развитию необратимых изменений почечной паренхимы и, соответственно, прогрессирующей дисфункции органа [3]. В такой ситуации МГ перестает иметь неопределенное значение,

которое теперь определяется патогенетической связью клона и ренального поражения продуцируемым им моноклональным белком и почечным прогнозом. Понимание этой патогенетической связи между поражением почек и парапротеином, продуцируемым «небольшим» клоном, лежит в основе понятия МГ ренального значения (МГРЗ) – новой нозологической группы в нефрологии и онкогематологии.

Концепция МГРЗ была предложена Международной группой по изучению поражения почек и моноклональной гаммапатии (International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research group) [4, 5] и подразумевает патологическое состояние, обусловленное пролиферацией клона В-клеток или плазматических клеток, не достигающего критериев, необходимых для начала лечения по онкогематологическим показаниям, но продуцирующего нефротоксичный моноклональный ИГ, что приводит к специфическому повреждению почек с неуклонным прогрессированием ренальной дисфункции и ухудшением прогноза болезни. Прогрессирование дисфункции почек, вплоть до утраты функции органа, согласно принятому международными экспертами мнению, является определяющим при решении вопроса в пользу назначения лечения, направленного на элиминацию патологического клона, несмотря на отсутствие критерияльных онкогематологических показаний [6].

В настоящее время в России существует ряд ограничений в отношении назначения своевременного

лечения при МГРЗ, что связано прежде всего с недостаточной осведомленностью как специалистов, так и представителей управления здравоохранением с данной нозологией и отсутствием необходимых положений, регулирующих применение определенных методов диагностики и терапии. Клон-ориентированное лечение доступно главным образом в случаях, когда выраженность клональной пролиферации соответствует онкогематологическим критериям начала лечения [7]. Подобный подход является неверным при МГРЗ, когда «небольшой» клон опасен и угрожает жизни [8–12], а своевременная терапия приводит к значимому улучшению прогноза [13–16].

В связи со сложившейся ситуацией в отношении группы нозологий, объединенных термином МГРЗ, и существующими ограничениями в ведении таких пациентов инициативная группа, включившая ведущих специалистов-онкогематологов и специалистов-нефрологов России, провела межцентровую анализ данных, накопленных ведущими гематологическими и нефрологическими клиниками страны и касающихся клинической манифестации, морфологических проявлений, подходов к терапии и исходов при МГРЗ [17–20]. Итогом этой работы стало создание согласительного документа «Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии» [21]. Консенсус преследует цель привлечь внимание специалистов и органов управления здравоохранением России к междисциплинарной проблеме МГРЗ и наметить пути ее решения. Текст документа создан Рабочей группой — ведущими специалистами в данной области — от имени профессиональных сообществ России. Приводим заключительные положения консенсуса и краткие комментарии.

Положение консенсуса 1

Моноклональная гаммапатия ренального значения представляет собой группу заболеваний, при которых повреждение почек происходит в результате патологического действия моноклонального белка (ИГ или его части), продуцируемого опухолевым клоном В-клеточной линии дифференцировки. При этом критериев, позволяющих начать специфическую терапию лимфатической опухоли, нет.

Комментарий

При МГ клиническая манифестация может быть обусловлена как увеличением опухолевой массы, так и патологическим воздействием ИГ (рис. 1). Увеличение массы опухоли приводит к поражению органов в виде симптомов CRAB (С — hypercalcemia; R — renal insufficiency; A — anemia; B — bone lesions) при ММ; к лимфоаденопатии, гепатоспленомегалии, признакам неопластического подавления кроветворения и др. при хроническом лимфолейкозе и макроглобулинемии

Вальденстрема. Появление таких симптомов служит показанием к лечению. Другая часть клинического спектра МГ обусловлена эффектами моноклонального ИГ и его повреждающим действием на ткани и органы, включая почки. Симптомы, обусловленные парапротеином, могут возникать даже при низкой опухолевой массе и небольшой концентрации парапротеина в циркуляции. Концепция «небольшого, но опасного клона» при МГ, впервые предложенная G. Merlini и M.J. Stone в 2006 г. [3], предполагает клинически доминирующие органные поражения и ухудшение прогноза, вызванные патологическими эффектами парапротеина, но не прогрессией опухоли как таковой. Для описания подобных случаев недавно предложен термин «моноклональная гаммапатия клинического значения» [22]. МГРЗ также характеризуется клоном, который ниже уровня, соответствующего критериальному диагнозу ММ или лимфопролиферативного заболевания, требующего начала лечения. По данным НИИ нефрологии, среднее значение плазматизации костного мозга при МГРЗ составило 2,2 %, а уровень парапротеина в сыворотке — 1,1 г/л [18]. Вместе с тем, в отличие от случаев МГ неопределенного значения, продуцируемый М-протеин при МГРЗ обладает нефротоксичностью и приводит к клинически значимому повреждению почек, а также других органов. В случае нефротоксичности моноклонального парапротеина и «небольшого» клона диагноз должен быть определен как МГРЗ с расшифровкой характера поражения почек, ключевым в определении которого является морфологическое исследование почечной ткани.

Согласно консенсусу Международной группы по изучению поражения почек и моноклональной гаммапатии 2019 г. [5] понятие МГРЗ было расширено по сравнению с консенсусом 2012 г. [4]. В группу МГРЗ были дополнительно включены такие В-клеточные/плазматические пролиферации, как тлеющая ММ, тлеющая макроглобулинемия Вальденстрема, моноклональный В-клеточный лимфоцитоз, а также ХЛЛ и лимфомы низкой степени злокачественности (лимфома маргинальной зоны, мантийноклеточная лимфома, MALT-лимфома), — состояния, при которых клон продуцирует нефротоксичный ИГ, но при этом не требует терапии по онкогематологическим показаниям.

Положение консенсуса 2

Моноклональная гаммапатия ренального значения — гетерогенная группа заболеваний, при которой результат воздействия моноклонального белка на почечную ткань может быть различным, однако неизбежно приводит к прогрессирующей дисфункции почек, вплоть до полной утраты функции органа, и уменьшению продолжительности жизни.

Положение консенсуса 3

С учетом крайне неблагоприятного прогноза в отношении функции почек и жизни МГРЗ должна быть

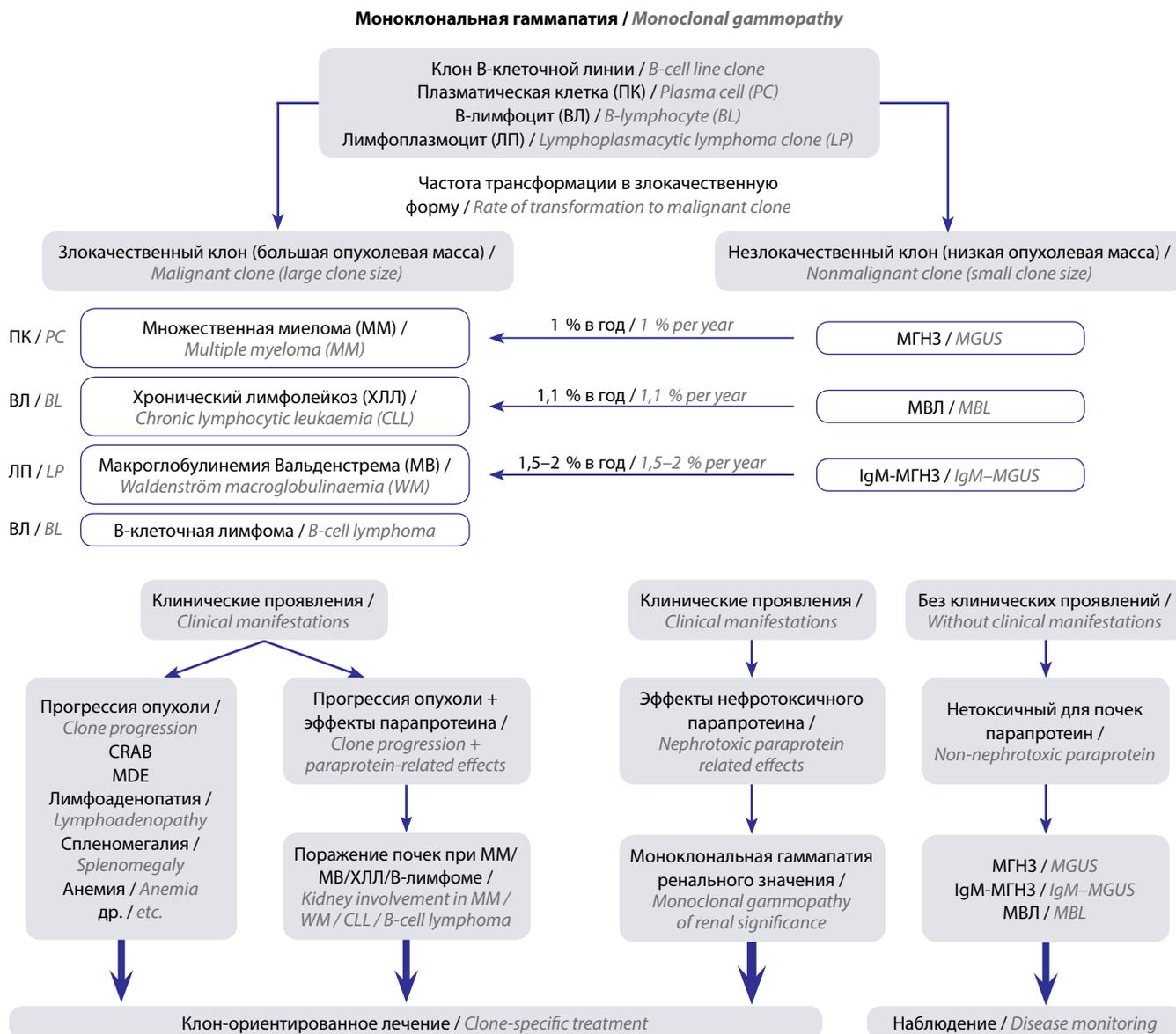


Рис. 1. Клинические варианты моноклональных гаммапатий. CRAB – критерии поражения органов, обусловленные плазматической пролиферацией при множественной миеломе; MDE – события, определяющие миелому; МГНЗ – моноклональная гаммапатия неопределенного значения; МВЛ – моноклональный В-клеточный лимфоцитоз

Fig. 1. Clinical variants of monoclonal gammopathies. CRAB – hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, bone lesions; MDE – myeloma defined events; MGUS – monoclonal gammopathy of undetermined significance; MBL – monoclonal B-cell lymphocytosis

включена в реестр жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни пациентов или их инвалидности в виде общего названия, объединяющего ряд отдельных нозологий, включая AL-амилоидоз, болезнь отложения моноклональных депозитов и др. (табл. 1).

Комментарий

Механизмы воздействия парапротеина на почечную ткань и структуры организма крайне разнообразны и пока окончательно не выяснены [22–24]. В силу особенностей строения и соответствующим образом измененных физико-химических свойств самой

молекулы парапротеина, а также действия местных факторов аномальные ИГ и/или ЛЦ способны: 1) оказывать токсическое влияние на клетки; 2) действовать наподобие антител по отношению к различным молекулам; 3) активировать иммунную систему, в частности систему комплемента; 4) взаимодействовать с мезангиоцитами и другими клетками нефрона и накапливаться в виде депозитов различной структуры, например в виде амилоидных фибрилл. При МГРЗ патологическое действие моноклонального ИГ может быть реализовано на уровне любого компартмента нефрона: клубочка, канальцев, интерстиция, сосудов [5, 24, 25]. Отсюда происходит и разнообразие клинических проявлений МГРЗ, которое может заключаться

Таблица 1. Перечень нозологий для включения в группу моноклональной гаммапатии ренального значения

Table 1. Nosologies for inclusion in monoclonal gammopathy of renal significance group

AL-амилоидоз AL-amyloidosis	Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией Thrombotic microangiopathy associated with monoclonal gammopathy
АН-амилоидоз AH-amyloidosis	
Болезнь отложения легких цепей иммуноглобулинов Light chain deposition disease	Криоглобулинемический гломерулонефрит в рамках криоглобулинемии I или II типов Cryoglobulinaemic glomerulonephritis type I and type II
Болезнь отложения тяжелых цепей иммуноглобулинов Heavy chain deposition disease	Проксимальная тубулопатия, ассоциированная с легкими цепями Light-chain proximal tubulopathy
Болезнь отложения тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов Light and heavy chain deposition disease	Кристаллический гистиоцитоз Crystal storing histiocytosis
Пролиферативный гломерулонефрит с отложением моноклональных иммуноглобулинов Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits	Тубулоинтерстициальный нефрит, ассоциированный с моноклональной гаммапатией Tubular and interstitial nephritis associated with monoclonal gammopathy
Иммунотактоидный гломерулонефрит Immunotactoid glomerulonephritis	(Крио)кристаллглобулинемический гломерулонефрит (Cryo)crystalglobulin glomerulonephritis
Моноклональный фибриллярный гломерулонефрит Monoclonal fibrillary glomerulonephritis	Иные формы гломерулопатий, связь которых с моноклональной гаммапатией доказана, в том числе анти-ГБМ-нефрит, ассоциированный с моноклональной гаммапатией, и мембранозная нефропатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией Other types of glomerulopathies which are evidently related to monoclonal gammopathy including anti-GBM-glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy and membranous nephropathy associated with monoclonal gammopathy
Кристаллическая подоцитопатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией Crystalline podocytopathy associated with monoclonal gammopathy	
С3-гломерулопатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией C3-glomerulopathy associated with monoclonal gammopathy	

Примечание. Анти-ГБМ-нефрит – гломерулонефрит, вызванный антителами к гломерулярной базальной мембране.
Note. Anti-GBM-glomerulonephritis – glomerulonephritis associated with anti-glomerular basement membrane antibodies.

в любом синдроме поражения почечной паренхимы или их комбинации (рис. 2). В связи с тем что клон плазматической клетки или В-лимфоцита «небольшой» и, как правило, не вызывает явных симптомов, ассоциированных с опухолью, *пациенты с МГРЗ, имеющие преимущественно почечные проявления, первично оказываются пациентами нефролога*, обращаясь по поводу развития «почечных» симптомов (артериальной гипертензии, отеков, гематурии, протеинурии, дисфункции почек и др.).

Прогноз при МГРЗ нельзя считать благоприятным, поскольку клон за счет эффектов парапротеина неуклонно ведет к прогрессированию дисфункции почек и в итоге к гибели органа (терминальной стадии хронической болезни почек). Медико-экономическое значение хронической болезни почек определяется резким увеличением рисков нефатальных и фатальных событий, инвалидизацией больных, а также значительными расходами на проведение диализа [26, 27]. Почечный прогноз при МГРЗ сопоставим с таковым при ММ с поражением почек и значительно хуже, чем при других вариантах нефропатий (рис. 3). Кроме этого, при наличии МГРЗ риск прогрессии клона в злокачественный выше, а значит, хуже прогноз в от-

ношении продолжительности жизни. Так, риск трансформации клона в злокачественную форму при МГРЗ в 3,3 раза выше и в течение первого года составляет 10 % [12], что сопоставимо с частотой прогрессирования тлеющей ММ в симптоматическую [28].

Вышеизложенное является основанием: 1) для признания МГРЗ как отдельной нозологической группы в структуре МГ, в том числе на уровне управления органами здравоохранения России; 2) включения МГРЗ в реестр жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни пациентов или их инвалидности наряду с ММ и другими онкогематологическими патологиями, в том числе в целях повышения обеспеченности таких пациентов эффективными методами лечения. Нозологии, которые входят в группу МГРЗ, представлены в табл. 1.

Положение Консенсуса 4

При МГРЗ диагностика клональной пролиферации требует выполнения иммунофенотипических и молекулярных исследований, направленных на обнаружение «небольшого» клона, включая выявление парапротеина в крови и моче с использованием иммунофиксации и оп-

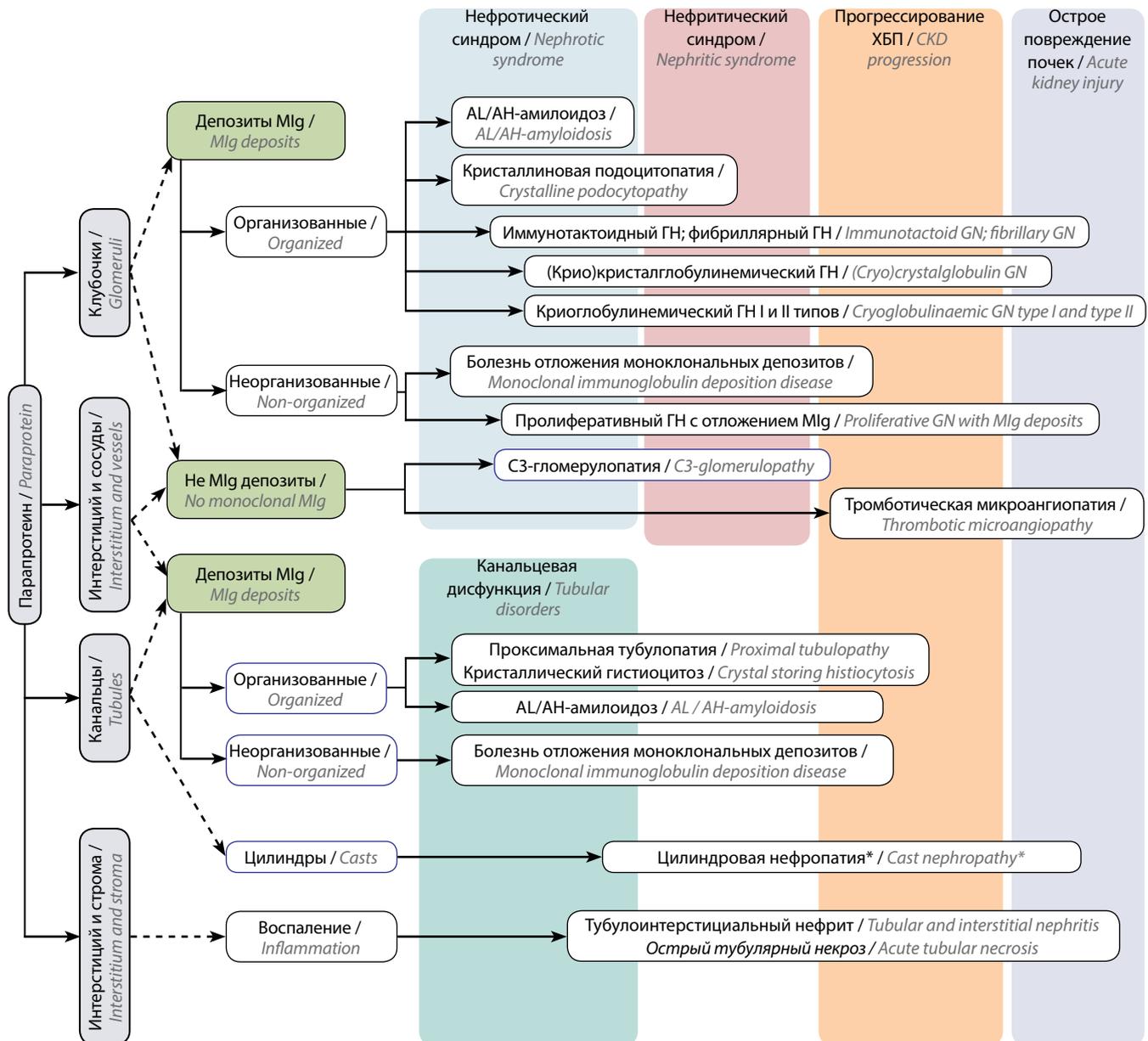


Рис. 2. Патоморфологические варианты поражения почек, обусловленные парапротеином, и их клиническая манифестация. К вариантам повреждения почек, связь которых с моноклональной гаммапатией пока не имеет достаточной доказательной базы, относят ГН, ассоциированный с антителами к гломерулярной базальной мембране; мембранозную нефропатию, в том числе ассоциированную с антителами к рецептору фосфолипазы A2; IgA-нефропатию при болезни Шенляйна–Геноха, ассоциированную с моноклональным IgA [5]. *Цилиндровая нефропатия в основном возникает при избыточной продукции легких цепей при множественной миеломе, не относится к моноклональной гаммапатии ренального значения. Mlg – моноклональный иммуноглобулин; ГН – гломерулонефрит; ХБП – хроническая болезнь почек

Fig. 2. Morphological types of kidney injury associated with paraprotein and its clinical manifestation. The miscellaneous types of kidney injury that could be pathologically related to paraprotein include glomerulonephritis associated with anti-glomerular basement membrane antibodies, membranous nephropathy including associated with antibodies to phospholipase A2 receptor, IgA-nephropathy in Henoch-Schönlein purpura, associated with monoclonal IgA [5]. *Cast nephropathy usually appears in excess production of light chains in multiple myeloma that's why is not related to monoclonal gammopathy of renal significance. Mlg – monoclonal immunoglobulin; GN – glomerulonephritis; CKD – chronic kidney disease

ределения свободных ЛЦ методом Freelite или иными методами, сопоставимость которых с Freelite доказана. Данные методики должны быть доступны в первую очередь в специализированных онкогематологических центрах, а также в других крупных стационарах России, так как являются основой не только для первичной гематологической диагностики, но и для оценки эффективности лечения и прогрессирования заболевания.

Комментарий

Моноклональная гаммапатия ренального значения – проблема, находящаяся на стыке 2 специальностей – гематологии и нефрологии, для решения которой требуется мультидисциплинарный подход. Роль онкогематолога заключается в определении клональности, а нефролога – в установлении специфичности поражения почек, обусловленного воздействием про-

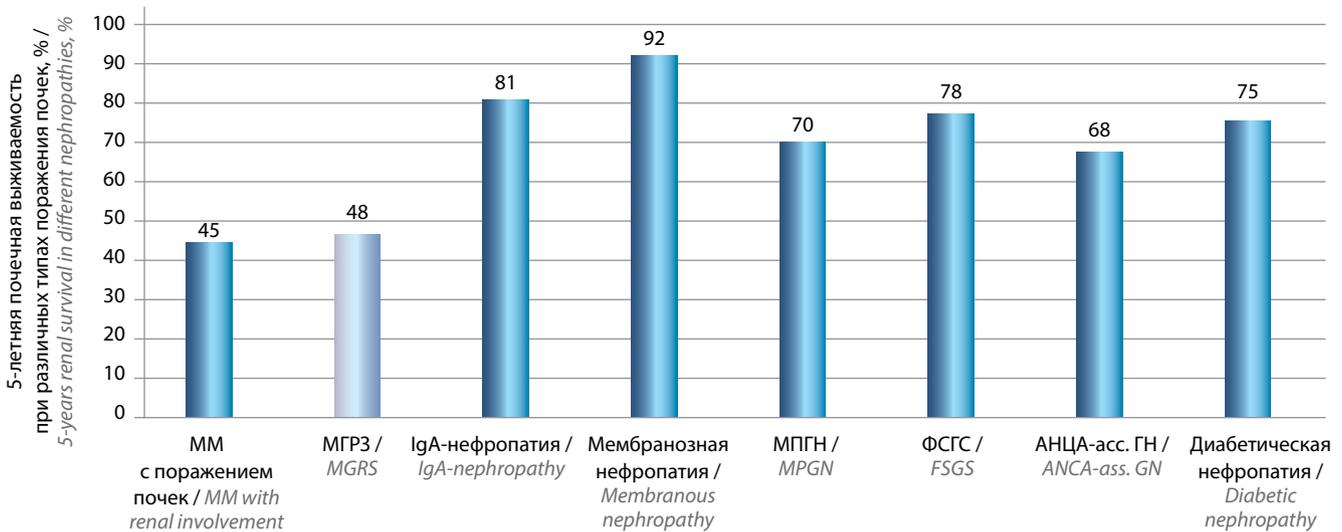


Рис. 3. Почечный прогноз при множественной миеломе (ММ) с поражением почек, моноклональной гаммапатии ренального значения (МГРЗ) и других нефропатиях (по данным НИИ нефрологии); МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит; ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз; АНЦА-асс. ГН – гломерулонефрит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов

Fig. 3. Renal prognosis in multiple myeloma (MM) with renal impairment, monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) and other nephropathies (based on the data of Research Institute of Nephrology). MPGN – membranoproliferative glomerulonephritis; FSGS – focal segmental glomerulosclerosis; ANCA-ass. GN – glomerulonephritis associated with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies

дуцируемого клоном моноклонального белка. В связи с этим диагностика включает гематологические и нефрологические методы исследования [5, 25]. Цель гематологического обследования – выявление парапротеина и клона В-клеточной линии дифференцировки. Объем обследования соответствует таковому при ММ, В-лимфоме или макроглобулинемии Вальденстрема и подробно описан в соответствующих рекомендациях [1, 7, 29–31]. Для успешной верификации «небольшого» клона важным является применение высокочувствительных методик, позволяющих обнаруживать даже «небольшой» клон и малое количество парапротеина: иммунофенотипирование костного мозга, генетические исследования, иммунофиксация сыворотки крови и мочи, определение в сыворотке свободных ЛЦ методом Freelite или иными методами, сопоставимость которых с Freelite доказана. Данные методики являются основой не только для первичной гематологической диагностики, но и для оценки эффективности лечения и прогрессирования заболевания, в связи с чем должны быть доступны в первую очередь в специализированных онкогематологических центрах.

Положение консенсуса 5

Наряду с выявлением опухолевого клона диагностика МГРЗ требует обязательного проведения биопсии почки с морфологическими исследованиями, позволяющими подтвердить специфическое поражение органа. Морфологическое исследование нефробиоптата должно включать светооптический, иммуноморфологический, ультраструктурный методы. Основным признаком МГРЗ являются организованные и/или неорганизованные депозиты парапротеина моноклональной

природы в компартаментах почки. Тип моноклонального парапротеина, выявленного в сыворотке крови или в моче, должен совпадать с типом моноклонального белка, определенного морфологически и вызвавшего поражение почек.

Комментарий

С учетом существенного разнообразия вариантов поражения почек МГРЗ очевидно, что ключевым этапом диагностики этого состояния является морфологическое исследование почечной ткани [32]. Результат гистологического исследования и клинко-морфологический анализ раскрывают особенности МГРЗ в каждом конкретном случае, а также несут крайне важную для нефролога информацию в отношении почечного прогноза. В целях полноценной диагностики МГРЗ морфологическое исследование почечной ткани должно включать: 1) светооптическое исследование с применением окрасок (гематоксилин/эозин, ШИК-реакция, серебрение по Джонсу, Конго-рот, трихромальная окраска по Массону, окраска на эластические волокна); 2) иммуноморфологическое исследование; 3) ультраструктурное исследование. Иммуноморфологический анализ включает иммунофлуоресценцию или иммуногистохимию (ИГХ), позволяющие выявить в почечной паренхиме депозиты молекул моноклонального ИГ (панель антител к IgA, IgM, IgG различных классов, IgD, kappa, lambda, C3, C1q). В ряде случаев иммуноморфологические методы должны быть дополнены энзимным демаскированием эпитопов антигенов моноклонального ИГ, что позволяет более эффективно диагностировать МГРЗ, когда рутинные исследования не дают результата (ИГХ и иммунофлуоресценция) [33–35]. В целях

дифференциальной диагностики фибриллярного гломерулонефрита, депозиты при котором могут обладать конгофильностью, применяют ИГХ-исследование на DNAJB9 – белок семейства шаперонов, крайне специфичный для этого типа гломерулонефрита [36, 37]. Ультроструктурное исследование (электронная микроскопия) позволяет оценить степень повреждения структур почки на субмикроскопическом уровне и характер депозитов, образованных моноклональным белком (организованные, неорганизованные). Последнее является ключевым в дифференциальной диагностике таких форм МГРЗ, как иммунотактоидный, фибриллярный, криоглобулинемический гломерулонефриты и др. Иногда в целях детекции моноклонального белка исследование может быть дополнено ультроструктурным ИГХ-исследованием с мечеными наночастицами золота [38, 39].

На завершающих этапах морфологической дифференциальной диагностики МГРЗ в рамках omics-технологий и, в частности, протеомики в некоторых зарубежных центрах применяют лазерную микродиссекцию с последующим разделением белковых компонентов почечной ткани методом капиллярного электрофореза и идентификацией молекулярного состава с помощью MALDI-TOF (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация с времяпролетным анализом и визуализирующей масс-спектрометрией) [32, 40, 41].

Вышеописанные подходы к морфологической диагностике должны быть осуществлены исключительно в высокоспециализированной и хорошо оснащенной морфологической лаборатории, где все необходимые методики будут применены и оценены опытным нефропатологом.

Положение консенсуса 6

Диагноз МГРЗ должен быть обсужден консилиумом в составе гематолога, нефролога и почечного патолога и основан на констатации патогенетической связи поражения почек и имеющейся моноклональной пролиферации – клона В-лимфоцита/плазматической клетки и/или выявленного в сыворотке/крови парапротеина.

Комментарий

В рамках реализации мультидисциплинарного подхода задачей гематолога является верификация клональности. Необходимость участия нефролога и почечного патолога обусловлена тем, что при МГРЗ продуцируется нефротоксичный М-протеин, который приводит к самым различным типам поражения почек и ренальной дисфункции. Клинико-морфологический паттерн МГРЗ трудно дифференцировать от других многочисленных патологий, не связанных с МГ, без применения и интерпретации сложных методов поэтапных исследований, позволяющих гематологу, нефрологу и почечному патологу прийти к общему заключению о наличии патогенетической связи поражения почек и моноклональной пролиферации.

Положение консенсуса 7

Любой вариант МГРЗ требует начала клон-ориентированного лечения, финальной целью которого является сохранение функции почек и предупреждение прогрессирования клона в сторону опухолевого процесса. Характер химиотерапии зависит от типа клональной пролиферации. Лечение должно быть назначено и проведено на мультидисциплинарной основе в соответствии с типом клона/парапротеина и особенностями повреждения почек гематологом и нефрологом, имеющими подобный опыт.

Комментарий

Неблагоприятное прогностическое значение МГРЗ делает очевидным необходимость лечения такого «неопасного», с формальной точки зрения классической онкогематологии, клонального процесса [5]. Подобный «прецедент» хорошо известен в онкогематологии – это системный AL-амилоидоз, тяжелое заболевание с минимальным клоном плазмочитов в костном мозге, но крайне неблагоприятным в отсутствие лечения прогнозом, которое длительное время являлось предметом неразрешимых противоречий между гематологами и нефрологами. Достаточно давно разработаны и применяются, в том числе и в России, эффективные схемы химиотерапии AL-амилоидоза, направленные на элиминацию опухолевого клона [42–47]. Такая же лечебная стратегия должна быть применена и при неамилоидных формах поражения почек, ассоциированных с МГ [6, 13–15, 48–50]. Терапевтическое воздействие, направленное на подавление клона, оказалось эффективным в отношении как почечных исходов, так и общей выживаемости [8, 10, 13–15].

Безусловно, лечение МГРЗ требует мультидисциплинарного подхода. Роль онкогематолога заключается в принятии решения о характере клон-ориентированной терапии, которая должна включать известные препараты и схемы химиотерапии, применяемые при ММ, В-лимфоме, ХЛЛ и макроглобулинемии Вальденстрема [1, 2, 7, 29–31, 46–48, 50–52]. Кратко современные подходы к этиотропной терапии МГРЗ отражены в табл. 2. Цель лечения – снижение продукции патогенных ЛЦ/ИГ, уменьшение отложения парапротеина в органах и тканях, предупреждение дальнейшего прогрессирования их дисфункции, а также предотвращение трансформации клона в злокачественную форму [12]. Помимо химиотерапии в качестве опции лечения МГРЗ при наличии соответствующих показаний должна рассматриваться высокодозная полихимиотерапия с поддержкой аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), эффективность которой в целях консолидации гематологического ответа описана в ряде работ [53–55].

В задачи комплексного нефрологического сопровождения терапии входят разнообразные мероприятия: 1) коррекция доз препаратов с учетом их

Таблица 2. Препараты и методы, применяемые для лечения клональной пролиферации В-клеточной линии [7]

Table 2. Medications and approaches for treatment in B-cell line clonal proliferation [7]

<p>Цитостатики (циклофосфамид, бендамустин, хлорамбуцил, флударабин, доксорубицин, винкристин, мелфалан и др.) Cytostatic agents (cyclophosphamide, bendamustine, chlorambucil, fludarabine, doxorubicin, vincristine, melphalan etc.)</p>
<p>Кортикостероиды (дексаметазон, преднизолон) Corticosteroids (dexamethasone, prednisolone)</p>
<p>Ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб др.) Proteasome inhibitors (bortezomib, carfilzomib etc.)</p>
<p>Моноклональные антитела (анти-CD20 – ритуксимаб, обинутузумаб, офатумумаб; анти-CD38 – даратумумаб и др.) Monoclonal antibodies (anti-CD20 – rituximab, obinutuzumab, ofatumumab; anti-CD38 – daratumumab etc.)</p>
<p>Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб) Bruton's tyrosine kinase inhibitors (ibrutinib)</p>
<p>Иммуномодуляторы (леналидомид, помалидомид и др.) Immunomodulatory drugs (lenalidomide, pomalidomide etc.)</p>
<p>Высокодозная полихимиотерапия с последующей аутоаутогенной трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток крови High-dose chemotherapy with subsequent autologous stem cell transplantation</p>

потенциальной нефротоксичности; 2) профилактики и лечение острого повреждения почек; 3) воздействие на специфические патогенетические механизмы повреждения почек (лечение тромботической микроангиопатии, иммунокомплексного повреждения органа, увеличение клиренса депозитов ИГ); 4) оценка функций почек в динамике и коррекции их нарушений; 5) оценка почечного ответа; 6) применение методов экстракорпоральной элиминации ЛЦ. К последним относятся методы заместительной почечной терапии, например гемодиализ/гемодиализация с применением мембран «высокой отсечки» (high cut-off membrane), а также SUPRA-HFR (haemodiafiltration with ultrafiltrate regeneration by adsorption on resin). Эти методы позволяют удалить свободные ЛЦ из организма и снизить их токсическое действие на ткани и органы, способствуя повышению эффективности лечения [56–58]. Применение вышеописанных методов лечения требует наличия соответствующего опыта у специалистов обеих специальностей и их высокой квалификации.

Консенсус не преследует цели подробно осветить методы лечения МГРЗ. Вопросы терапии обсуждаемой нозологии будут подробно описаны в виде клинических рекомендаций в дальнейшем.

Положение консенсуса 8

Группу онкогематологических болезней, объединенных термином МГРЗ, необходимо включить в перечень патологий, требующих назначения дорогостоя-

щих химиотерапевтических препаратов. Пациенты должны получать лечение в рамках канала финансирования «высокие технологии».

Положение консенсуса 9

Консолидация гематологического ответа может быть достигнута с помощью проведения высокодозной полихимиотерапии с последующей аутоТГСК, в связи с чем целесообразно расширить показания для аутоТГСК и включить в стандарты оказания данного вида помощи, помимо AL-амилоидоза, и другие типы МГРЗ.

Комментарий

В настоящее время в практической медицине в России МГРЗ не рассматривается как нозология, а таких пациентов формально относят к группе МГ неопределенного значения или случаям В-клеточной пролиферации без критериев для начала терапии. В результате традиционных, но сейчас устаревших представлений о том, что в случаях МГ лечению должен подвергаться исключительно злокачественный опухолевый клон, эффективной клон-ориентированной химиотерапией (бортезомиб, леналидомид, ритуксимаб и др.) обеспечены только пациенты со злокачественными формами МГ – ММ, лимфомами, ХЛЛ. В то же время пациенты с МГРЗ, включая AL-амилоидоз, не соответствующей формальным критериям злокачественности, не входят в программы обеспечения необходимыми лекарствами (Федеральный закон № 299 от 03.08.2018 «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации») и остаются без возможности получить адекватную характеру и прогнозу заболевания терапию. Безусловно, в отношении МГРЗ подобный подход неприемлем. Недоступность лечения, обусловленная в первую очередь тем, что диагноз «в списках не значится», а также непониманием истинной природы заболевания и недооценкой ее клинико-прогностического значения, губительна для больных [59]. Пациенты с данной патологией должны быть обеспечены необходимыми препаратами и возможностью проведения лечения в рамках финансирования по каналу высоких технологий, включая аутоТГСК.

Положение консенсуса 10

В целях успешной диагностики, своевременного эффективного лечения МГРЗ и долгосрочного наблюдения за пациентами с данной патологией целесообразно открытие специализированных отделений/центров онконефрологии в учреждениях, имеющих соответствующие ресурсы для диагностики и лечения и квалифицированные врачебные кадры с соответствующим опытом в онкогематологии и нефрологии.

Комментарий

Патология почек, ассоциированная с МГ, стоит на стыке 2 специальностей – гематологии и нефрологии.

Понимание крайней актуальности этой проблемы в мире привело к возникновению новой узкоспециализированной области — онконефрологии [60, 61]. Очевидно, что диагностика МГРЗ, наблюдение и лечение таких пациентов должно осуществляться в специализированном онконефрологическом центре. Опыт создания и работы таких центров реализован за рубежом [62]. Создание онконефрологического центра в России возможно на базе многопрофильного стационара, имеющего в своем составе отделения гематологии, нефрологии, заместительной почечной терапии, трансплантации стволовых клеток и почки. Другим определяющим моментом является наличие соответствующих диагностических ресурсов, включая иммуноморфологическую лабораторию, обладающую необходимыми для полноценной диагностики МГРЗ методами. Следует отметить, что интересы онконефрологии не ограничиваются только заболеваниями почек, ассоциированными с МГ, но включают острое повреждение почек в результате лечения опухолевых процессов, поражения почек, ассоциированные с солидными опухолями и трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, вторичные опухоли у больных с почечным аллотрафтом и т. д. [63].

Положение консенсуса 11

На основании положений консенсуса целесообразно создание национальных рекомендаций по этой клинической проблеме.

Заключение

Моноклональная гаммапатия ренального значения — не самостоятельное заболевание почек, не «хронический гломерулонефрит», а состояние, при котором поражение почек вторично по отношению к клональной В-клеточной пролиферации. Иными словами, МГРЗ — предопухоловое заболевание в сочетании с хронической болезнью почек, которое требует незамедлительного начала лечения. Последнее, однако, невозможно для пациентов в России в связи с отсутствием диагноза МГРЗ в перечне нозологий, а значит, с отсутствием помощи при данной патологии. В рамках данного консенсуса нефрологи и гематологи ведущих клиник страны пришли к общему мнению в отношении МГРЗ и выносят на рассмотрение профессионального сообщества и органов управления здравоохранением России ряд предложений, реализация которых позволит существенно улучшить ситуацию в диагностике и лечении этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dimopoulos M.A., Sonneveld P., Leung N. et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1544–57. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.0044.
- Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология* 2016;61:1–24. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1. [Mendeleva L.P., Votyakova O.M., Pokrovskaya O.S. et al. National clinical recommendations on diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2016;61(1, Suppl.2):1–24. (In Russ.)].
- Merlini G., Stone M.J. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006;108(8):2520–30. DOI: 10.1182/blood-2006-03-001164.
- Leung N., Bridoux F., Hutchison C.A. et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012;120(22):4292–5. DOI: 10.1182/blood-2012-07-445304.
- Leung N., Bridoux F., Batuman V. et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(1):45–59. DOI: 10.1038/s41581-018-0077-4.
- Rovin B.H., Caster D.J., Cattran D.C. et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019;(95):281–95. DOI: 10.1016/j.kint.2018.11.008.
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний, 2016. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. Доступно по: http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf. [Russian clinical recommendations on diagnostic and treatment of lymphoproliferative disorders, 2016. Eds.: I.V. Poddubnaya, B.G. Savchenko. Available at: http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf. (In Russ.)].
- Zand L., Nasr S.H., Gertz M.A. et al. Clinical and prognostic differences among patients with light chain deposition disease, myeloma cast nephropathy and both. *Leuk Lymphoma* 2015;56(12):3357–64. DOI: 10.3109/10428194.2015.
- Lin J., Markowitz G.S., Valeri A.M. et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(7):1482–92. DOI: 10.4084/MJHID.2019.007.
- Nasr S.H., Valeri A.M., Cornell L.D. et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:231–9. DOI: 10.2215/CJN.08640811.
- Nasr S.H., Valeri A.M., Cornell L.D. et al. Fibrillary glomerulonephritis: a report of 66 cases from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:775–84. DOI: 10.2215/CJN.08300910.
- Steiner N., Göbel G., Suchecki P. et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. *Oncotarget* 2017;9(2):2344–56. DOI: 10.18632/oncotarget.23412.
- Kourelis T.V., Nasr S.H., Dispenzieri A. et al. Outcomes of patients with renal monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Am J Hematol* 2016;91(11):1123–8. DOI: 10.1002/ajh.24528.
- Cohen C., Royer B., Javaugue V. et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int* 2015;88:1135–43. DOI: 10.1038/ki.2015.201.

15. Ziogas D.C., Kastritis E., Terpos E. et al. Hematologic and renal improvement of monoclonal immunoglobulin deposition disease after treatment with bortezomib-based regimens. *Leuk Lymphoma* 2017;58(8):1832–9. DOI: 10.1080/10428194.2016.1267349.
16. Gumber R., Cohen J.B., Palmer M.B. et al. A clone-directed approach may improve diagnosis and treatment of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits. *Kidney Int* 2018;94(1):199–205. DOI: 10.1016/j.kint.2018.02.020.
17. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Когарко И.Н. и др. Поражения почек, ассоциированные с моноклональной гаммапатией неопределенного значения: клинические формы, механизмы развития, подходы к лечению. *Клиническая медицина* 2016;94(12):892–901. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-12-892-901. [Kozlovskaya L.V., Rameev V.V., Kogarko I.N. et al. Renal lesions associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance: clinical forms, mechanisms of development, approaches to treatment. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine* 2016;94(12):892–901. (In Russ.)].
18. Храброва М.С., Добронравов В.А., Смирнов А.В. Поражения почек, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями: одноцентровое исследование. *Нефрология* 2018;22(6):38–46. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-38-46. [Khrabrova M.S., Dobronravov V.A., Smirnov A.V. Kidney disease associated with monoclonal gammopathies: single-center study. *Nefrologiya = Nephrology* 2018;22(6):38–46. (In Russ.)].
19. Захарова Е.В., Столяревич Е.С. Особенности нефропатий при лимфо-пролиферативных и плазмоклеточных заболеваниях (опыт одного центра). *Альманах клинической медицины* 2014;(30):3–11. DOI: 10.18786/2072-0505-2014-30-3-11. [Zakharova E.V., Stolyarevich E.S. Kidney damage in lymphoproliferative and plasma cell disorders (one center experience). *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine* 2014;(30):3–11. (In Russ.)].
20. Zakharova E.V., Makarova T.A., Stolyarevich E.S. et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: a novel combination of C3 glomerulopathy and light-chain proximal tubulopathy. *J Onco-Nephrol* 2020. DOI: 10.1177/2399369320916467.
21. Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В. и др. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии. *Нефрология* 2019;23(6):9–28. DOI: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-9-28. [Smirnov A.V., Afanasyev B.V., Poddubnaya I.V. et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: Consensus of hematologists and nephrologists of Russia on the establishment of nosology, diagnostic approach and rationale for clone specific treatment. *Nefrologiya = Nephrology* 2019;23(6):9–28. (In Russ.)].
22. Femand J.P., Bridoux F., Dispenzieri A. et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood* 2018;132(14):1478–85. DOI: 10.1182/blood-2018-04-839480.
23. Sethi S., Rajkumar S.V. Monoclonal gammopathy-associated proliferative glomerulonephritis. *Mayo Clin Proc* 2013;88(11):1284–93. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.08.002.
24. Zuo C., Zhu Y., Xu G. An update to the pathogenesis for monoclonal gammopathy of renal significance. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;149:102926. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.102926.
25. Bridoux F., Leung N., Hutchison C.A. et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int* 2015;87(4):698–711. DOI: 10.1038/ki.2014.408.
26. Matsushita K., van der Velde M., Astor B.C. et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9731):2073–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
27. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005;9(3):7–15. DOI: 10.24884/1561-6274-2005-9-3-7-15. [Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Kayukov I.G. Cardiorenal continuum, pathogenetical grounds of preventive nephrology. *Nefrologiya = Nephrology* 2005;9(3):7–15. (In Russ.)].
28. Kyle R.A., San-Miguel J.F., Mateos M.V., Rajkumar S.V. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28(5):775–90. DOI: 10.1016/j.hoc.2014.06.005.
29. Клинические рекомендации по обследованию и лечению больных хроническим лимфолейкозом (2014). Коллектив авторов под руководством В.Г. Савченко, И.В. Поддубной. Доступно по: <https://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/26.%20klinicheskirekomendacii-2014-xll.pdf>. [Clinical recommendations on investigation and treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia(2014). Group of authors under the leadership of V.G. Savchenko, I.V. Poddubnaya. Available at: <https://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/26.%20klinicheskirekomendacii-2014-xll.pdf>. (In Russ.)].
30. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
31. Gertz M.A. Waldenström macroglobulinemia: 2018 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2018;1–11. DOI: 10.1002/ajh.25292.
32. Sethi S., Rajkumar S.V., D'Agati V.D. The Complexity and heterogeneity of monoclonal immunoglobulin-associated renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(7):1810–23. DOI: 10.1681/ASN.2017121319.
33. Larsen C.P., Messias N.C., Walker P.D. et al. Membranoproliferative glomerulonephritis with masked monotypic immunoglobulin deposits. *Kidney Int* 2015;88(4):867–73. DOI: 10.1038/ki.2015.195.
34. Nasr S.H., Fidler M.E., Said S.M. Paraffin immunofluorescence: a valuable ancillary technique in renal pathology. *Kidney Int Rep* 2018;3(6):1260–6. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.07.008.
35. Messias N.C., Walker P.D., Larsen C.P. et al. Paraffin immunofluorescence in the renal pathology laboratory: more than a salvage technique. *Mod Pathol* 2015;28(6):854–60. DOI: 10.1038/modpathol.2015.1.
36. Alexander M.P., Dasari S., Vrana J.A. et al. Congophilic fibrillary glomerulonephritis: a case series. *Am J Kidney Dis* 2018;72(3):325–36. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.03.017.
37. Nasr S.H., Vrana J.A., Dasari S. et al. DNAJB9 is a specific immunohistochemical marker for fibrillary glomerulonephritis. *Kidney Int Rep* 2017;3(1):56–64. DOI: 10.1016/j.ekir.2017.07.017.
38. Herrera G.A., Sanders P.W., Reddy B.V. Ultrastructural immunolabeling: a unique diagnostic tool in monoclonal light chain-related renal diseases. *Ultrastruct Pathol* 1994;18:401–16. DOI: 10.3109/01913129409023211
39. Gu X., Herrera G.A. Light-chain-mediated acute tubular interstitial nephritis: a poorly recognized pattern of renal disease in patients with plasma cell dyscrasia. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(2):165–9. DOI: 10.1043/1543-2165(2006)130[165:LATINA]2.0.CO;2.
40. Royal V., Quint P., Leblanc M. et al. IgD heavy-chain deposition disease: detection by laser microdissection and mass spectrometry. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(4):784–90. DOI: 10.1681/ASN.2014050481.

41. Leung N., Barnidge D.R., Hutchison C.A. et al. Laboratory testing in monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Clin Chem Lab Med* 2016;54(6):929–37. DOI: 10.1515/ccclm-2015-0994.
42. Buxbaum J.N., Hurley M.E., Chuba J., Spiro T. Amyloidosis of the AL type. Clinical, morphologic and biochemical aspects of the response to therapy with alkylating agents and prednisone. *Am J Med* 1979;67(5):867–78. DOI: 10.1016/0002-9343(79)90747-2.
43. Benson M.D. Treatment of AL amyloidosis with melphalan, prednisone, and colchicine. *Arthritis Rheum* 1986;29(5):683–7. DOI: 10.1002/art.1780290515.
44. Vaxman I., Gertz M. Recent advances in the diagnosis, risk stratification, and management of systemic light-chain amyloidosis. *Acta Haematol* 2019;141(2):93–106. DOI: 10.1159/000495455.
45. Zakharova E.V., Stolyarevich E.S. Chemotherapy for renal AL amyloidosis: treatment results and outcomes in 49 patients from a single center. *Clin Practic* 2016;13(1):11–8.
46. Cohen O.C., Wéchalekar A.D. Systemic amyloidosis: moving into the spotlight. *Leukemia* 2020;34(5):1215–28. DOI: 10.1038/s41375-020-0802-4.
47. Gertz M.A. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2020 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2020. DOI: 10.1002/ajh.25819.
48. Fermand J.P., Bridoux F., Kyle R.A. et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood* 2013;122(22):3583–90. DOI: 10.1182/blood-2013-05-495929.
49. Heilman R.L., Velosa J.A., Holley K.E. et al. Long-term follow-up and response to chemotherapy in patients with light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis* 1992;20(1):34–41. DOI: 10.1016/s0272-6386(12)80314-3.
50. Gavriatopoulou M., Musto P., Caers J. et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia* 2018;32(9):1883–98. DOI: 10.1038/s41375-018-0209-7.
51. Rosner M.H., Edeani A., Yanagita M. et al. Paraprotein-related kidney disease: diagnosing and treating monoclonal gammopathy of renal significance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(12):2280–7. DOI: 10.2215/CJN.02920316.
52. Gertz M.A. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2016 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2016;91(9):947–56. DOI: 10.1002/ajh.24433.
53. Lorenz E.C., Gertz M.A., Fervenza F.C. et al. Long-term outcome of autologous stem cell transplantation in light chain deposition disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(6):2052–7. DOI: 10.1093/ndt/gfm918.
54. Yu X.J., Zhang X., Li D.Y. et al. Renal pathologic spectrum and clinical outcome of monoclonal gammopathy of renal significance: a large retrospective case series study from a single institute in China. *Nephrology (Carlton)* 2020;25(3):202–11. DOI: 10.1111/nep.13633.
55. Huang J., Sun C., Su H. et al. Bortezomib-based chemotherapy with autologous stem cell transplantation for monoclonal gammopathy of renal significance: a case report and literature review. *Kidney Blood Press Res* 2019;44(4):858–69. DOI: 10.1159/000501314.
56. Pasquali S., Iannuzzella F., Corrandini M. et al. A novel option for reducing free light chains in myeloma kidney: supra-hemodiafiltration with endogenous reinfusion (HFR). *J Nephrol* 2015;28(2):251–4. DOI: 10.1007/s40620-014-0130-8.
57. Pendón-Ruiz de Mier M.V., Alvarez-Lara M.A. et al. Effectiveness of haemodiafiltration with ultrafiltrate regeneration in the reduction of light chains in multiple myeloma with renal failure. *Nefrologia* 2013;33(6):788–96. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2013.Sep.12176.
58. Mene P., Giammaroli E., Fofi C. et al. Serum free light chains removal by HFR hemodiafiltration in patients with multiple myeloma and acute kidney injury: a case series. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(4):1263–72. DOI: 10.1159/000492408.
59. Decourt A., Gondouin B., Delaroziere J.C. et al. Trends in survival and renal recovery in patients with multiple myeloma or light-chain amyloidosis on chronic dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(3):431–41. DOI: 10.2215/CJN.06290615.
60. Abudayeh A.A., Lahoti A., Salahudeen A.K. et al. Onconephrology: the need and the emergence of a subspecialty in nephrology. *Kidney Int* 2014;85(5):1002–4. DOI: 10.1038/ki.2014.29.
61. Cohen E.P., Krzesinski J.M., Launay-Vacher V., Sprangers B. Onco-nephrology: Core Curriculum 2015. *Am J Kidney Dis* 2015;66(5):869–83. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.04.042.
62. Cosmai L., Porta C., Perazella M.A. et al. Opening an onconephrology clinic: recommendations and basic requirements. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(9):1503–10. DOI: 10.1093/ndt/gfy188.
63. Capasso A., Benigni A., Capitanio U. et al. Summary of the International Conference on Onco-Nephrology: an emerging field in medicine. *Kidney Int* 2019;96(3):555–67. DOI: 10.1016/j.kint.2019.04.043.

Вклад авторов

A.V. Смирнов, В.А. Добронравов, М.С. Храброва, Б.В. Афанасьев: разработка структуры, написание и согласование текста статьи.

Authors' contributions

A.V. Smirnov, V.A. Dobronravov, M.S. Khrabrova, B.V. Afanasyev: development of the structure, writing and coordination of the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.V. Смирнов / A.V. Smirnov: <https://orcid.org/0000-0001-7863-9080>

В.А. Добронравов / V.A. Dobronravov: <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>

М.С. Храброва / M.S. Khrabrova: <https://orcid.org/0000-0002-8141-4488>

Б.В. Афанасьев / B.V. Afanasyev: <https://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 20.05.2020. **Принята к публикации:** 08.06.2020.

Article submitted: 20.05.2020. **Accepted for publication:** 08.06.2020.

Болезнь Эрдгейма–Честера

Обзор литературы и клинический случай

А.С. Крылов, М.Б. Долгушин, А.Д. Рыжков, А.А. Оджарова, Я.А. Щипахина, Е.А. Сушенцов, О.П. Близиуков, С.М. Каспшик, А.А. Мартинович, А.М. Строганова, С.Л. Дранко, П.А. Зейналова, Т.Т. Валиев

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

Контакты: Александр Сергеевич Крылов krilovas@rambler.ru

Болезнь Эрдгейма–Честера (БЭЧ) – редкое и часто игнорируемое врачами заболевание, как правило, с неблагоприятным прогнозом. Первые 2 случая БЭЧ были описаны австрийским патологом Якобом Эрдгеймом (Jakob Erdheim) и его учеником Вильямом Честером (William Chester) в 1930 г. Этиология и частота заболевания неизвестны. Хроническое неконтролируемое воспаление является основным компонентом заболевания. Болезнь чаще проявляется в среднем возрасте и встречается преимущественно у мужчин. Эффективной схемы терапии не разработано. Экспериментальные схемы лечения позволяют в некоторых случаях контролировать заболевание. 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 мутации гена BRAF. На сегодняшний день организован 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. Окончательный диагноз ставится на основании гистологического исследования, основной характеристикой которого является наличие пенистого гистиоцитоза с признаками воспаления и гигантских клеток Тутона. При иммуногистохимическом анализе клетки положительно окрашиваются на CD68 и XIIIa. Существуют радиологические признаки, указывающие на возможную ассоциацию с заболеванием. Это специфическая, почти патогномоничная сцинтиграфическая картина скелета, «обложенная» аорта и «волосатые» почки по данным компьютерной томографии.

В статье продемонстрирован клинический случай пациентки с впервые выявленной БЭЧ с поражением костей и соединительной ткани, с дебютом заболевания более 10 лет назад. Для постановки окончательного диагноза потребовалось 4 мес. Выполнен широкий перечень диагностических процедур, проведены 3 биопсии.

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

Для цитирования: Крылов А.С., Долгушин М.Б., Рыжков А.Д. и др. Болезнь Эрдгейма–Честера. Обзор литературы и клинический случай. Онкогематология 2020;15(2):61–75.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-61-75



Erdheim–Chester disease. Literature review and clinical case

A.S. Krylov, M.B. Dolgushin, A.D. Ryzhkov, A.A. Odzharova, Ya.A. Shchipakhina, E.A. Sushentsov, O.P. Bliznyukov, S.M. Kaspshik, A.A. Martinovich, A.M. Stroganov, S.L. Dranko, P.A. Zeynalova, T.T. Valiev

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

Erdheim–Chester disease (ECD) is a rare and frequently neglected disease, usually with a poor prognosis. The first two cases of ECD were reported by Austrian pathologist: Jakob Erdheim and his apprentice student William Chester in 1930. The etiology and disease incidence are unknown. One of the main components of this disorder is a chronic uncontrollable inflammation. Clinical manifestations of the disease can be very different. ECD affects predominantly adults, usually male population. There is no effective treatment developed yet. 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. 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. The final diagnosis is made on the basis of histological finding such as infiltration with foamy histiocytes, signs of inflammation and Touton giant cells. Immunohistological analysis is usually CD68 and XIIIa positive. There are radiological finding indicating a possible association with the disease. There is this specific, almost pathognomonic scintigraphic picture of the skeleton, “coated” aorta, “hairy kidney” patterns on computer tomography.

We demonstrate a clinical case of a patient with a newly diagnosed ECD with bone and connective tissue involvement, with manifestation of this disease more than 10 years ago. It took four months to make the final diagnosis. There were three biopsies and a wide range of other diagnostic procedures.

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

For citation: Krylov A.S., Dolgushin M.B., Ryzhkov A.D. et al. Erdheim–Chester disease. Literature review and clinical case. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(2):61–75. (In Russ.).

Введение

Гистиоциты представляют собой мононуклеарные фагоциты, включая макрофаги и дендритные клетки, которые находятся в тканях. Гистиоцитозы – разнородная группа заболеваний, вызванных чрезмерной пролиферацией гистиоцитов, которые могут привести к поражению органов и даже к образованию опухолей [1]. Современная классификация гистиоцитозов включает 5 групп (L, C, R, M, H), сформированных на основе клинических, рентгенографических, патологических, фенотипических и молекулярно-генетических особенностей [2]. В настоящее время болезнь Эрдгейма–Честера (БЭЧ), лангергансоподобные гистиоцитозы (ЛКГ) и ювенильная ксантогранулема отнесены к одной группе L (Langerhans group). При БЭЧ патологические гистиоциты начинают накапливаться в разных органах и тканях, что со временем приводит к появлению различных симптомов, включая полиорганную недостаточность. Хроническое неконтролируемое воспаление – основной компонент заболевания. Считается, что воспаление – результат иммунного ответа организма на неизученный процесс заболевания и оно не является его основной причиной. В более ранних исследованиях были обнаружены различные цитокины в очагах БЭЧ, предположительно оказывающие регуляторное влияние на пролиферацию гистиоцитов. L. Arnaut и соавт. у 37 пациентов с БЭЧ проанализировали количество различных цитокинов в сыворотке крови и изучили влияние интерферона α (ИФН- α) на него. Была предпринята попытка с помощью анализа многопараметрических данных разработать новые гипотезы и определить новые пути лечения. Интересно, что изученные профили 23 цитокинов оказались особенно стабильны на индивидуальном уровне, что позволяет их использовать для контроля лечения конкретного пациента. Данные подчеркивают существование системного иммунного нарушения при БЭЧ, что может послужить основой для дальнейшего изучения причины развития и лечения этого заболевания [3].

Болезнь Эрдгейма–Честера чаще всего проявляется в среднем возрасте (медиана – 53 года), у детей заболевание развивается крайне редко [4, 5]. Частота встречаемости заболевания неизвестна. 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 [6]. Более половины пациентов с БЭЧ имеют мутацию гена *BRAF* в пора-

женных тканях и циркулирующих моноцитах, которая вызывает замену глутаминовой кислоты на валин в позиции 600 белка BRAF V600E [7]. BRAF представляет собой серин-треониновую протеинкиназу, включенную в сигнальный путь митогенактивируемой протеинкиназы (MAPK), посредством которой осуществляется регуляция пролиферации клеток [8]. Реже встречаются другие мутации, такие как *PIK3CA* и *NRAS*, при которых центральную роль играет активация пути RAS-RAF-MEK-ERK посредством передачи сигналов RAS-PI3K-AKT [9, 10].

Первые 2 случая БЭЧ были описаны австрийским патологом Якобом Эрдгеймом (Jakob Erdheim) и его американским учеником Вильямом Честером (William Chester) в 1930 г. [11]. В 1972 г. Р. Яффе (Ronald Jaffe) 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 [12]. В настоящее время в мире зарегистрирован 571 пациент с БЭЧ, находящийся 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.

Клиническая картина и диагностика

Поскольку БЭЧ встречается крайне редко, а клинические проявления могут иметь широкий спектр, на практике ее трудно диагностировать. Могут пройти месяцы и даже годы после появления первых симптомов заболевания до его верификации. Диагноз БЭЧ ставится по результатам гистологического исследования, основной характеристикой которого является наличие пенистого гистиоцитоза с признаками воспаления и так называемых гигантских клеток типа Тутона. В отличие от ЛКГ, клетки при БЭЧ не имеют гранул Бирбека и не окрашиваются положительно на CD1a. Клетки опухолевого субстрата положительны в реакции с CD68, CD163 и фактором XIIIa. Некоторые гистиоциты при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании экспрессируют S-100 [3, 13]. Окончательный диагноз обычно основывается на 3 составляющих: клинические симптомы, результаты биопсии и радионуклидного сканирования скелета. Данные остеосцинтиграфии (ОСГ) являются почти патогномичными, поскольку болезнь преимущественно поражает длинные трубчатые кости нижних и верхних конечностей

(около 90 % всех описанных наблюдений). Выраженная симметричная аккумуляция радиофармацевтического препарата (РФП) в пораженных костях является важным признаком нарушения минерального костного обмена. Американская ассоциация гистиоцитозов (Histiocytosis Association of America) допускает постановку диагноза БЭЧ на основании данных ОСГ при невозможности получить гистологическое подтверждение [14]. При рентгенографии пораженные кости выглядят уплотненными в результате процесса выраженного симметричного билатерального остеосклероза надкостницы [15].

Может встречаться поражение орбит (чаще двустороннее с развитием экзофтальма и ксантелазм), почек, кожи, головного мозга (в том числе гипофиза, что часто ассоциировано с развитием несахарного диабета примерно у 30 % пациентов), легких, сердца. Вовлечение в опухолевый процесс центральной нервной системы (ЦНС) проявляется широким спектром симптомов: от психических, когнитивных до пирамидных и мозжечковых. БЭЧ иногда ошибочно принимают за ЛКГ. При поражении почек часто отмечается скопление гистиоцитарных масс в перинефральной клетчатке. Почки приобретают специфическую форму, наблюдаемую при компьютерной томографии (КТ), — так называемая «волосатая» почка (“hairy” kidney) [16–18]. Изменения в общем анализе мочи могут не выявляться.

Еще один патогномичный рентгенологический признак БЭЧ — поражение аорты. Когда в ее стенках начинают накапливаться комплексы гистиоцитов, она утолщается и приобретает специфический вид. Специально для БЭЧ с поражением аорты J. Serratrice и соавт. в 2000 г. введен термин «обложенная» аорта (“coated” aorta) [19]. Сообщения в литературе о данном феномене не являются редкостью [17, 20, 21].

Поражения ЦНС ассоциированы с неблагоприятным прогнозом и встречаются у трети пациентов с БЭЧ. Чаще у этих пациентов наблюдаются когнитивные нарушения без поражения вещества головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). E. L. Diamond и соавт. описывают изменения толщины коры у 11 пациентов без структурных изменений по результатам МРТ. По сравнению с контрольной группой соответствующего возраста у пациентов с БЭЧ наблюдается диффузное, бигемисферное уменьшение толщины коры и подкоркового серого вещества. Эти данные являются первыми, подтверждающими наличие неврологических расстройств у пациентов с БЭЧ без непосредственной инфильтрации ЦНС гистиоцитами [21, 22]. Неврологические расстройства, встречаемые при БЭЧ, не обладают специфическими чертами и могут наблюдаться при других заболеваниях [23]. При поражении перiorбитальной клетчатки у пациентов часто отмечают экзофтальм и иногда нарушение зрения (снижение остроты и диплопия) [24]. Наряду с поражением ЦНС

неблагоприятный прогноз имеют пациенты с вовлечением сердца [24].

В некоторых случаях проявления БЭЧ могут принимать причудливые формы и имитировать опухолевый процесс и другие заболевания. K. Lee и соавт. описывают изолированное поражение переднего средостения в виде солидной опухоли без признаков поражения других органов и систем [25]. Описан редкий случай хилезного асцита (скопление лимфы в брюшной полости) у пациентки с БЭЧ [26]. Поражение печени при БЭЧ наблюдается редко. Сообщается о случае с диагностированным изолированным поражением печени у пациентки 56 лет с неблагоприятным исходом заболевания [27]. Есть сообщение об изолированном поражении мышц [28].

Симптомы и течение заболевания в основном зависят от вовлечения в процесс органов риска: головного мозга, сердца, почек, печени, аорты. Поражение костей часто протекает длительно бессимптомно. Однако есть статьи, описывающие бессимптомных пациентов не только с поражением костей, но и аорты, почек [17]. Большинство симптомов, встречающихся у этих пациентов, не являются патогномичными признаками БЭЧ и часто наблюдаются у пациентов терапевтического профиля. Некоторые наиболее распространенные симптомы:

- боль в длинных трубчатых костях верхних и нижних конечностей;
- потеря массы тела, лихорадка, ночная потливость, боли в мышцах и суставах, недомогание, гриппоподобные симптомы;
- жажда и полиурия, ассоциированные с несахарным диабетом;
- атаксия, дизартрия, нистагм;
- боли в пояснице или животе, связанные с поражением почек и/или забрюшинным фиброзом;
- экзофтальм;
- подкожные образования (ксантомы), сыпь;
- одышка;
- повышенная восприимчивость к инфекциям.

Пациент может иметь различное сочетание выше указанных симптомов, что часто делает БЭЧ трудно диагностируемой.

В диагностике БЭЧ немаловажная роль отводится ядерной медицине — позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой (ФДГ) и ОСГ [28, 29]. Работ, раскрывающих роль и возможности радионуклидной диагностики БЭЧ, мало. Скintiграфическая картина специфична для данного заболевания, так как не наблюдается при других патологиях. Представляет интерес работа D. Sabino и соавт. по сравнению возможностей ПЭТ, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -NaF у пациента с БЭЧ. Авторы полагают, что исследование с глюкозой лучше использовать для оценки эффективности терапии и навигации для биопсии, а с фторидом — для оценки поражения костей [30].

Более чем у половины пациентов с БЭЧ в биоптатах пораженных тканей находят мутацию гена *BRAF* V600E. Оказалось, что у носителей этой мутации повышен риск поражения критических органов. Большое проспективное исследование, проведенное М. Nikranch и соавт. в 2018 г., включившее 61 пациента с БЭЧ, в котором сопоставлялись диагностические находки по данным КТ и МРТ, подтвердило, что наличие мутации было ассоциировано с повышением риска поражения почек, мочеточников, артериальных сосудов брюшной полости [31] и коронарных артерий [32].

Поскольку БЭЧ является редким заболеванием, крупных рандомизированных исследований до настоящего времени не проводилось. Также не существует определенной схемы терапии, которая получила бы широкое признание. В настоящее время активно изучаются и применяются таргетные препараты для лечения БЭЧ (вемурафениб, дабрафениб).

Прогноз заболевания, как правило, неблагоприятный. У пациентов с поражением только костей болезнь может быть не диагностирована в течение нескольких лет, в то время как при поражении ЦНС, сердца, почек и других внутренних органов может закончиться трагически в течение короткого времени. После постановки диагноза БЭЧ важно установить истинную распространенность заболевания. Поскольку болезнь может поражать любой орган или систему, диагностика будет зависеть от конкретного клинического случая. Алгоритм обследования должен быть индивидуальным.

Лечение

На сегодняшний день не существует универсального эффективного лекарства от БЭЧ. Лучшие методы терапии, доступные сегодня, позволяют контролировать и иногда снижать риск прогрессирования заболевания. Ранние попытки лечения БЭЧ включали применение стероидов, цитотоксических препаратов, лучевую терапию и трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, однако клиническая эффективность этих методов зачастую была несостоятельной [33, 34]. Имеющиеся ограниченные данные свидетельствуют о том, что при прекращении лечения заболевание может быстро прогрессировать [1].

Иммунотерапия

Интерферон — белок, который организм вырабатывает, помогая бороться с чужеродным агентом, таким как вирус. Применение ИФН- α , как правило, относится к 1-й линии терапии БЭЧ. Первая работа, в которой сообщается об эффективности этого вида лечения, датируется 2005 г. [35]. Лечение обычно осуществляется в течение длительного времени и может проводиться амбулаторно. Представляют научный интерес 2 большие работы по изучению эффективности монотерапии ИФН- α . В 1-й работе описан опыт лечения 8 пациентов с мультисистемной формой БЭЧ. Эффек-

тивность терапии ИФН- α у пациентов с поражением сердечно-сосудистой системы была неоднозначной. Лечение привело к частичному регрессированию симптомов «обложенной» аорты у одних пациентов и к прогрессированию в виде нарастания сердечно-сосудистой недостаточности у других. Два пациента умерли в процессе лечения [36]. Во 2-й работе проанализированы 53 случая в период с 1981 по 2010 г., из них 46 пациентов получали ИФН- α . Было показано что терапия существенно снижает риск смерти у этой группы пациентов с неблагоприятным прогнозом [37].

После открытия сети хемокинов/цитокинов, участвующих в развитии БЭЧ, многообещающие результаты были продемонстрированы при применении биологически активных веществ — ингибиторов интерлейкинов [38, 39]. Анакинра — рекомбинантный рецепторный антагонист интерлейкина 1, используется для уменьшения симптомов и замедления прогрессирования структурных повреждений при ревматоидном артрите от умеренной до тяжелой степени. Терапия анакинрой может снизить способность иммунной системы бороться с инфекциями. Интересен опыт клиники Майо (Рочестер, США), представившей нерандомизированное ретроспективное исследование лечения анакинрой, инфликсимабом и этанерцептом 63 пациентов с БЭЧ с 1998 г. На данный момент это исследование — одно из крупнейших в мире. Авторы подчеркивают, что из-за редкости заболевания современные проспективные исследования провести затруднительно. Из 3 изучаемых терапевтических препаратов только анакинра продемонстрировала клиническую эффективность. Анакинра может рассматриваться как вариант лечения у пациентов, которые не являются кандидатами на иную таргетную или химиотерапию, а также терапию ИФН- α и в случаях без поражения ЦНС [40]. В другой работе отмечается выраженный положительный эффект лечения анакинрой пациента с БЭЧ с крайне тяжелым перикардитом, тампонадой сердца и сердечной недостаточностью. Через 2 дня после начала терапии наблюдалось клиническое улучшение: резкое уменьшение маркеров воспаления (С-реактивный белок) и уменьшение выпота в перикард [41]. Также сообщается о 2 случаях успешной терапии анакинрой пациентов с поражением головного мозга [42].

Еще один препарат — тоцилизумаб (актемра), рекомбинантное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина 6, — одобрен для лечения ревматоидного артрита средней и тяжелой степеней. Тоцилизумаб может быть эффективным только при некоторых локализациях пораженных органов и систем и, по-видимому, оказывает слабый терапевтический эффект у пациентов с поражением ЦНС. Несмотря на то что нет опубликованных работ по этому виду лечения, есть сообщения о том, что пациенты испытывали облегчение костного болевого синдрома при лечении тоцилизумабом [12].

Таргетная терапия. *BRAF*-ингибиторы (вемурафениб и дабрафениб)

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило вемурафениб для таргетной терапии пациентов с БЭЧ с подтвержденной мутацией гена *BRAF* V600E. Одобрение было получено на основе данных, собранных во время успешного клинического исследования в Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна–Кеттеринга в Нью-Йорке. В настоящее время это единственный одобренный FDA препарат для лечения БЭЧ. Немногим более половины пациентов с БЭЧ имеют мутацию гена *BRAF* V600E, что позволяет использовать ингибиторы *BRAF* для лечения БЭЧ в случае обнаружения этой мутации [43]. Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что пациенты с БЭЧ должны проходить тестирование на мутацию гена *BRAF* с использованием сверхчувствительных диагностических систем, поскольку имеет место высокий процент ложных результатов. Отмечается, что резистентность к вемурафенибу при БЭЧ не развивается, как это наблюдается при лечении некоторых других форм рака. Результаты исследований показывают, что пациентам, возможно, необходимо придерживаться этого вида лечения в течение неопределенного периода времени [44].

В настоящее время начали изучать влияние лечения дабрафенибом и траметинибом у пациентов с БЭЧ с мутацией гена *BRAF*. Недавнее исследование дало основу предполагать, что у пациентов с отсутствием мутации гена *BRAF* могут встречаться другие мутации, которые также позволяют проводить таргетное лечение [9].

По мере поступления данных при продолжительной терапии вемурафенибом обнаружен побочный эффект – системный васкулит, который может представлять опасность для жизни пациента [45]. Опыт использования дабрафениба при БЭЧ показал, что препарат обладает меньшей токсичностью по сравнению с вемурафенибом, хотя зарегистрированы случаи непереносимости и токсичности, вызванные его приемом. Сообщается о лечении 11 пациентов с БЭЧ в режиме монотерапии дабрафенибом. Двум пациентам пришлось прервать терапию по причине лихорадки и одному – снизить дозу препарата из-за повышенной утомляемости [46]. Самое крупное нерандомизированное исследование включает 165 пациентов с БЭЧ, зарегистрированных в период с 1995 по 2016 г. У 133 (81 %) больных была обнаружена мутация гена *BRAF*. Все пациенты получали терапию вемурафенибом, дабрафенибом и/или кобиметинибом. Оценка эффективности лечения осуществлялась по данным ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ через 6 мес с применением критериев PERCIST 1.0: полный ответ (отсутствие всех метаболически активных образований), частичный ответ (снижение более чем на 30 % максимального значения стандартного накопления (standardized uptake value, SUV) РФП между наиболее активными образования-

ми до и после лечения), стабилизация (без изменений), прогрессирование заболевания (увеличение более чем на 30 % максимального SUV или появление новых очагов). Предварительные результаты свидетельствуют о том, что применение ингибиторов гена *BRAF* при лечении БЭЧ имеет клинически значимое преимущество перед другими видами терапии, несмотря на то что заболевание является редким [47].

Некоторые из новейших исследований в области лечения БЭЧ предполагают использование ингибиторов киназы 1 и 2 (MEK1, MEK2). Белки MEK являются важными компонентами сигнального пути внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK). При меланоме и других видах рака этот путь часто активируют мутированные формы гена *BRAF*, что, в свою очередь, активирует MEK и стимулирует рост опухолевых клеток. Траметиниб ингибирует активацию MEK, вызванную геном *BRAF*, и ингибирует активность MEK-киназ [47]. В некоторых случаях лечение применяют отдельно, а иногда совместно с ингибиторами *BRAF*.

Другой таргетный препарат иматиниб мезилат (гливек) является первым одобренным лекарственным препаратом, который напрямую оказывает избирательное ингибирующее действие на фермент Vcr-Abl-тирозинкиназу, селективно подавляет пролиферацию и вызывает апоптоз клеточных линий. Используется при лечении хронического миелолейкоза и неоперабельных стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST). В литературе есть лишь несколько упоминаний о применении иматиниба мезилата у небольшого числа больных БЭЧ с неоднозначными результатами [48, 49].

Описан успешный опыт применения инфликсимаба (моноклональное антитело, обладающее высокой аффинностью к фактору некроза опухоли α) при лечении 2 пациентов с БЭЧ с тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью [50].

Химиотерапия (метотрексат, кладрибин)

Метотрексат – цитостатик из группы антиметаболитов – обычно используется для лечения злокачественных опухолей и аутоиммунных заболеваний. Есть сообщения об успешном лечении пациентов с БЭЧ метотрексатом как в высоких дозах при быстром прогрессировании заболевания, так и в поддерживающих низких дозах [51]. В некоторых случаях этот препарат применяют в виде монотерапии. G. Goyal и соавт. сообщили о 13 пациентах, получавших метотрексат, который имел низкую клиническую эффективность. Тем не менее у 2 пациентов с поражением орбит была достигнута стабилизация заболевания и они продолжили находиться в фазе ремиссии в течение 2 и 13 лет соответственно [52].

Специфическим химиотерапевтическим препаратом, который показал хорошие результаты лечения некоторых пациентов с БЭЧ, является кладрибин. Цитокиновый профиль при БЭЧ предполагает патогенетическую

эффективность применения кладрибина (аналога пурина), но и одновременную токсичность, в связи с чем большинство специалистов воздерживаются от проведения более 2–4 курсов лечения [1, 53].

Хирургическое лечение

Если в результате прогрессирования БЭЧ образуются крупные опухолевые массы или существует угроза жизни пациенту, лечащий врач может прибегнуть к циторедуктивной операции. Это делается, как правило, для улучшения качества жизни пациента [54].

Лучевая терапия

Сообщается об ограниченном применении дистанционной лучевой терапии у пациентов с БЭЧ, как правило, для облегчения костного болевого синдрома. Часто эффективность такого лечения трудно оценить и болезнь может неуклонно прогрессировать [51]. Нам не удалось найти ни одной статьи о применении системной радионуклидной терапии костного болевого синдрома при БЭЧ.

Терапия бисфосфонатами

В единственной работе (1 клинический случай) описана успешная терапия бисфосфонатами у пациента с БЭЧ с поражением костей и выраженным болевым синдромом [55].

Важно отметить, что у части пациентов с БЭЧ качество жизни сохраняется на высоком уровне в течение десятилетий, а в связи с тем, что заболевание встречается крайне редко и публикаций мало, эта информация может быть недоступной для медицинского сообщества и пациентов. В российском научном сегменте нам удалось найти лишь 4 статьи, описывающие клинические случаи пациентов с БЭЧ [54, 56–58].

Настоящая работа направлена в первую очередь на популяризацию проблемы диагностики и лечения БЭЧ, которая из-за чрезвычайной редкости остается неизвестной для представителей медицинского сообщества. Для некоторых пациентов проходят годы от момента появления первых симптомов до постановки окончательного диагноза.

Ниже мы приводим данные пациентки с БЭЧ, прошедшей обследование в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с подозрением на рецидив рака молочной железы. Правильно установить диагноз удалось лишь спустя 4 мес, прибегнув к полному арсеналу лабораторно-инструментальных диагностических манипуляций. Как удалось выяснить в ходе сбора анамнеза, дебют заболевания был зафиксирован более 10 лет назад. При тщательном всестороннем обследовании не удалось обнаружить поражения внутренних органов, что было гарантией относительно благоприятного течения заболевания длительное время. Интересно, что пациентка неоднократно обращалась к разным специалистам со схожими жалобами, но ни разу не было заподозрено развитие серьезной патологии.

Клинический случай

Пациентка обратилась в научно-консультативное отделение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с диагнозом рака правой молочной железы. В 2009–2010 гг. больная получила комбинированную терапию по поводу рака правой молочной железы по месту жительства. Результаты ИГХ-исследования: ER0, PR0, HER2/neu++, флуоресцентная гибридизация in situ не выполнена. Больная получила 2 курса неoadъювантной полихимиотерапии по схеме CAF (циклофосфамид 100 мг/м²/сут внутрь с 1-х по 14-е сутки; доксорубин (адриамицин) 30 мг/м²/сут внутривенно в 1-е и 8-е сутки; фторурацил 400–500 мг/м²/сут внутривенно в 1-е и 8-е сутки). Хирургическое вмешательство в объеме радикальной мастэктомии справа по Маддену с лимфодиссекцией выполнено 05.02.2010. В послеоперационном периоде проведено 3 курса адъювантной полихимиотерапии по схеме CMF (циклофосфамид 500 мг/м² внутривенно в 1-е сутки; митоксантрон 10 мг/м² внутривенно в 1-е сутки; фторурацил 500 мг/м² внутривенно в 1-е сутки). Лечение сопровождалось субфебрилитетом. Пациентка получила курс иммунотерапии иммунофаном. Длительно наблюдалась у онколога без признаков прогрессирования заболевания. 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 предъявляла жалобы на общую слабость, узловое образование в области послеоперационного рубца, которое стало быстро увеличиваться в последнее время, 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 °С, 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, безболезненное, подвижное. Кожа над опухолевым образованием не изменена.

Онкологом амбулаторно назначены стандартные диагностические процедуры при подозрении на рецидив рака молочной железы: маммография, ультразвуковое исследование (УЗИ) регионарных лимфатических узлов и внутренних органов, рентгенография органов грудной клетки, сцинтиграфия костей скелета, биопсия объемного образования, пересмотр блоков послеоперационного материала от 05.02.2010.

Маммография и УЗИ молочных желез, послеоперационного рубца и регионарных зон от 11.01.2019. Правая молочная железа оперативно удалена. При УЗИ в средней трети послеоперационного рубца и выше определяется гипоэхогенное аваскулярное образование с нечеткими контурами размером 1,3 × 1,2 см. Левая молочная железа не деформирована. Образований и кальцинатов в ткани молочной железы не выявлено. Патологически измененные лимфатические узлы не визуализируются. Левая молочная железа: категория BI-RADS 2. Образование в области послеоперационного рубца справа крайне подозрительно на рецидив заболевания.

Результаты УЗИ внутренних органов от 14.01.2019. Печень увеличена, контур ровный, структура с признаками диффузных дистрофических изменений, без метастазов. Внутривенные желчные протоки не расширены. Вены портальной системы не расширены. В области ворот печени без дополнительных образований. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется. Мочевой пузырь без экзофитных образований, стенки не утолщены, содержимое однородное. Матка не увеличена, контур ровный, одиночный миоматозный узел в структуре до 0,9 см. Эндометрий толщиной +0,4 см, вне фазы цикла. Шейка матки не гипертрофирована, без особенностей. Яичники не визуализируются. Дополнительные объемные образования и свободная жидкость в малом тазу не определяются. Заключение: метастатического процесса не выявлено.

Рентгенография органов грудной клетки от 15.01.2019 (рис. 1). В легких без очаговых и инфильтративных изменений. Корни и средостение не расширены. Синусы свободной жидкости не содержат. Заключение: патологических изменений не выявлено.

Результаты ОСГ от 15.01.2019 (рис. 2). 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. Сцинтиграфическая картина может соответствовать остеометаболическим нарушениям неуточненного генеза. Метастатическое поражение при раке молочной железы представляется сомнительным.

На 2-м этапе пациентке проведена **однофотонная эмиссионная КТ, совмещенная с КТ (ОФЭКТ/КТ) черепа, костей предплечий и нижних конечностей** (рис. 3).

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 протяжении 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 наблюдается 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 спиклообразной 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

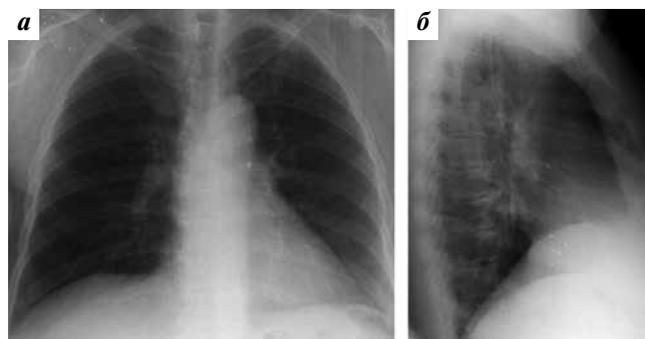


Рис. 1. Прямая (а) и боковая (б) рентгенограммы грудной клетки. Патологии не выявлено

Fig. 1. Frontal projection (a) and lateral projection (b) Chest X-ray. No pathology has been identified

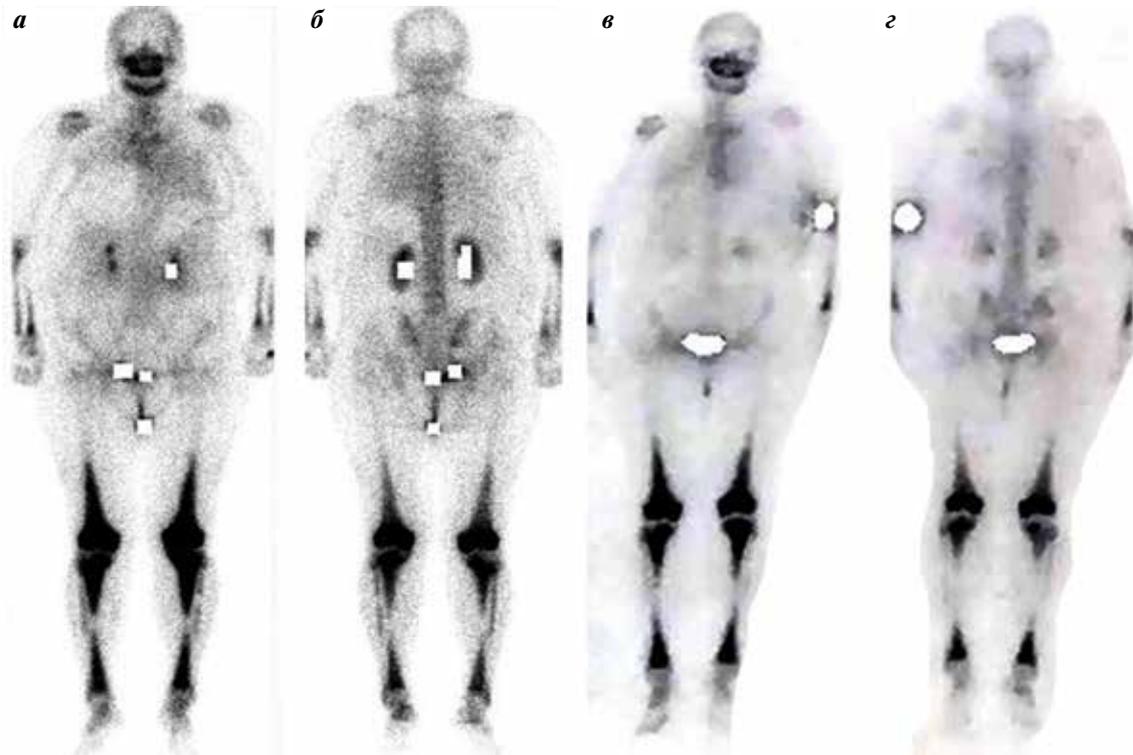


Рис. 2. Остеосцинтиграммы от 15.01.2019 в передней (а) и задней (б) проекциях и представленные остеосцинтиграммы от 26.04.2010 в передней (в) и задней (г) проекциях соответственно. Описание в тексте. Несмотря на продолжительный период между сканированиями, костные изменения остаются без существенной динамики. Предыдущие сцинтиграммы были неверно интерпретированы врачом-радиологом, не вызвав у него подозрения о наличии серьезной патологии

Fig. 2. Bone scan (15.01.2019) anterior (a) and posterior (б) projections. Submitted bone scan from different clinic (26.04.2010) anterior (в) and posterior (г) projections. Description in the text. Even with long time period between scans they show no significant differences. The previous bone scans were interpreted incorrectly by the nuclear medicine doctor without causing him suspicions of a serious pathology

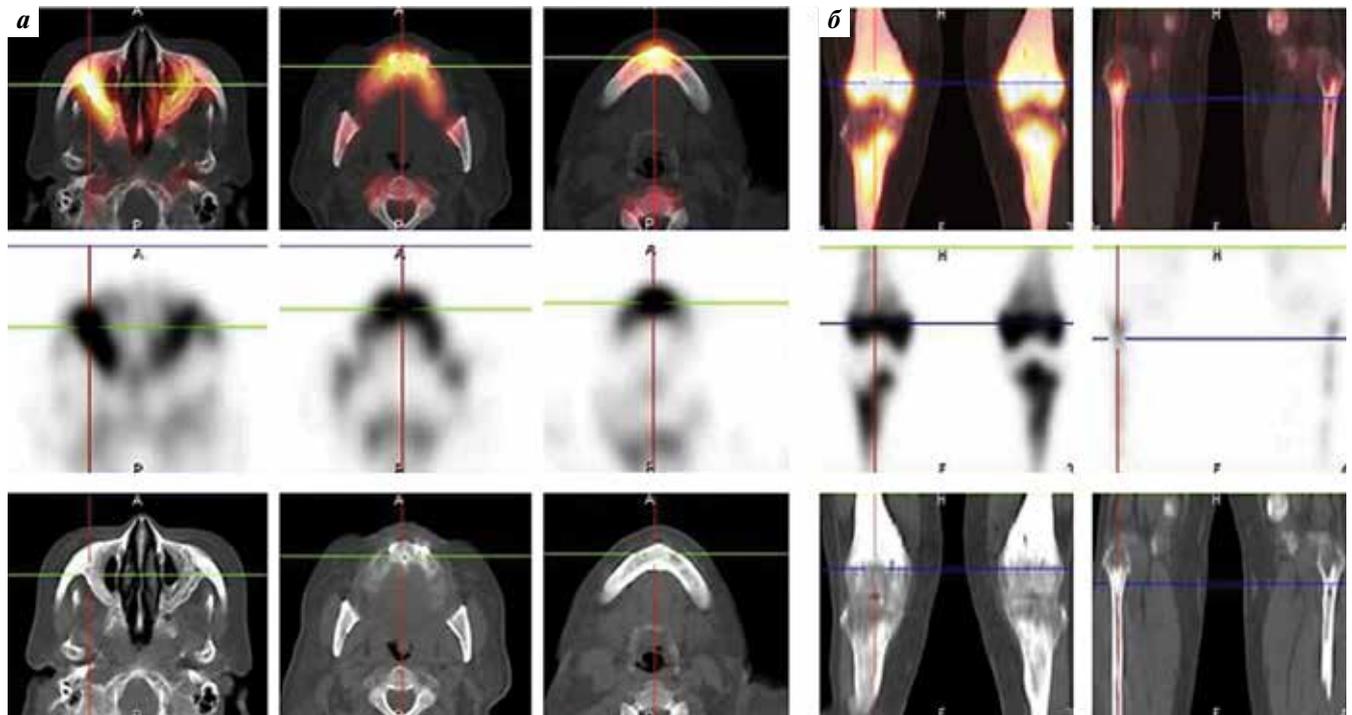


Рис. 3. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией: аксиальные срезы головы на уровне верхнечелюстных пазух (а), фронтальные срезы коленных суставов (б). Объяснение в тексте

Fig. 3. Combined single-photon emission computed tomography/computed tomography: axial cuts of the head at the level of the maxillary sinuses (a), coronal computed tomography cuts of both knee joints (б). Explanation in the text

между БЭЧ и болезнью Педжета. КТ-картина хронического гайморита, не позволяющая исключить его аллергический или грибковый генез. С учетом наибольшей активности минерального обмена в костях, формирующих коленные суставы, для уточнения структуры выявленных изменений рекомендовано проведение рентгенографии и МРТ коленных суставов.

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.

Рентгенография коленных суставов от 23.01.2019 (рис. 4). Симметрично структура дистальных метадиафизов бедренных костей, проксимальных метадиафизов большеберцовых костей, проксимальных метафизов малоберцовых костей неравномерно уплотнена с наличием немногочисленных округлых участков разрежения костной структуры размерами до 0,8 см в диаметре. Кортикальный слой указанных отделов костей незначительно неравномерно утолщен за счет частично ассимилированной периостальной реакции. В мягких тканях без дополнительных включений. Заключение: изменения в костях зоны исследования носят хронический продуктивный характер, дифференциальный диагноз: БЭЧ (более вероятно), болезнь Педжета.

Магнитно-резонансная томография коленных суставов от 23.01.2019 (рис. 5). Симметрично структура

дистальных эпиметадиафизов бедренных костей, проксимальных эпиметадиафизов и дистальных метадиафизов большеберцовых костей, проксимальных и дистальных метадиафизов малоберцовых костей изменена, представлена тканью с неравномерно низким сигналом во всех режимах исследования с четкими неровными контурами, в структуре которой определяются немногочисленные округлые участки кистозной структуры и включения, подобные жировому костному мозгу. Кортикальный слой указанных отделов костей незначительно неравномерно утолщен за счет частично ассимилированной периостальной реакции. По поверхности большеберцовых костей определяются отдельные единичные участки спиклообразной периостальной реакции. В мягких тканях без дополнительных узловых образований. Заключение: изменения в костях зоны исследования носят хронический продуктивный характер. Дифференциальный диагноз: БЭЧ, болезнь Педжета.

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 фиброно-жировой ткани и скелетной мышцы. Отдельно лежит фрагмент губчатой кости с выраженной резорбцией, в межбалочной полости которой определяется некротизированная ткань с тенями клеток. Элементов опухоли не обнаружено.

Послеоперационная рентгенография коленных суставов от 06.02.2019 (см. рис. 4д). По внутренней поверхности



Рис. 4. Рентгенограммы коленных суставов. Передняя (а) и боковая (б) проекции левого сустава и правого сустава (в, з) соответственно. Объяснение в тексте. В левой бедренной кости на прямой рентгенограмме (д) виден послеоперационный дефект (стрелка)
Fig. 4. X-Ray of the knee joints. Anterior (a) and lateral (б) projections of the left joint and right (в, з). Explanation in the text. In the left femur bone on anterior projection (д) a defect is seen in the form of a “window” after an open biopsy (arrow)

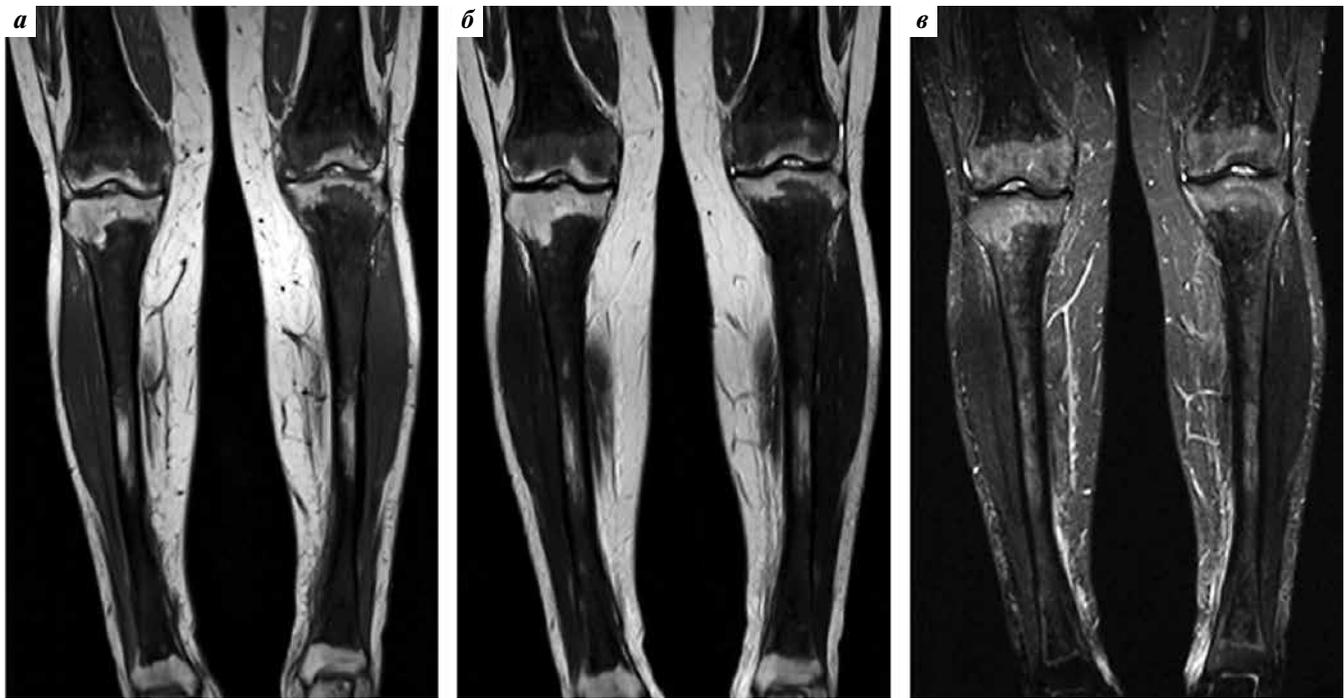


Рис. 5. Магнитно-резонансное исследование в режимах T1 (а), T2 (б), T2 FS (в); фронтальные срезы. Объяснение в тексте
 Fig. 5. Magnetic resonance sequences in T1 (a), T2 (b), T2 FS (c) modes; coronal cuts. Explanation in the text

дистального метафиза левой бедренной кости определяется костный дефект с четким ровным контуром — «окно» после проведенной биопсии размером 1,1 × 1,6 × 1 см.

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 внутритротокового рака *in situ*, срезы соска и клетчатки без элементов злокачественного роста. Карцинома без дополнительных характеристик.

Для дифференциального диагноза между ксантогранулемой и БЭЧ проведено **ИГХ-исследование биопсийного материала** от 16.01.2019 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 Тунона 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 ¹⁸F-ФДГ** с внутривенным контрастированием 100 мл йогексола (рис. 6). На серии снимков КТ и реконструированных снимков ПЭТ от макушки до стоп определяются очаги патологического накопления ¹⁸F-ФДГ:

- в разнокалиберных инфильтративных уплотнениях мягких тканей, расположенных по ходу мышц (стандартизированный уровень накопления (SUV) 2,83–3,68), гиподенсных по КТ;

- в надлопаточных областях, больше слева, размером 4,2 × 3,2 см (SUV_{макс} 3,21);
- по ходу наружных мышц передней и боковых стенок груди и живота; наиболее крупные кпереди 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 ¹⁸F-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 ОСГ, ОФЭКТ/КТ и МРТ результаты не противоречат БЭЧ. Для морфологической верификации наиболее доступен участок в надлопаточной области слева.

Было принято решение о повторной госпитализации пациентки для проведения **открытой биопсии левой**

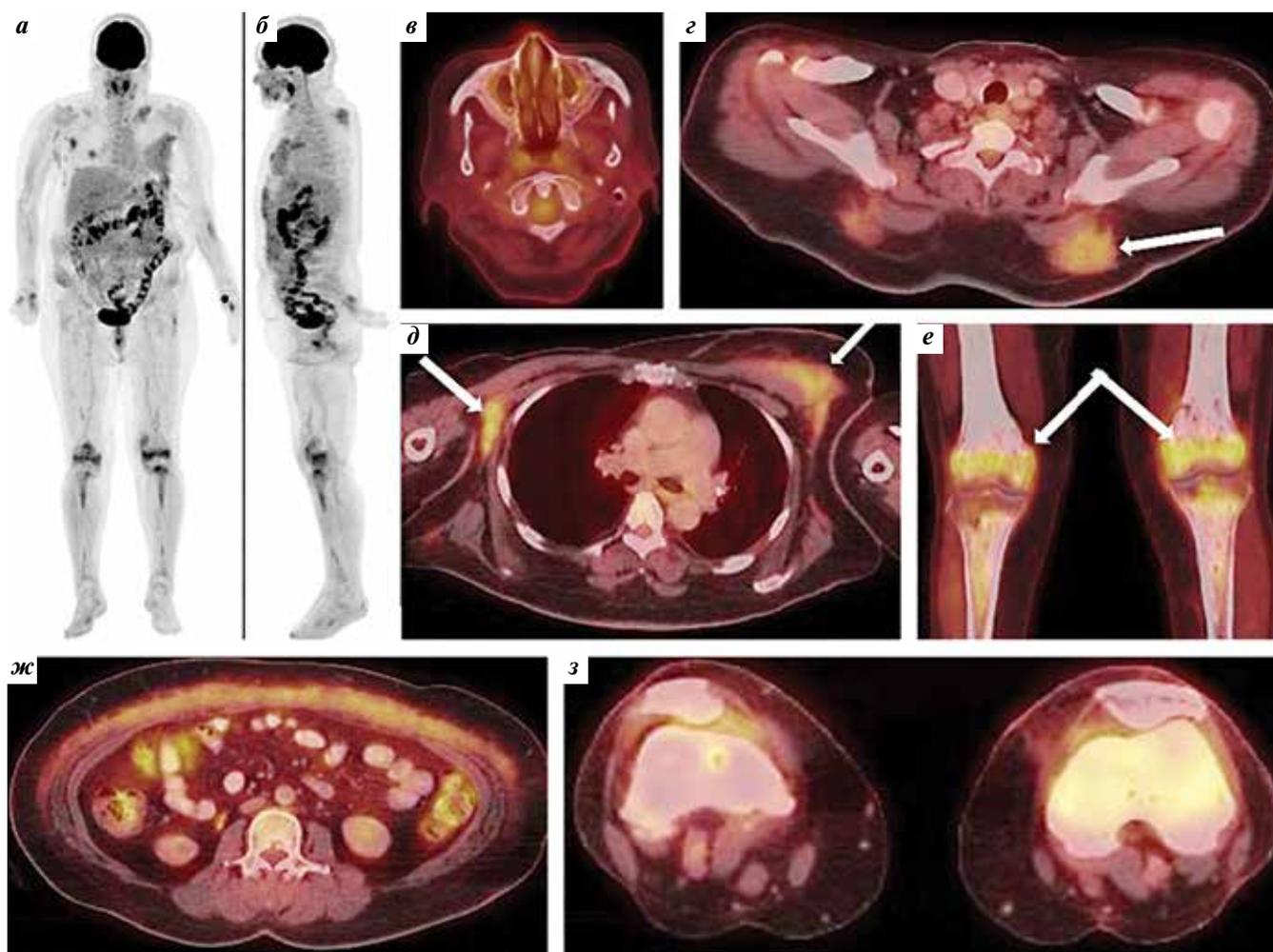


Рис. 6. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. Проекция максимальной интенсивности (MIP) в передней (а) и боковой (б) проекциях. Совмещенные аксиальные срезы головы на уровне верхнечелюстных пазух (в), грудной клетки на разных уровнях (г, д) (стрелками указаны области с гипераккумуляцией фтордезоксиглюкозы), брюшной полости (ж), коленных суставов (з). Совмещенный фронтальный срез коленных суставов (е). Объяснение в тексте

Fig. 6. Combined positron emission tomography/computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose. Maximum intensity projection (MIP) front (a) and lateral (b) projections. Combined axial sections of the head at the level of the maxillary sinuses (v), chest at different levels (g, d) (arrows indicate areas with high accumulation of fluorodeoxyglucose), abdominal cavity (ж), knee joints (з). Combined coronal cut of knee joints (e). Explanation in the text

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. 7а, б): 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) (рис. 7в–д): в клетках инфильтрата обнаружена экспрессия виментина, CD68, CD163, фактора XIIIa, Ki-67 (в 2 % клеток). Не выявлена экспрессия S-100, CD1a, EMA, цитokerатинов. Аналогичные изменения при повторном просмотре 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 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 накопления продукта амплификации.

Таким образом, с момента обращения в клинику до постановки гистологического диагноза прошло 4 мес. Благодаря слаженной работе клинического института и диагностических подразделений у пациентки удалось исключить рецидив рака молочной железы и верифицировать редкое заболевание — БЭЧ. В дальнейшем больная

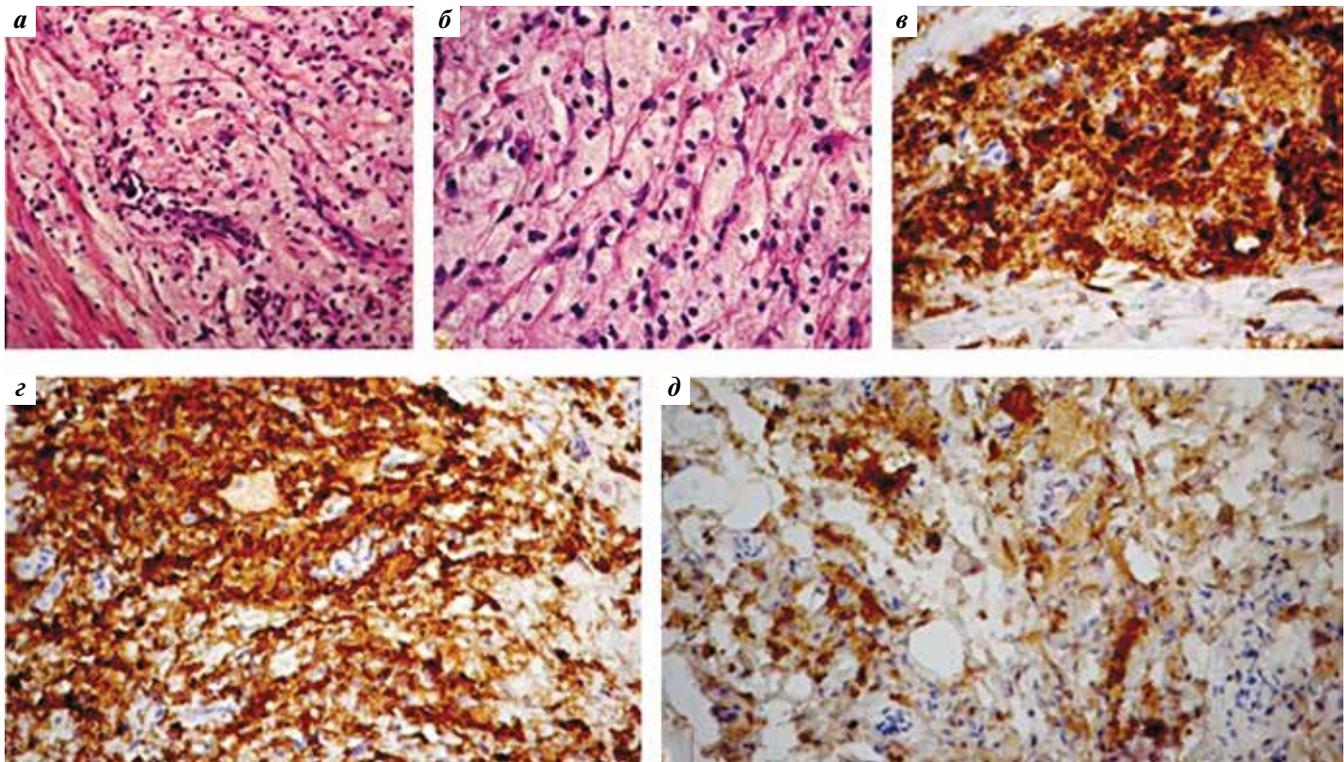


Рис. 7. Фотографии микропрепаратов. В молочной железе инфильтрат из гистиоцитов со светлой цитоплазмой и круглыми гиперхромными ядрами. Прослойка фиброзной ткани. Лимфоциты и плазматические клетки реактивного инфильтрата; окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 200$ (а), $\times 400$ (б). Экспрессия в гистиоцитах CD68; окрашивание пероксидазой, $\times 400$ (в). Экспрессия в гистиоцитах CD163; окрашивание пероксидазой, $\times 200$ (г). Экспрессия в гистиоцитах фактора XIIIa; окрашивание пероксидазой, $\times 200$ (д)

Fig. 7. Photograph of microslides. In the mammary gland there is infiltration of histiocytes with bright cytoplasm and round hyperchromic nuclei. Layer of fibrous tissue. Lymphocytes and plasma cells of reactive infiltrate; staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$ (a), $\times 400$ (b). Expression of CD68 in histiocytes; peroxidase staining, $\times 400$ (c). Expression of CD163 in histiocytes; peroxidase staining, $\times 200$ (d). Expression of XIIIa factor in histiocytes; peroxidase staining, $\times 200$ (e)

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.

Заключение

Болезнь Эрдгейма–Честера — редкое и часто игнорируемое врачами заболевание, как правило, с неблагоприятным прогнозом из-за отсутствия разработанных схем лечения. Существующие препараты позволяют контролировать заболевание с переменным успехом у разных пациентов. Несмотря на редкость заболевания и пестроту клинических проявлений, есть определенные радиологические признаки, на основании которых можно предварительно поставить диагноз без гистологического исследования. Это специфическая, почти патогномоничная скелетная картина скелета, «обложенная» аорта и «волосатые» почки по данным КТ. Задача авторского коллектива — популяризировать информацию о БЭЧ и донести до представителей медицинского сообщества актуальные данные, так как из-за незнания особенностей течения

заболевания многим пациентам диагноз часто ставится неправильно и с опозданием. Как демонстрирует наше наблюдение, даже при наличии широкого круга специалистов и методов обследования диагноз пациентке удалось поставить лишь через 4 мес после обращения в клинику. Болезнь была заподозрена на основании данных сцинтиграфии скелета, в то время как схожие данные, полученные при сцинтиграфии 9 лет назад по месту жительства, не вызвали у врача-радиолога подозрения.

Из-за возрастающей настороженности клиницистов и совершенствования методов диагностики число вновь выявленных случаев БЭЧ в последнее время продолжает увеличиваться. В разработке более эффективных терапевтических подходов достигнут определенный прогресс, однако полного понимания патогенеза заболевания на сегодняшний день нет. Открыты хемокины/цитокины, участвующие в развитии заболевания, определена роль мутации *BRAF V600E*. Доказана эффективность применения отдельных видов терапии, основной из которых является таргетная для пациентов с мутацией гена *BRAF*. Другие виды лечения имеют ограниченное применение, и решение о их назначении принимается клиницистом индивидуально в каждом конкретном случае. Очевидно, что требуется более детальное изучение патогенеза этого заболевания.

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

- Estrada-Véras J.I., O'Brien K.J., Boyd L.C. et al. The clinical spectrum of Erdheim–Chester disease: an observational cohort study. *Blood Adv* 2017;1(6):357–66. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016001784.
- Emile J.F., Abla O., Fraitag S. et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage–dendritic cell lineages. *Blood* 2016;127(22):2672–81. DOI: 10.1182/blood-2016-01-690636.
- Arnaud L., Gorochov G., Charlotte F. et al. Systemic perturbation of cytokine and chemokine networks in Erdheim–Chester disease: a single-center series of 37 patients. *Blood* 2011;117(10):2783–90. DOI: 10.1182/blood-2010-10-313510.
- 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.
- Vallonthaiel 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/wjr.v8.i8.757.
- 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.
- Cangi M.G., Biavasco R., Cavalli G. et al. BRAF^{V600E}-mutation is invariably present and associated to oncogene-induced senescence in Erdheim–Chester disease. *Ann Rheum Dis* 2015;74(8):1596–602. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204924.
- 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.
- 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.
- Dave A.A., Gutschow S.E., Walker C.M. A case of incidentally-diagnosed Erdheim–Chester disease. *Cureus* 2016;8(9):e781. DOI: 10.7759/cureus.781.
- Suzuki H., Wanibuchi M., Komatsu K. et al. Erdheim–Chester disease involving the central nervous system with the unique appearance of a coated vertebral artery. *NMC Case Rep J* 2016;3(4):125–8. DOI: 10.2176/nmccrj.cr.2015-0331.
- Diamond E.L., Hatzoglou V., Patel S. et al. Diffuse reduction of cerebral grey matter volumes in Erdheim–Chester disease. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11(1):109. DOI: 10.1186/s13023-016-0490-3.
- Lachenal F., Cotton F., Desmurs-Clavel H. et al. Neurological manifestations and neuroradiological presentation of Erdheim–Chester disease: report of 6 cases and systematic review of the literature. *J Neurol* 2006;253(10):1267–77. DOI: 10.1007/s00415-006-0160-9.
- 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.
- Lee K., Kim H.R., Roh J. et al. Erdheim–Chester disease presenting as an anterior mediastinal tumor without skeletal involvement. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;51(3):223–6. DOI: 10.5090/kjtc.2018.51.3.223.
- Razanamahery J., Jacquier F., Humbert S. A rare case of chylous ascites. *Gastroenterology* 2017;153(4):903–5. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.008.
- Balasubramanian G., Modiri A., Affi M. et al. A fatal case of Erdheim–Chester disease with hepatic involvement. *ACG Case Rep J* 2017;4:e95. DOI: 10.14309/crj.2017.95.
- 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 ¹⁸F-FDG PET/CT and ¹⁸F-NaF PET/CT in a patient with Erdheim–Chester disease. *Radiol Bras* 2017;50(3):202–3. DOI: 10.1590/0100-3984.2015.0172.
- Nikpanah M., Kim L., Mirmomen S.M. et al. Abdominal involvement in Erdheim–Chester disease (ECD): MRI and CT imaging findings and their association with BRAF^{V600E} mutation. *Eur Radiol* 2018;28(9):3751–9. DOI: 10.1007/s00330-018-5326-1.
- Mirmomen S.M., Sirajuddin A., Nikpanah M. et al. Thoracic involvement in Erdheim–Chester disease: computed tomography imaging findings and their association with the BRAF^{V600E} mutation. *Eur Radiol* 2018;28(11):4635–42. DOI: 10.1007/s00330-018-5421-3.
- Boissel N., Wechsler B., Leblond V. Treatment of refractory Erdheim–Chester disease with double autologous hematopoietic stem-cell transplantation. *Ann Intern Med* 2001;135(9):844–5.
- Gaspar N., Boudou P., Haroche J. et al. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation for adult histiocytic disorders with central nervous system involvement. *Haematologica* 2006;91(8):1121–5.
- Braiteh F., Boxrud C., Esmali B., Kurzrock R. Successful treatment of Erdheim–Chester disease, a non-Langerhans-cell histiocytosis, with interferon-alpha. *Blood* 2005;106(9):2992–4. DOI: 10.1182/blood-2005-06-2238.
- Haroche J., Amoura Z., Trad S.G. et al. Variability in the efficacy of interferon-alpha in Erdheim–Chester disease by patient and site of involvement: results in eight patients. *Arthritis Rheum* 2006;54(10):3330–6. DOI: 10.1002/art.22165.
- Arnaud L., Hervier B., Néel A. et al. CNS involvement and treatment with interferon- α are independent prognostic factors in Erdheim–Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. *Blood* 2011;117(10):2778–82. DOI: 10.1182/blood-2010-06-294108.
- Aouba A., Geogin-Lavialle S., Pagnoux C. et al. Rationale and efficacy of interleukin-1 targeting in Erdheim–Chester disease. *Blood* 2010;116(20):4070–6. DOI: 10.1182/blood-2010-04-279240.

39. Aubert O., Aouba A., Deshayes S. et al. Favorable radiological outcome of skeletal Erdheim–Chester disease involvement with anakinra. *Joint Bone Spine* 2013;80(2):206–7. DOI: 10.1016/j.jbspin.2012.07.005.
40. Goyal G., Shah M.V., Call T.G. et al. Efficacy of biological agents in the treatment of Erdheim–Chester disease. *Br J Haematol* 2018;183(3):520–4. DOI: 10.1111/bjh.14997.
41. Tomelleri A., Cavalli G., De Luca G. et al. Treating heart inflammation with interleukin-1 blockade in a case of Erdheim–Chester disease. *Front Immunol* 2018;9:1233. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01233
42. Diamond E.L., Abdel-Wahab O., Durham B.H. et al. Anakinra as efficacious therapy for 2 cases of intracranial Erdheim–Chester disease. *Blood* 2016;128(14):1896–8. DOI: 10.1182/blood-2016-06-725143.
43. Nikonova A., Esfahani K., Chausse G. et al. Erdheim–Chester disease: the importance of information integration. *Case Rep Oncol* 2017;10(2):613–9. DOI: 10.1159/000477658.
44. Hyman D.M., Puzanov I., Subbiah V. et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with *BRAF V600* mutations. *N Engl J Med* 2015;373(8):726–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1502309.
45. Mirouse A., Savey L., Domont F. et al. Systemic vasculitis associated with vemurafenib treatment: case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(46):e4988. DOI: 10.1097/MD.0000000000004988.
46. Bhatia A., Ulaner G., Rampal R. et al. Single-agent dabrafenib for *BRAF^{V600E}*-mutated histiocytosis. *Haematologica* 2018;103(4):e177–80. DOI: 10.3324/haematol.2017.185298.
47. Cohen Aubart F., Emile J.F., Carrat F. et al. Targeted therapies in 54 patients with Erdheim–Chester disease, including follow-up after interruption (the LOVE study). *Blood* 2017;130(11):1377–80. DOI: 10.1182/blood-2017-03-771873.
48. Haroche J., Amoura Z., Charlotte F. et al. Imatinib mesylate for platelet-derived growth factor receptor-beta-positive Erdheim–Chester histiocytosis. *Blood* 2008;111(11):5413–5. DOI: 10.1182/blood-2008-03-148304.
49. Janku F., Amin H.M., Yang D. et al. Response of histiocytoses to imatinib mesylate: fire to ashes. *J Clin Oncol* 2010;28(31):e633–6. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.9073.
50. Dagna L., Corti A., Langheim S. et al. Tumor necrosis factor α as a master regulator of inflammation in Erdheim–Chester disease: rationale for the treatment of patients with infliximab. *J Clin Oncol* 2012;30(28):e286–90. DOI: 10.1200/JCO.2012.41.9911.
51. 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.
52. Goyal G., Shah M.V., Call T.G. et al. Clinical and radiological responses to oral methotrexate alone or in combination with other agents in Erdheim–Chester disease. *Blood Cancer J* 2017;7(12):647. DOI: 10.1038/s41408-017-0034-7.
53. Azadeh N., Tazelaar H.D., Gotway M.B. et al. Erdheim–Chester disease treated successfully with cladribine. *Respir Med Case Rep* 2016;18:37–40. DOI: 10.1016/j.rmcr.2016.03.008.
54. Бялик Т.Е., Якимович О.Ю., Махонova Л.А. и др. Диссеминированная ювенильная хантогранулема у взрослых. Клиническое наблюдение. *Клиническая онкогематология* 2011;4(4):329–33. [Byalik T.E., Yakimovich O.Yu., Makhonova L.A. et al. Disseminated juvenile xanthogranuloma in adults. Case report. *Klinicheskaya onkogematologiya* = Clinical Oncohematology 2011;4(4):329–33. (In Russ.)].
55. Poiroux L., Paycha F., Polivka M., Ea H.K. Efficacy of zoledronic acid in Erdheim–Chester disease: a case report. *Joint Bone Spine* 2016;83(5):573–5. DOI: 10.1016/j.jbspin.2015.10.010
56. Васильев В.И., Сокол Е.В., Кокосадзе Н.В. и др. Дифференциальная диагностика болезни Эрдегейма–Честера и заболеваний, связанных с IgG4. *Терапевтический архив* 2016;88(5):70–6. [Vasilyev V.I., Sokol E.V., Kokosadze N.V. et al. The differential diagnosis of Erdheim–Chester disease and IgG4-related diseases. *Yerapevicheskiy arkhiv* = Therapeutic Archive 2016;88(5):70–6. (In Russ.)].
57. Крылов А.С., Рыжков А.Д., Одзарова А.А. и др. Роль методов ядерной медицины в диагностике болезни Эрдегейма–Честера. *Серия клинических наблюдений. Онкогематология* 2020;15(1):28–39. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-28-39. [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.)].
58. Орлова Р.В., Антимоник Н.Ю., Пасекова Д.С. и др. Успешный случай терапии пациентки с синдромом Эрдегейма–Честера. *Медицинский алфавит. Диагностика и онкотерапия* 2019;3(28):9–17. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-3-28(403)-9-17. [Orlova R.V., Antimonik N.Yu., Pasekov D.S. et al. Successful treatment for patient with Erdheim–Chester syndrome. *Meditsinskiy alfavit. Diagnostika i onkotepriya* = Medical Alphabet. *Diagnostics & Cancer Therapy* 2019;3(28):9–17. (In Russ.)].

Вклад авторов

А.С. Крылов: разработка дизайна исследования, проведение ОСГ и ОФЭКТ/КТ, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

М.Б. Долгушин: научный руководитель, редактирование текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

А.Д. Рыжков: консультации радионуклидных исследований, редактирование текста статьи;

А.А. Одзарова: проведение и анализ данных ПЭТ/КТ, редактирование текста статьи, научный обзор;

Я.А. Шипахина: проведение рентгенографии, МРТ, консультация ОФЭКТ/КТ;

Е.А. Сушенцов: проведение неоднократных хирургических манипуляций;

О.П. Близиуков: проведение гистологического исследования, ИГХ-исследования, консультаций;

С.М. Каспшик: первым предположил диагноз заболевания, обзор литературы, перевод на английский язык;

А.А. Мартинович: проведение ПЭТ/КТ;

А.М. Строганова, С.Л. Дранко: молекулярно-генетическая диагностика;

П.А. Зейналова, Т.Т. Валиев: консультации онкогематолога.

Authors' contributions

A.S. Krylov: study design development, carried out bone scan and SPECT/CT, data analysis, literature review, article writing;

M.B. Dolgushin: research advisor, article editing, literature review;

A.D. Ryzhkov: consulting radionuclide studies, article editing;

A.A. Odzharova: carried out PET/CT, article editing, scientific review;

Y.A. Shchipakhina: carried out X-Ray, MRI, consulting SPECT/CT;

E.A. Sushentsov: carried out surgical procedures;

O.P. Bliznyukov: histology, immunohistological analysis, consultations;
S.M. Kaspshik: was the first who suggested the diagnosis of Erdheim–Chester disease, literature review, text translation and adaptation into English;
A.A. Martinovich: carried out PET/CT;
A.M. Stroganova, S.L. Dranko: molecular genetic testing;
P.A. Zeynalova, T.T. Valiev: hematologist consultations.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Крылов / A.S. Krylov: <http://orcid.org/0000-0002-8476-7879>
М.Б. Долгушин / M.B. Dolgushin: <http://orcid.org/0000-0003-3930-5998>
А.Д. Рыжков / A.D. Ryzhkov: <http://orcid.org/0000-0002-9571-801X>
А.А. Оджарова / A.A. Odzharova: <http://orcid.org/0000-0003-3576-6156>
Я.А. Щипахина / Y.A. Shchipakhina: <http://orcid.org/0000-0003-2571-3894>
С.М. Каспшик / S.M. Kaspshik: <http://orcid.org/0000-0002-1384-9551>
А.А. Мартинович / A.A. Martinovich: <http://orcid.org/0000-0002-6891-9836>
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>
П.А. Зейналова / P.A. Zeinalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <http://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.

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.

Поведенческие расстройства и их корреляция с нутритивным статусом у детей, завершивших лечение острого лимфобластного лейкоза и эмбриональных опухолей центральной нервной системы

А.Ю. Вашура¹, А.А. Девятерикова^{1,2}, С.С. Лукина¹, В.Н. Касаткин¹, А.Ф. Карелин¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Саморы Маршела, 1;

²ФГБУ «Российская академия образования»; Россия, 119121 Москва, ул. Погодинская, 8

Контакты: Андрей Юрьевич Вашура avashura@gmail.com

Введение. Одной из актуальных проблем современного здравоохранения являются нарушения нутритивного статуса (в виде ожирения) и эмоционально-поведенческого статуса (в частности, депрессивный фон настроения). Особенно выраженное их сочетание наблюдается у детей с онкологическими заболеваниями, в том числе в фазе ремиссии.

Цель исследования — оценка эмоционально-поведенческого статуса и сравнение его с нутритивными показателями детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями после окончания терапии.

Материалы и методы. В исследование включены 112 детей (66 (58,9 %) мальчиков, 46 (41,1 %) девочек) с острым лимфобластным лейкозом ($n = 49$) и опухолями центральной нервной системы ($n = 63$) в фазе ремиссии. Медиана возраста составила 11,5 (6–18) года. Для оценки эмоционально-поведенческих особенностей применяли опросник Ахенбаха, для оценки наличия депрессии и уровня депрессивности — опросник CDI (children depression inventory). Для оценки нутритивного статуса использовали индекс массы тела и данные тканевого состава тела по методу биоимпедансометрии (оценивали жировую и тощую массу тела).

Результаты. Выявлено, что большинство детей имеют отсроченные последствия лечения в виде нутритивных и эмоционально-поведенческих нарушений. У детей с опухолями центральной нервной системы значимо более высокий риск нутритивных и эмоционально-поведенческих нарушений по сравнению с детьми, перенесшими острый лимфобластный лейкоз. Нутритивный и эмоционально-поведенческий статусы детей связаны: наличие избытка жировой массы увеличивает риск эмоционально-поведенческих нарушений. По данным опросников, родители выявляют проблемы значительно чаще, чем сами пациенты: родитель склонен видеть проблему там, где ребенок ее не замечает.

Заключение. Выявлено, что у детей, получивших противоопухолевое лечение и достигнувших ремиссии, в случае избытка жировой массы тела увеличивается риск эмоционально-поведенческих нарушений. Нутритивные и эмоционально-поведенческие нарушения могут снижать эффективность реабилитационных мероприятий, что необходимо учитывать в составе комплексной медико-социальной реабилитации.

Ключевые слова: дети, онкология, гематология, эмоциональный статус, опросник Ахенбаха, опросник CDI, нутритивный статус, ожирение

Для цитирования: Вашура А.Ю., Девятерикова А.А., Лукина С.С. и др. Поведенческие расстройства и их корреляция с нутритивным статусом у детей, завершивших лечение острого лимфобластного лейкоза и эмбриональных опухолей центральной нервной системы. Онкогематология 2020;15(2):76–84.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-76-84



Behavioral disorders and their correlation with nutritional status of children, complete the treatment of acute lymphoblastic leukemia and embryonic central nervous system tumors

A. Yu. Vashura¹, A. A. Devyaterikova^{1,2}, S. S. Lukina¹, V. N. Kasatkin¹, A. F. Karelin¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117198, Russia;

²Russian Academy of Education; 8 Pogodinskaya St., Moscow 119121, Russia

Background. A violation of nutritional status (obesity) and emotional-behavioral status (depression) is one of the urgent problems of modern health care. Often these two problems are at the same time. Particularly striking manifestations of a decrease in nutritional and emotional statuses are observed in children with oncological diseases of various origins.

Objective: to assess the emotional-behavioral status and nutritional status in pediatric cancer and hematological diseases after treatment.

Materials and methods. The study included 112 children with acute lymphoblastic leukemia ($n = 49$) and central nervous system tumors ($n = 63$) in remission. Age 6–18 years (median 11.5 years). 66 male (58.9 %). The Aachenbach questionnaire was used to assess the behavioral and individual-personality characteristics. CDI (children depression inventory) questionnaire was used to assess the presence and level

of depression. Body mass index (in percentile terms) and body tissue composition by bioimpedance analysis (body fat and lean body mass were evaluated) were used to assess nutritional status.

Results. As a result, it was found that a significant proportion of children have delayed effects of treatment in the form of reduced nutritional status and emotional and behavioral difficulties. Children with brain tumors have an increased risk of nutritional and emotional-behavioral disorders compared to children who have survived acute lymphoblastic leukemia. The nutritional and emotional-behavioral statuses of children are related: the presence of excess fat mass increases the risk of emotional-behavioral disorders. According to questionnaires, parents identify detected problems much more often than patients themselves.

Conclusion. In children who have experienced antitumor treatment and achieved remission, in case of excess body fat, the risk of emotional-behavioral disorders increases. Emotional-behavioral disorders can have a negative effect on rehabilitation measures; therefore, before starting rehabilitation measures it is necessary to take into account the nutritional and emotional-behavioral status of patients.

Key words: children, oncology, hematology, emotional status, Achenbach questionnaire, CDI questionnaire, nutritional status, obesity

For citation: Vashura A. Yu., Devyaterikova A.A., Lukina S.S. et al. Behavioral disorders and their correlation with nutritional status of children, complete the treatment of acute lymphoblastic leukemia and embryonic central nervous system tumors. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(2):76–84. (In Russ.).

Введение

Нарушения нутритивного статуса и их взаимосвязь с эмоционально-поведенческим статусом, особенно в связке ожирение — депрессия, усугубляющей общее соматическое состояние ребенка, являются актуальной проблемой современной педиатрии [1, 2]. Две проблемы современной медицины (ожирение и депрессия) зачастую встречаются совместно. Связь между ними была выявлена во многих исследованиях [3–5] и впоследствии подтверждена в метаанализе, проведенном F.S. Luppino и соавт. [6]. Однако В. Blaine и соавт. в своем исследовании приводят альтернативные точки зрения в пользу случайности данной связи [7]. Противоречивые результаты могут быть следствием того, что с показателями опросников, оценивающих фон настроения, сравниваются различные показатели ожирения. Одни исследователи используют индекс массы тела (ИМТ), другие оценивают соотношение талия—бедря [8]. Оценка депрессивного фона настроения также неоднозначна. Исследователи могут оценить депрессию как соматически-аффективный или когнитивно-аффективный синдром. Предполагается, что связь эмоционально-поведенческих нарушений с ожирением двунаправленная [6]. Тем не менее исследований, в которых сравниваются нутритивный статус и эмоционально-поведенческие особенности, очень мало, хотя показатели методов оценки нутритивного статуса и эмоционально-поведенческих особенностей являются количественными, а метод получения данных неинвазивный и доступный.

Дети, перенесшие онкологические заболевания, представляют группу риска по нутритивной недостаточности [9–11] и склонности к появлению депрессивных мыслей [12, 13]. Это связано с тем, что лечение онкологического заболевания имеет множество отсроченных последствий [14], которые нарушают физическое и психическое развитие, когнитивные функции [15, 16], приводят к появлению эмоционально-поведенческих расстройств [17] и снижают нутритивный статус [18, 19]. Часто эти изменения сохраняются

длительно после окончания противоопухолевого лечения.

Цель исследования — оценка эмоционально-поведенческого статуса и сравнение его с нутритивными показателями детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями после окончания терапии.

Материалы и методы

На базе Лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» проведено ретроспективное исследование, в которое были включены 112 детей, имеющие данные о эмоционально-поведенческом и нутритивном статусе. Из них 49 детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и 63 ребенка с опухолями центральной нервной системы (ЦНС), которые находились в фазе ремиссии после окончания противоопухолевого лечения. Медиана возраста составила 11,5 (6–18) года. В когорте было 66 (58,9 %) мальчиков и 46 (41,1 %) девочек.

Среди детей с опухолями ЦНС преобладали пациенты с эмбриональными новообразованиями высокой степени злокачественности (grade III–IV) — 42 (66,7 %) пациента; среди гистологических вариантов наиболее часто встречались медуллобластомы ($n = 35$). Опухоли низкой степени злокачественности (grade I–II) были у 21 (33,3 %) пациента. Преобладали пилоидные астроцитомы — у 14 пациентов (в 1 случае наблюдали поражение ствола головного мозга). Медиана возраста на момент заболевания составила 7 лет (минимум 3 мес, максимум 16 лет). Медиана времени от окончания лечения — 3 года (минимум 8 мес, максимум 7,5 года).

Среди пациентов с ОЛЛ к группе стандартного риска относились 35 (71 %), к группе промежуточного риска — 14 (29 %) детей. Медиана времени от окончания лечения (поддерживающей химиотерапии) в этой группе составила 4 года (минимум 1 год, максимум 7 лет).

Для оценки эмоционально-поведенческого статуса использовали 2 опросника: Ахенбаха для оценки степени снижения эмоционального статуса и CDI (children depression inventory, опросник детской депрессивности) для оценки депрессивного фона настроения.

Опросник CDI – наиболее распространенный и используемый во всем мире инструмент диагностики детской и подростковой депрессивности. Он рассчитан на детей в возрасте от 7 до 18 лет, и в настоящее время методика адаптирована во многих странах, в частности в Испании [20], Израиле [21], Швеции [22], Греции [23], Бельгии и Нидерландах [24], и эффективно применяется в России [25, 26].

Опросник состоит из 27 пунктов, в каждом из которых представлено 3 утверждения. Опросник оценивает следующие параметры: аффективные и когнитивные симптомы депрессии, соматические жалобы, социальные проблемы и проблемы поведения. Интерпретация общего балла методики: менее 50 – депрессивный фон настроения не наблюдается; от 50 до 60 – умеренное увеличение депрессивного фона настроения; от 60 и выше – выявлен депрессивный фон настроения.

Опросник Ахенбаха направлен на оценку поведенческих и эмоциональных проблем у подростков. Методика состоит из 2 опросников. Первую версию ребенок или подросток заполняет сам, 2-я версия – отчет-наблюдение взрослого (чаще всего родителя) о внешних проявлениях поведения ребенка. В 2000-х годах данный опросник был адаптирован для отечественной популяции [25, 26]. После заполнения опросника результаты делятся на первичные (замкнутость, соматические проблемы, тревожность, нарушение социализации, проблемы мышления, проблемы с вниманием, делинквентное поведение, агрессия) и производные (показатель внутренних проблем, показатель внешних проблем) шкалы. Интерпретация общего балла методики: менее 50 – депрессивный фон настроения не наблюдается; от 50 до 60 – умеренное увеличение депрессивного фона настроения; от 60 и выше – выявлен депрессивный фон настроения.

Из показателей нутритивного статуса для анализа использовали ИМТ в его центильном выражении (перцентили определяли по стандартным номограммам Всемирной организации здравоохранения – Department of Nutrition for Health and Development, World Health Organization) и данные тканевого состава тела, полученные методом биоимпедансометрии (осуществляли с помощью прибора ABC-02, Медасс, Россия). Оценивали жировую и тощую (безжировую) массу тела. Для корректного сравнения показателей у пациентов разного пола и возраста использовали нормативные значения данных показателей, рассчитанные относительно референтной общероссийской выборки по результатам исследования, проведенного в российских центрах здоровья в 2010–2012 гг. [27].

Выполнено сравнение показателей, полученных по опросникам Ахенбаха и CDI, с показателями нутритивного статуса. Анализ проводили с помощью программного обеспечения Statistica v. 8.0. (StatSoft). Сравнивали первичные показатели детей, полученные при поступлении. Для этого использовали U-тест Манна–Уитни.

Результаты

Проведен дескриптивный анализ показателей согласно опросникам Ахенбаха (табл. 1), CDI (табл. 2) и данных нутритивного статуса.

Анализ показал, что существенная часть детей, перенесших лечение опухолей ЦНС и ОЛЛ, имеют эмоционально-поведенческие нарушения (см. табл. 1). Следует заметить, что родители оценивают поведение и эмоциональный статус своего ребенка как более проблемные, чем сам ребенок (у 37,5 % опрошенных общий балл выше нормы по сравнению с детским вариантом теста (7,1 %)). При этом дети в качестве наиболее проблемных областей выделяют соматические (16,1 %), а также эмоциональные проблемы, которые выражаются в тревожности, депрессии (15,2 %) и интернальности (внутренний локус контроля) (11,6 %). В когнитивной сфере наибольшие трудности выявлены во внимании (12,5 %). Родители отмечают сложности детей в общении – интернальность (внутренний локус контроля) (50,0 %), социальные проблемы (27,7 %), соматические проблемы (34,8 %), замкнутость (20,5 %), а также пониженный фон настроения – тревожность, депрессия (22,3 %). Кроме этого, родители выделяют трудности в когнитивной сфере детей – в мышлении (15,2 %) и внимании (19,6 %). В целом почти половина детей исследуемой выборки имеют эмоционально-поведенческие трудности как по самоотчету, так и по внешней оценке со стороны родителей. Следует обратить внимание на тот факт, что это дети, которые уже завершили лечение, они находятся дома и, казалось бы, не имеют таких серьезных проблем, какие отмечались у них же в процессе основного лечения.

Полученные результаты согласно опроснику CDI свидетельствуют о том, что у значимой части детей наблюдается депрессивный фон настроения (общий балл 38,4 %). Наибольшие трудности вызывает общение с другими людьми в окружении (межличностные проблемы 60,7 %). Также дети предъявляют жалобы на снижение фона настроения (негативное настроение 32,1 %), утрату активности и радости жизни (ангедония 41,1 %), сложности в школьной деятельности (неэффективность в школе 33,0 %), а также негативно себя оценивают (негативная самооценка 23,2 %). Таким образом, более трети обследованных детей имеют симптомы депрессивного фона настроения, а значит, изучение этой проблемы является актуальным при работе с детьми, перенесшими онкологические заболевания, не только на ранних сроках после лечения.

Проведено сравнение полученных показателей в 2 нозологических группах: у пациентов с опухолями ЦНС и ОЛЛ после лечения. По опроснику CDI существенных различий между 2 нозологическими группами не отмечено (при сравнении распределений групп по каждому показателю $p > 0,05$). Некоторые данные согласно опроснику Ахенбаха, определяющие соматические, социальные проблемы и делинквентное поведение, наоборот, достоверно различались между

Таблица 1. Сравнение показателей согласно опроснику Ахенбаха (детская и родительская версии)

Table 1. Comparison of Aachenbach questionnaire score (children's and parent versions)

Параметр Parameter	Детская версия Children's version		Родительская версия Parent version	
	Медиана значения (min–max) Median (min–max)	Число детей с отклоненными от нормы показателями, n (%) Number of children with abnormalities, n (%)	Медиана значения (min–max) Median (min–max)	Число детей с отклоненными от нормы показателями, n (%) Number of children with abnormalities, n (%)
Замкнутость Offishness	51* (50–78)	9 (8,0)	58* (50–83)	23 (20,5)
Соматические проблемы Somatic problems	52* (50–96)	18 (16,1)	60* (50–100)	39 (34,8)
Тревожность, депрессия Anxiety, depression	53* (50–84)	17 (15,2)	58* (50–81)	25 (22,3)
Социальные проблемы Social problems	54* (50–78)	13 (11,6)	58* (50–81)	31 (27,7)
Трудности в мышлении Difficulty in thinking	50* (50–69)	3 (2,7)	54* (50–73)	17 (15,2)
Трудности во внимании Difficulty in attention	53* (50–80)	14 (12,5)	58* (50–84)	22 (19,6)
Делинквентное поведение Delinquent behavior	50* (50–70)	6 (5,4)	51* (50–81)	10 (8,9)
Агрессия Aggression	50* (50–70)	6 (5,4)	52* (50–78)	8 (7,1)
Интернальность Internality	54* (26–87)	13 (11,6)	61** (31–82)	56 (50,0)
Экстернальность Externality	50* (25–69)	2 (1,8)	53** (30–79)	19 (16,9)
Общий балл Total score	53* (22–82)	8 (7,1)	58** (24–77)	42 (37,5)

*Нормальными являются значения до 65. **Нормальными являются значения до 60.

*Values up to 65 are normal. **Values up to 60 are normal.

Таблица 2. Показатели согласно опроснику CDI

Table 2. CDI questionnaire score

Параметр Parameter	Медиана Median	Минимальное значение Minimum value	Максимальное значение Maximum value	Число детей с отклоненными от нормы показателями, n (%) Number of children with abnormalities, n (%)
Негативное настроение Negative mood	48	36	81	36 (32,1)
Межличностные проблемы Interpersonal problems	56	39	100	68 (60,7)
Неэффективность в школе School inefficiency	47	38	67	37 (33,0)
Ангедония Anhedonia	49	37	77	46 (41,1)
Негативная самооценка Negative self esteem	46	37	76	26 (23,2)
Общий балл Total score	49	35	87	43 (38,4)

Примечание. CDI – опросник детской депрессивности. Нормальными для всех параметров являются значения до 50.

Note. CDI – children depression inventory. Values up to 50 are normal for all parameters.

группами (по U-критерию Манна–Уитни $p = 0,009$; $0,007$ и $0,017$ соответственно). Интересным явилось то, что существенные различия обнаружались только в детской версии опросника, во взрослой версии достоверных различий не выявлено. Другими словами, дети с опухолями ЦНС и ОЛЛ по-разному представляют свои проблемы, в отличие от их родителей, ответы которых между группами существенно не различались. Таким образом, субъективно дети, перенесшие онкологические заболевания ЦНС, оценивают свое поведение и эмоциональное состояние как более тяжелое, чем дети с ОЛЛ. Результаты сравнения показателей поведенческих и эмоциональных проблем, выявленных в детской версии опросника Ахенбаха в 2 нозологических группах, представлены на рис. 1.

Нутритивный статус детей описываемой выборки был следующим. По ИМТ нутритивную недостаточность (перцентиль ИМТ <15) имели 13 (11,6 %) детей, избыток массы тела и ожирение (перцентиль ИМТ >85) – 42 (37,5 %). Соответственно, нормальные показатели ИМТ отмечены у 57 (50,9 %) пациентов, т. е. лишь половина детей имели нормальный нутритивный статус по данным антропометрии.

Данные тканевого состава тела выявили наличие избытка жировой массы тела у 42 (37,5 %) детей. Причем, несмотря на количественное совпадение с результатом по величине ИМТ (>85 -го перцентиля), отмечались качественные различия между антропометрическими и биоимпедансными показателями. Так, у 7 детей с нормальным ИМТ наблюдался реальный избыток жировой массы тела по данным биоимпедансометрии.

У 10 пациентов с избыточной массой тела по величине ИМТ не отмечен избыток жировой массы по данным биоимпедансометрии. Более того, у 1 пациента с дефицитом массы тела (ИМТ соответствовал 14-му перцентилю) результаты биоимпедансометрии выявили избыток жировой массы.

Дефицит тощей массы тела зафиксирован у 13 (11,6 %) пациентов. Причем у 1 ребенка с нутритивным дефицитом по ИМТ (14-й перцентиль) отмечался избыток жировой и дефицит тощей массы тела одновременно, т. е. имела место скрытая нутритивная недостаточность на фоне ожирения. Кроме этого, у 7 из 13 детей с дефицитом тощей массы тела наблюдался нормальный ИМТ, у 1 – избыточная масса тела по ИМТ, т. е. большинство детей (8 из 13) с нутритивной недостаточностью по данным биоимпедансометрии (с дефицитом тощей массы тела) имели нормальный ИМТ (соответственно, нормальный нутритивный статус) по результатам антропометрии. Таким образом, можно говорить о наличии существенных нутритивных нарушений у детей в фазе ремиссии, которым была закончена специальная терапия. Кроме этого, выявляется недостаточная эффективность традиционного метода оценки нутритивного статуса – по величине ИМТ.

Далее проведен сравнительный анализ результатов опросников, оценивающих эмоционально-поведенческий статус, и нутритивных данных. Для этого полученную выборку пациентов разделили по следующим критериям: величина жировой массы тела (подгруппы «избыток» и «норма»), величина ИМТ (подгруппы «дефицит», «норма» и «избыток»). По величине тощей

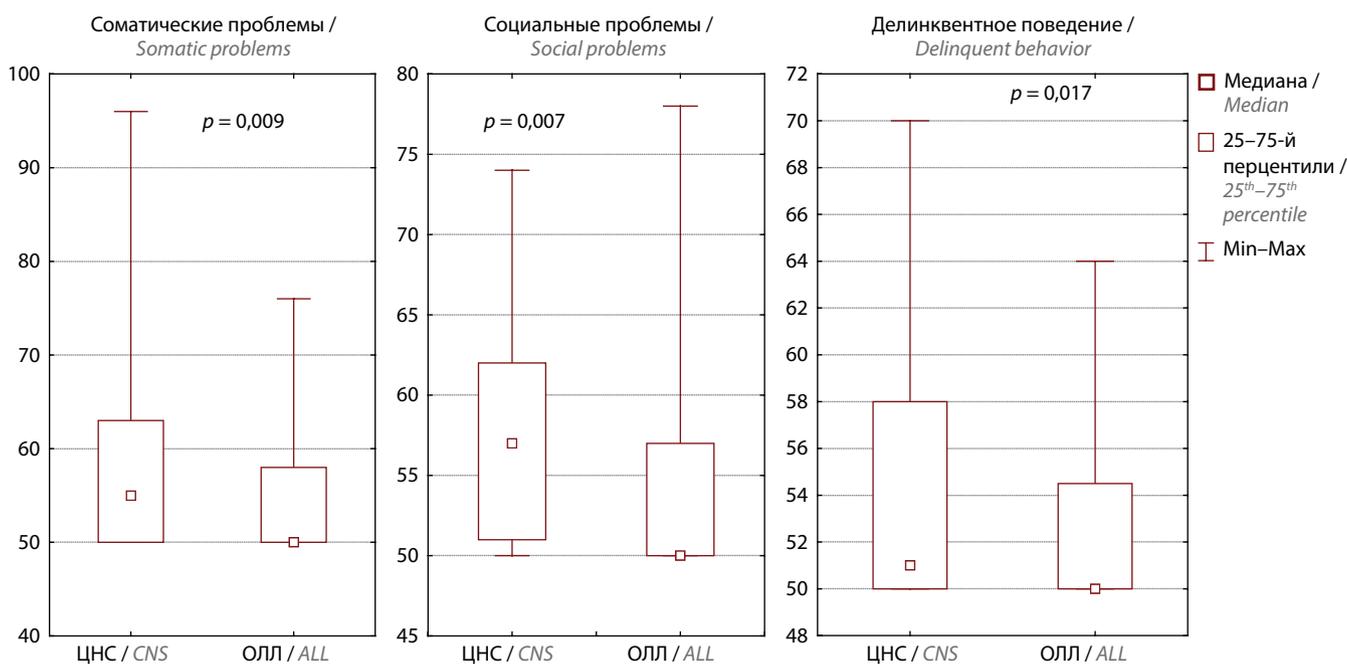


Рис. 1. Соматические, социальные проблемы и показатель делинквентного поведения у детей 2 нозологических групп (перенесших онкологические заболевания центральной нервной системы (ЦНС) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)) по результатам детской версии опросника Ахенбаха
Fig. 1. Somatic, social problems and an indicator of delinquent behavior in children of two nosological groups (after central nervous system (CNS) tumors and acute lymphoblastic leukemia (ALL)), according to the results of Aachenbach questionnaire children's version

массы тела подгруппы не разделяли, поскольку в одной из них оказывалось 13 детей (дефицит тощей массы тела), т.е. статистическое сравнение для этих подгрупп было не совсем адекватным. Выделенные подгруппы сравнивали между собой по распределениям полученных значений в опросниках.

Выявлены значимые различия между подгруппами по величине жировой массы тела по всем показателям взрослой версии и по некоторым показателям детской версии опросника Ахенбаха. В табл. 3 приведены значения показателей по опроснику Ахенбаха у детей с нормальной и избыточной жировой массой тела, вычисленной с помощью биоимпедансометрии.

Избыток жировой массы тела тесно связан с эмоционально-поведенческими трудностями у детей (см. табл. 3). По данным опросника Ахенбаха, дети с избытком жировой массы тела имеют трудности в общении – социальные проблемы. При этом дети, перенесшие онкологические заболевания, в целом имеют трудности в общении, так как зачастую время, которое здоровые сверстники тратят на формирование социальных связей, болеющие дети проводят в больнице, проходя сложный курс лечения. Таким образом, часть детей этой когорты, имеющих избыточную жировую массу тела, резко превышает среднепопуляционный уровень. При этом дети с избыточной жировой массой тела имеют высокий показатель экстернальности – нарушение поведения, которое выражается в гиперактивности и трудности во внимании. Кроме этого, выявлена связь с делинквентным поведением (поведение, направленное на нарушение закона), которое может быть компенсаторным механизмом, используемым детьми, имеющими проблемы с общением и пытающимися с помощью такого поведения найти себе друзей.

Оценка родительской версии опросника показала, что родители выявляют тенденцию связывать как когнитивные, так и эмоционально-поведенческие трудности с избытком жировой массы тела. При этом преобладают соматические проблемы (медиана 64), социальные проблемы (медиана 64) и интернальность (внутренний локус контроля) (медиана 64). В целом родители оценивают поведенческие трудности детей как более серьезные (общий балл 62), чем сами дети (общий балл 55).

При сравнении показателей подгрупп, сформированных по ИМТ, значимые различия получены по многим параметрам взрослой версии опросника и по одному параметру детской версии – замкнутости (табл. 4). Причем прослеживается та же закономерность: у детей с высоким ИМТ (избыток массы тела и ожирение) отмечались более высокие значения исследуемых параметров. Дети с нормальной величиной ИМТ имели достоверно более низкие значения всех параметров согласно опроснику Ахенбаха, т.е. большинство из них имели нормальные показатели поведенческого и эмоционального статуса.

Как указано ранее, было 13 детей с дефицитом ИМТ, или нутритивной недостаточностью по этому

Таблица 3. Показатели согласно опроснику Ахенбаха, по которым выявлено достоверное различие между подгруппами детей с нормальной и избыточной жировой массой тела

Table 3. The Aachenbach questionnaire scores, which revealed a significant difference between children subgroups with normal and excess obesity

Параметр Parameter	Подгруппы по величине жировой массы тела Subgroups relative to body fat		p
	норма normal	избыток excess	
Детская версия <i>Children's version</i>			
Социальные проблемы Social problems	51 (50–59)	57 (50–64)	0,021
Трудности во внимании Difficulty in attention	51 (50–58)	57 (50–61)	0,044
Делинквентное поведение Delinquent behavior	50 (50–54)	55 (50–59)	0,021
Экстернальность Externality	48 (42–54)	54 (48–58)	0,024
Общий балл Total score	51 (43–60)	55 (48–61)	0,041
Взрослая версия <i>Adult version</i>			
Замкнутость Offishness	56 (50–64)	61 (54–67)	0,050
Соматические проблемы Somatic problems	59 (51–67)	64 (58–70)	0,017
Тревожность, депрессия Anxiety, depression	55 (50–62)	61 (56–66)	0,022
Социальные проблемы Social problems	55 (50–61)	64 (55–70)	0,001
Трудности в мышлении Difficulty in thinking	50 (50–57)	57 (51–65)	0,001
Трудности во внимании Difficulty in attention	54 (50–61)	62 (52–67)	0,002
Делинквентное поведение Delinquent behavior	50 (50–56)	55 (50–61)	0,009
Агрессия Aggression	51 (50–55)	54 (50–60)	0,019
Интернальность Internality	59 (51–64)	64 (59–70)	0,004
Экстернальность Externality	50 (45–56)	55 (49–64)	0,012
Общий балл Total score	55 (46–60)	62 (56–70)	0,000

Примечание. Здесь и в табл. 4 приведены медианы значений, в скобках указаны 25-й и 75-й перцентили распределения значений каждого показателя.

Note. Here and in the table 4 values are given as median (25th–75th percentile).

Таблица 4. Показатели согласно опроснику Ахенбаха, по которым выявлено достоверное различие между подгруппами детей с нормальным и повышенным индексом массы тела

Table 4. Aachenbach questionnaire scores, which revealed a significant difference between children subgroups with normal and excess body mass index

Параметр Parameter	Подгруппы по величине индекса массы тела Subgroups relative to body mass index		p
	норма normal	избыток excess	
<i>Детская версия Children's version</i>			
Замкнутость Offishness	50 (50–57)	55 (50–62)	0,020
<i>Взрослая версия Adult version</i>			
Замкнутость Offishness	54 (50–64)	61 (54–67)	0,028
Соматические проблемы Somatic problems	59 (50–66)	64 (58–73)	0,003
Социальные проблемы Social problems	57 (50–63)	63 (55–70)	0,009
Делинквентное поведение Delinquent behavior	50 (50–56)	56 (50–61)	0,012
Агрессия Aggression	51 (50–55)	54 (50–59)	0,047
Интернальность Internality	59 (51–66)	64 (58–70)	0,015
Экстернальность Externality	50 (42–56)	56 (48–62)	0,018
Общий балл Total score	56 (46–63)	62 (55–69)	0,003

показателю. Малая численность не позволила включить данную подгруппу в статистический анализ. Тем не менее дети с нутритивным дефицитом, как и дети с нормальным нутритивным статусом, имели существенно более низкие показатели по опроснику Ахенбаха (т.е. имели существенно лучше показатели эмоционального статуса) (рис. 2). Другими словами, именно избыточная масса тела и ожирение в данной выборке детей ассоциировались у большинства с описанными выше проблемами (см. табл. 1). Также следует заметить, что достоверные различия по величине массы тела также выявлены в основном по взрослой версии опросника.

Как видно из табл. 3 и 4, в представлении детей наличие лишней жировой массы связано больше с эмоциональной сферой и сферой общения. Дети не относят эти проблемы к соматическим, не считают, что они характеризуют «нездоровье». По родительской оценке, дети с высоким ИМТ имеют трудности в общении (замкнутость, социальные проблемы, внутренний локус

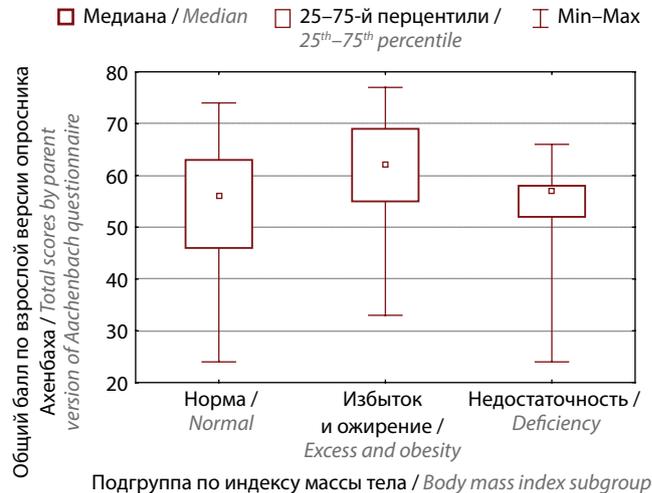


Рис. 2. Общий балл согласно опроснику Ахенбаха (родительская версия) у детей с разными значениями индекса массы тела

Fig. 2. Total scores of Aachenbach questionnaire (parental version) in children with different body mass index values

контроля, внешний локус контроля) и поведении (нарушающее нормы поведение, агрессия) (см. табл. 4), дети с повышенной жировой массой тела также имеют проблемы в когнитивной сфере (трудности во внимании и мышлении) (см. табл. 3).

У детей с избыточной массой тела и ожирением наблюдались наиболее высокие (от 55 до 68 баллов) показатели по опроснику (см. рис. 2), т.е. более низкий эмоциональный статус. Это отличает их от детей не только с нормальным нутритивным статусом, но и с нутритивной недостаточностью по величине ИМТ. Следует отметить, что в подгруппе нормы общий балл распределен более симметрично, чем в подгруппе нутритивной недостаточности: часть детей имели нормальные показатели, часть – высокие.

Показатели по опроснику CDI у сформированных подгрупп по значениям ИМТ и жировой массы тела достоверно не различались.

Заключение

Настоящее исследование представляется интересным в ракурсе оценки состояния детей, перенесших противоопухолевое и сопроводительное лечение ОЛЛ и опухолей ЦНС и находящихся на 3-м этапе реабилитации. Многие проблемы, имеющие свое начало в активной фазе лечения, способны отрицательно сказаться в посттерапевтической фазе. Кроме этого, на некоторые нарушения в этой фазе обращается мало внимания, тем более не существует единых подходов для мультидисциплинарного решения проблем в рамках реабилитационного процесса.

У значительной части обследованных детей имеются существенные эмоциональные и поведенческие проблемы. Сами дети наиболее значимыми назвали соматические, эмоциональные проблемы, выражающиеся в тревожности, депрессии и интернальности, а также когнитивные проблемы, при которых наибольшие

трудности отмечены во внимании. Интересно, что родители наблюдают нарушения в поведении ребенка и эмоциональном статусе чаще, чем сами дети. Они отмечают проблемы детей в общении (внутренний локус контроля), социальные, соматические проблемы, замкнутость, а также пониженный фон настроения (тревожность, депрессия). Выявляются трудности в когнитивной сфере детей (трудности в мышлении и внимании). Более трети опрошенных детей предъявляют жалобы на снижение фона настроения, утрату активности и радости жизни, сложности в школьной деятельности, а также негативно оценивают себя. Дети, перенесшие опухоли ЦНС, оценивают свое поведение и эмоциональное состояние как более тяжелое, чем дети с ОЛЛ. Так, у детей с опухолями ЦНС достоверно чаще наблюдались соматические и социальные проблемы, а также делинквентное поведение. Половина пациентов обследованной выборки имеют нутритивные проблемы, из них 37,5 % детей с избыточной массой тела и ожирением и 11,6 % — с нутритивной недостаточностью. У 1 пациента выявлена скрытая нутритивная недостаточность на фоне ожирения. Это еще раз подтверждает недостаточную эффективность традиционного метода оценки нутритивного статуса — по величине ИМТ, по сравнению с анализом тканевого состава тела (биоимпедансометрия). У детей с избытком жировой массы тела достоверно чаще выявляются описанные выше поведенческие и эмоциональные проблемы по сравнению с теми, у кого жировая масса тела в норме. Причем родители таких детей отмечают проблемы значительно чаще, чем сами пациенты. Возможно, избыток жировой массы является одним из

существенных факторов негативного влияния на эмоциональный статус и поведение детей, перенесших злокачественные заболевания.

Эти данные согласуются с результатами, полученными другими исследователями [1, 3, 7], но не отвечают на вопросы, насколько прямой является эта связь и нет ли других факторов, влияющих на оба критерия в отдельности. Кроме этого, результаты показывают необходимость многофакторного анализа, в том числе в однородных и более многочисленных нозологических группах (в нашем исследовании объединены 2 относительно разнородные нозологические группы). Мы видим важность дальнейшего более углубленного и детального изучения данной темы с выявлением всех возможных факторов, влияющих на избыток жировой массы тела и эмоционально-депрессивные проблемы, в том числе краниальное облучение, локализация опухоли, эндокринные нарушения (нередко создающие серьезные трудности).

Значимая часть детей на 3-м этапе реабилитации имеют проблемы с нутритивным статусом и эмоционально-депрессивные нарушения. Это является важным результатом, поскольку обосновывает необходимость обязательного включения в комплексную реабилитацию таких детей нутритивной и психологической коррекции. Поскольку нерешенные проблемы в психоэмоциональной сфере вряд ли позволят осуществить адекватные реабилитационные мероприятия с максимальным результатом. Мировой опыт реабилитационных мероприятий демонстрирует важность мультидисциплинарного подхода к пациенту с участием онкогематолога.

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

1. Дедов И.И. Проблема ожирения: от синдрома к заболеванию. Ожирение и метаболизм 2006;3(1):2–4. DOI: 10.14341/2071-8713-4936. [Dedov I.I. Obesity problem: from syndrome to disease. *Ozhirenie i metabolism = Obesity and Metabolism* 2006;3(1):2–4. (In Russ.)].
2. Федотова А.В. Тревожно-депрессивные расстройства в общеклинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2008;4(3):83–8. DOI: 10.20996/1819-6446-2008-4-3-83-88. [Fedotova A.V. Anxiety and depression in internal medicine. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2008;4(3):83–8. (In Russ.)].
3. Herva A., Laitinen J., Miettunen J. et al. Obesity and depression: results from the longitudinal Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Int J Obes (Lond)* 2006;30(3):520–7. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803174.
4. Baumeister H., Härter M. Mental disorders in patients with obesity in comparison with healthy probands. *Int J Obes (Lond)* 2007;31(7):1155–64. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803556.
5. Mather A.A., Cox B.J., Enns M. et al. Associations of obesity with psychiatric disorders and suicidal behaviors in a nationally representative sample. *J Psychosom Res* 2009;66(4):277–85. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2008.09.008.
6. Luppino F.S., de Wit L.M., Bouvy P.F. et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(3):220–9. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.2.
7. Blaine B. Does depression cause obesity? A meta-analysis of longitudinal studies of depression and weight control. *J Health Psychol* 2008;13(8):1190–7. DOI: 10.1177/1359105308095977.
8. John U., Meyer C., Rumpf H.J., Hapke U. Relationships of psychiatric disorders with overweight and obesity in an adult general population. *Obes Res* 2005;13(1): 101–9. DOI: 10.1038/oby.2005.13.
9. Sala A., Rossi E., Antillon F. et al. Nutritional status at diagnosis is related to clinical outcomes in children and adolescents with cancer: a perspective from Central America. *Eur J Cancer* 2012;48(2):243–52. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.06.006.
10. Sala A., Pencharz P., Barr R.D. Children, cancer, and nutrition — a dynamic triangle in review. *Cancer* 2004;100(4):677–87. DOI: 10.1002/cncr.11833.
11. Israëls T., Chirambo C., Caron H.N., Molyneux E.M. Nutritional status at admission of children with cancer in Malawi. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(5):626–8. DOI: 10.1002/pbc.21697.
12. Bayat M., Erdem E., Gül Kuzucu E. Depression, anxiety, hopelessness, and social support levels of the parents of children with cancer. *J Pediatr Oncol Nurs* 2008; 25(5): 247–53. DOI: 10.1177/1043454208321139.
13. Çavuşoğlu H. Depression in children with cancer. *J Pediatr Nurs* 2001;16(5):380–5. DOI: 10.1053/jpdn.2001.0000.
14. Grewal S., Merchant T., Reymond R. et al. Auditory late effects of childhood cancer

- therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatrics* 2010;125(4): e938–50. DOI: 10.1542/peds.2009-1597.
15. Brown R.T., Madan-Swain A., Walco G.A. et al. Cognitive and academic late effects among children previously treated for acute lymphocytic leukemia receiving chemotherapy as CNS prophylaxis. *J Pediatr Psychol* 1998;23(5):333–40. DOI: 10.1093/jpepsy/23.5.333.
 16. Turner C.D., Rey-Casserly C., Liptak C.C. et al. Late effects of therapy for pediatric brain tumor survivors. *J Child Neurol* 2009;24(11):1455–63. DOI: 10.1177/0883073809341709.
 17. Fann J.R., Thomas-Rich A.M., Katon W.J. et al. Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30(2):112–26. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2007.10.008.
 18. Cohen A., Duell T., Socie G. et al. Nutritional status and growth after bone marrow transplantation (BMT) during childhood: EBMT Late-Effects Working Party retrospective data. *Bone Marrow Transplant* 1999;23(10):1043–7. DOI: 10.1038/sj.bmt.1701769.
 19. Cetina-Pérez L., Castro-Eguiluz D., Oñate-Ocaña L.F. Nutrition in patients with cancer treated with chemo-radiotherapy to the abdominopelvic area. A consensus report. *Rev Invest Clin* 2018;70(3): 109–11. DOI: 10.24875/ric.18002521.
 20. Davanzo P., Kerwin L., Nikore V. et al. Spanish translation and reliability testing of the Child Depression Inventory. *Child Psychiatry Hum Dev* 2004;35(1):75–92. DOI: 10.1023/b:chud.0000039321.56041.cd.
 21. Zalsman G., Misgav S., Sommerfeld E. et al. Children's Depression Inventory (CDI) and the Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R): reliability of the Hebrew version. *Int J Adolesc Med Health* 2005;17(3):255–7. DOI: 10.1515/ijamh.2005.17.3.255.
 22. Ivarsson T., Svalander P., Litlere O. The Children's Depression Inventory (CDI) as measure of depression in Swedish adolescents. A normative study. *Nord J Psychiatry* 2006;60(3):220–6. DOI: 10.1080/08039480600636395.
 23. Giannakopoulos G., Kazantzi M., Dimitrakaki C. et al. Screening for children's depression symptoms in Greece: the use of the Children's Depression Inventory in a nation-wide school-based sample. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009;18(8):485–92. DOI: 10.1007/s00787-009-0005-z.
 24. Roelofs J., Braet C., Rood L. et al. Norms and screening utility of the Dutch version of the Children's Depression Inventory in clinical and nonclinical youths. *Psychol Assess* 2010;22(4):866–77. DOI: doi.org/10.1037/a0020593.
 25. Малых С.Б., Гиндина Е.Д., Кузнецова И.В., Лобаскова М.М. Диагностика поведенческих и эмоциональ-
- ных проблем у детей и подростков: стандартизация родительской формы опросника Т. Ахенбаха на российской выборке. Психолого-педагогическое сопровождение субъектов образовательного процесса. Проблемы внедрения психолого-педагогических исследований в систему образования. Ч. 2. М.: ПЕР СЭ, 2004. С. 72–82. [Malyh S.B., Gindina E.D., Kuznetsova I.V., Lobaskova M.M. Diagnosis of behavioral and emotional problems in children and adolescents: standardization of the Achenbach Questionnaire parent form in the Russian sample. Psychological and pedagogical support of the educational process subjects. Problems of introducing psychological and pedagogical research into the education system. Part 2. Moscow: PER SE, 2004. Pp. 72–82. (In Russ.)].
26. Vasin G., Lobaskova M., Gindina E. The Youth Self Report: validity of the Russian version. *SHS Web of Conferences* 2016;29:02041. DOI: 10.1051/shsconf/20162902041.
 27. Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А. и др. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. 493 с. [Rudnev S.G., Soboleva N.P., Sterlikov S.A. et al. Bioimpedance study of the body composition of the population of Russia. Moscow: RIO TSNIIOIZ, 2014. 493 p. (In Russ.)].

Вклад авторов

А.Ю. Вашура: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, сбор и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи;
 А.А. Девятерикова: написание текста рукописи, сбор и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи;
 С.С. Лукина: получение данных для анализа, сбор и систематизация данных;
 В.Н. Касаткин: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;
 А.Ф. Карелин: разработка дизайна исследования, окончательное утверждение версии статьи.

Authors' contributions

A.Yu. Vashura: study design development, article writing, data collection and analysis, review of publications on the article topic;
 A.A. Devyaterikova: article writing, data collection and analysis, review of publications on the article topic;
 S.S. Lukina: obtaining data for analysis, data collection and systematization;
 V.N. Kasatkin: study design development, article writing;
 A.F. Karelin: study design development, final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ю. Вашура / A.Yu. Vashura: <https://orcid.org/0000-0002-4296-3345>
 А.А. Девятерикова / A.A. Devyaterikova: <https://orcid.org/0000-0002-7666-1089>
 С.С. Лукина / S.S. Lukina: <https://orcid.org/0000-0002-8927-4221>
 В.Н. Касаткин / V.N. Kasatkin: <https://orcid.org/0000-0001-9120-7266>
 А.Ф. Карелин / A.F. Karelin: <https://orcid.org/0000-0002-8120-2709>

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 детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Протокол № 8э/13-17 от 27.10.2017. 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 Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 8э/13-17 dated 27.10.2017. There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

Статья поступила: 06.03.2020. **Принята к публикации:** 30.04.2020.
Article submitted: 06.03.2020. **Accepted for publication:** 30.04.2020.

Использование программного обеспечения Minor Variant Finder для выявления и количественного определения уровня аллельной нагрузки соматических мутаций при онкогематологических заболеваниях

Т.Н. Субботина^{1,2}, И.Е. Маслюкова¹, А.А. Фалеева^{1,2}, П.А. Николаева^{1,2}, А.С. Хазиева³, Е.А. Дунаева⁴, К.О. Миронов⁴, Л.Б. Полушкина⁵, И.С. Мартынкевич⁵, С.В. Верещагина², Б.В. Баранкин²

¹ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет»; Россия, 660041 Красноярск, Свободный проспект, 79;

²ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 660037 Красноярск, ул. Коломенская, 26;

³КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а;

⁴ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; Россия, 111123 Москва, ул. Новогиреевская, 3а;

⁵ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 191024 Санкт-Петербург, ул. 2-Советская, 16

Контакты: Татьяна Николаевна Субботина stn.25@mail.ru

Введение. Известно, что при использовании секвенирования по Сэнгеру для анализа соматических мутаций возникают проблемы, связанные как с количественной оценкой уровня аллельной нагрузки мутантного гена, так и с интерпретацией результатов в образцах ДНК с уровнем аллельной нагрузки менее 15–20 %. Компанией Applied Biosystems (США) было разработано новое программное обеспечение Minor Variant Finder, позволяющее определять мутации с уровнем аллельной нагрузки от 5 %.

Цель исследования — определение уровня аллельной нагрузки и выявление малопрцентных вариантов соматических мутаций в генах *ASXL1*, *JAK2* и в онкогене *BCR-ABL* с помощью программного обеспечения Minor Variant Finder у пациентов с миелопролиферативными новообразованиями.

Материалы и методы. После анализа точечных соматических мутаций в генах *ASXL1*, *JAK2* и онкогене *BCR-ABL* для 15 пациентов с миелопролиферативными новообразованиями (5 *ASXL1*-положительных, 9 *JAK2*-положительных и 1 *BCR-ABL*-положительный) была проведена оценка уровня аллельной нагрузки выявленных мутаций с помощью программного обеспечения Minor Variant Finder. Использовали биологические образцы с ранее выявленными мутациями. В частности, мутации в гене *ASXL1* и в онкогене *BCR-ABL* выявлены с помощью секвенирования по Сэнгеру, а мутации в гене *JAK2* — более чувствительными методами: пиросеквенированием и полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени.

Результаты. При использовании программного обеспечения Minor Variant Finder уровень аллельной нагрузки во всех 5 *ASXL1*-положительных образцах и *BCR-ABL*-положительном образце был определен как выше 20 %. При анализе 9 *JAK2*-положительных образцов уровень аллельной нагрузки в 2 случаях был выше 20 % и в 7 случаях ниже 20 %.

Заключение. Программное обеспечение Minor Variant Finder может быть использовано для оценки уровня аллельной нагрузки и выявления малопрцентных вариантов соматических мутаций в генах *ASXL1*, *JAK2* и *BCR-ABL*.

Ключевые слова: Minor Variant Finder, *ASXL1*, *JAK2*, *BCR-ABL*, миелопролиферативное новообразование, Ph-миелопролиферативное новообразование, хронический миелоидный лейкоз

Для цитирования: Субботина Т.Н., Маслюкова И.Е., Фалеева А.А. и др. Использование программного обеспечения Minor Variant Finder для выявления и количественного определения уровня аллельной нагрузки соматических мутаций при онкогематологических заболеваниях. Онкогематология 2020;15(2):85–91.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-85-91



Using the Minor Variant Finder software to identify and quantify the allelic burden level of somatic mutations in oncohematologic diseases

T.N. Subbotina^{1,2}, I.E. Maslyukova¹, A.A. Faleeva^{1,2}, P.A. Nikolaeva^{1,2}, A.S. Khazieva³, E.A. Dunaeva⁴, K.O. Mironov⁴, L.B. Polushkina⁵, I.S. Martynkevich⁵, S.V. Vereshchagina², B.V. Barankin²

¹Siberian Federal University; 79 Svobodnyy Prospekt, Krasnoyarsk 660041, Russia;

²Federal Siberian Research and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 26 Kolomenskaya St., Krasnoyarsk 660037, Russia;

³Regional Clinical Hospital; 3a Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

⁴Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; 3a Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia;

⁵Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
162-Sovetskaya St., Saint Petersburg 191024, Russia

Background. There are problems related to both quantitative assessment of an allele burden level of a mutant gene and interpretation of results in DNA samples with the burden level of the mutant allele less than 15–20 %, when using Sanger sequencing for analyzing somatic mutations. Applied Biosystems (USA) has developed new software Minor Variant Finder, which allows determining mutations with the allele burden level from 5 %.

The objective: to determine the allele burden level and identification of minor variants of somatic mutations in the *ASXL1*, *JAK2* genes and *BCR-ABL* oncogene using Minor Variant Finder software in patients with myeloproliferative neoplasms.

Materials and methods. The level of mutant allele burden for 15 patients with myeloproliferative neoplasms was determined by the identified mutations using the Minor Variant Finder software, after analysis of point somatic mutations in the *ASXL1*, *JAK2* genes and *BCR-ABL* oncogene by Sanger sequencing.

Results. The allele burden level in all 5 *ASXL1*-positive samples and *BCR-ABL*-positive sample was determined as higher than 20 % using the Minor Variant Finder software. The allele burden level in 2 cases was higher than 20 % and in 7 cases lower than 20 %, when we analyzed 9 *JAK2*-positive samples.

Conclusion. Minor Variant Finder software can be used to estimate the allele burden level and to identify minor variants of somatic mutations in the *ASXL1*, *JAK2* and *BCR-ABL* genes.

Key words: Minor Variant Finder, *ASXL1*, *JAK2*, *BCR-ABL*, myeloproliferative neoplasm, Ph-myeloproliferative neoplasm, chronic myeloid leukemia

For citation: Subbotina T.N., Maslyukova I.E., Faleeva A.A. et al. Using the Minor Variant Finder software to identify and quantify the allelic burden level of somatic mutations in oncohematologic diseases. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(2):85–91. (In Russ.).

Введение

Соматические мутации в опухолевых клетках играют ключевую роль в патогенезе миелопролиферативных новообразований (МПН), могут служить диагностическими и прогностическими маркерами, а также определять чувствительность к противоопухолевым препаратам.

Зачастую молекулярно-генетическим маркером какого-либо заболевания является соматическая мутация по типу однонуклеотидной замены, например мутация V617F в гене *JAK2* при хронических Ph-миелопролиферативных новообразованиях (Ph-МПН) [1]. В то же время бывают случаи, когда формирование фенотипа заболевания ассоциировано не с одной мутацией, а с целым рядом разных соматических мутаций, локализованных на каком-либо определенном участке ДНК. Примером могут быть диагностические соматические мутации в экзоне 12 гена *JAK2* (более 40 мутаций), обуславливающие развитие истинной полицитемии, а также мутации в экзоне 13 гена *ASXL1* (более 100 мутаций), ассоциирующиеся с неблагоприятным прогнозом при Ph-МПН и других миелоидных заболеваниях. В обоих приведенных примерах спектр мутаций, ассоциированных с заболеванием, разнообразен. Это могут быть точечные мутации, делеции и вставки небольших участков ДНК, а также их сочетания. Кроме этого, соматические мутации могут обуславливать резистентность к определенному типу лечения. Например, основными причинами резистентности у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) являются точечные соматические мутации в киназном домене (KD) химерного онкогена *BCR-ABL*, которые могут изменять структуру KD и ухудшать связывание с препаратом [2]. Перечень таких мутаций очень раз-

нообразен, и они могут встречаться на протяженном участке *ABL* в составе онкогена *BCR-ABL*. Все это обуславливает необходимость использования такого метода генетического анализа, как секвенирование.

Известно, что при использовании секвенирования по Сэнгеру для анализа соматических мутаций существуют проблемы, связанные как с количественной оценкой уровня аллельной нагрузки мутантного гена (что важно при онкогематологических патологиях), так и с интерпретацией результатов в образцах ДНК с уровнем аллельной нагрузки мутантного гена менее 15–20 % [3]. В то же время достаточно часто, в том числе при онкогематологических заболеваниях, соматические мутации (драйверные, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом течения заболевания, или мутации резистентности) присутствуют в небольшом количестве исследуемых аллелей. Это диктует необходимость использования для анализа соматических мутаций более чувствительных молекулярно-генетических методов или дополнительного программного обеспечения (ПО).

Новое ПО Minor Variant Finder (MVF) для генетических анализаторов фирмы Applied Biosystems (США) предлагается как удобное в использовании ПО для поиска малопроцентных вариантов соматических мутаций, а также подходящее для оценки уровня аллельной нагрузки соматических мутаций [4]. Разработчики заявляют, что ПО способно обнаружить мутацию при уровне аллельной нагрузки от 5 %. По изученным данным литературы, ПО MVF ранее не использовалось для исследования уровня аллельной нагрузки соматических мутаций при онкогематологических заболеваниях. В то же время такое ПО применяли в ряде работ: в исследовании геномного импринтинга [5]; для уточнения

соматического мозаицизма, связанного с одной из мутаций в гене *FGFR3* [6]; при установлении корреляции полиморфизмов в гене *PDLIM4* с остеопоротическим переломом [7]; в определении онкомаркеров при меланоме [8]. Также чувствительность ПО подтверждалась при скрининге ДНК из солидных опухолей на ряд соматических мутаций [9].

Драйверная мутация V617F в гене *JAK2* встречается в большинстве случаев Ph-МПН. Так, у больных истинной полицитемией мутация V617F выявляется в 96 % случаев, при эссенциальной тромбоцитемии – в 55 %, при миелофиброзе – примерно в 45–68 % [10]. Также в последние годы в ряде исследований показано неблагоприятное прогностическое значение соматических мутаций в гене *ASXL1* при МПН [11]. Выявлено, что мутации этого гена встречаются примерно у 23 % пациентов с миелофиброзом, определяя высокий риск прогрессирования заболевания [12]. Согласно базе данных COSMIC [13] в последовательности экзона 13 гена *ASXL1* описано более 100 соматических мутаций, часть которых относится к точечным мутациям, имеющим неблагоприятное прогностическое значение для пациентов с МПН. Около 40 % пациентов с ХМЛ, принимающих препарат 1-й линии ингибиторов тирозинкиназной активности, и 50 % пациентов, принимающих препараты 2-й и последующей линий ингибиторов тирозинкиназной активности, являются резистентными к лечению. Список аминокислотных замен в *BCR-ABL*, обнаруженных у этих пациентов, постоянно пополняется и включает более 90 различных мутаций, встречающихся с различной частотой [14].

Цель исследования – выявление редких вариантов и определение уровня аллельной нагрузки соматических мутаций в генах *ASXL1*, *JAK2* и *BCR-ABL* с помощью ПО MVF у пациентов с диагнозом МПН.

Материалы и методы

В исследование были включены образцы ДНК 15 пациентов с диагнозом МПН и ранее выявленными соматическими мутациями. В частности, 5 образцов ДНК с мутациями в экзоне 13 гена *ASXL1* от пациентов с диагнозом миелофиброз, 9 образцов с мутацией V617F в гене *JAK2* от пациентов с различными фенотипическими вариантами Ph-МПН и 1 *BCR-ABL*-положительный образец от пациента с ХМЛ. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов цельной крови: для 11 из 14 пациентов методом адсорбции на силикатной мембране (GeneJET, Thermo Fisher Scientific, США); для 3 образцов ДНК с мутацией в гене *ASXL1* использовали фенол-хлороформный метод. РНК пациента с ХМЛ выделяли из лейкоцитов цельной крови с использованием набора реагентов Рибо-преп (ИнтерЛабСервис, Россия). Реакцию обратной транскрипции с образованием комплементарной ДНК проводили с помощью набора ОТ-М–MuLV-RH (БИОЛАБМИКС, Россия).

Мутации в гене *ASXL1* и в онкогене *BCR-ABL* выявлены с помощью секвенирования по Сэнгеру. Му-

тации в гене *JAK2*, а также уровень аллельной нагрузки данной мутации определены более чувствительными методами: пиросеквенированием и полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в режиме реального времени [15]. Уровень аллельной нагрузки находился в диапазоне ~5–40 %. Здесь можно отметить, что в отличие от секвенирования по Сэнгеру, которое не позволяет определять уровень аллельной нагрузки автоматически и требует для этого применения специализированного ПО (например, MVF), использование технологии пиросеквенирования с применением систем генетического анализа серии PyroMark (Qiagen, Германия) позволяет автоматически определять уровень аллельной нагрузки с помощью базовых версий ПО [16].

Участки экзона 13 гена *ASXL1* амплифицировали с использованием 2 пар праймеров (табл. 1). Для амплификации участка гена *JAK2* использовали праймеры, заимствованные из статьи [17]. Амплификацию химерного транскрипта *BCR-ABL* (p210) с последующей вложенной ПЦР для амплификации KD химерного транскрипта *BCR-ABL* проводили с использованием праймеров, заимствованных из статьи [2]. ПЦР выполняли на приборе CFX-96 (Bio-Rad, США).

Таблица 1. Праймеры для амплификации участков генов *ASXL1*, *JAK2* и онкогена *BCR-ABL*

Table 1. Primers for polymerase chain reaction amplification *ASXL1*, *JAK2* genes and *BCR-ABL* oncogene

Праймер Primer	Последовательность (5'–3') Sequence (5'–3')	Размер фрагмента Fragment size
<i>ASXL1.1</i> прямой <i>ASXL1.1</i> forward	ACAGTCCCTAG- GTCAGATCACC	798 bp
<i>ASXL1.1</i> обратный <i>ASXL1.1</i> reverse	TCCCACTAGAGA- CGGAATGG	
<i>ASXL1.2</i> прямой <i>ASXL1.2</i> forward	CGGATGTTAGAA- CTGAATGTGAGT	803 bp
<i>ASXL1.2</i> обратный <i>ASXL1.2</i> reverse	CATGTCACCATT- CACCTTGG	
<i>JAK2</i> прямой <i>JAK2</i> forward	CAAAGCACATTG- TATCCTCA	377 bp
<i>JAK2</i> обратный <i>JAK2</i> reverse	AGTCCTACAGTG- TTTTTCAGT	
<i>BCR-ABL</i> прямой <i>BCR-ABL</i> forward	TGACCAACTCGTG- TGTGAAACTC	1687/ 1612 bp
<i>BCR-ABL</i> обратный <i>BCR-ABL</i> reverse	TCCACTTCGTCTG- AGATACTGGATT	
<i>ABL1</i> прямой <i>ABL1</i> forward	CGCAACAAG- CCCCTGTCT	713 bp
<i>ABL1</i> обратный <i>ABL1</i> reverse	TCCGACTTGATG- GAGAACTTGTT	

Для анализа продуктов амплификации проводили электрофорез в 2 % агарозном геле с последующей визуализацией с использованием системы гель-документирования Gel Doc (Bio-Rad, США). Продукт ПЦР очищали с применением реагента ExoSAP-IT (Applied Biosystems, США). Секвенирующую ПЦР с прямого и обратного праймеров и очистку полученного продукта проводили с помощью BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit и BigDye XTerminator™ Purification Kit (Applied Biosystems, США) соответственно. Продукт секвенирования анализировали с помощью прибора Генетический анализатор 3500 (Applied Biosystems, США). Уровень аллельной нагрузки мутаций в исследуемых генах определяли с использованием ПО MVF (Applied Biosystems, США). В качестве контроля была взята ДНК пациентов без мутаций в вышеуказанных генах.

Результаты

При анализе мутаций в гене *ASXL1* ПО MVF позволило выявить и рассчитать уровень аллельной нагрузки с прямого и обратного праймеров для всех отобранных 5 пациентов (табл. 2).

Таблица 2. Уровень аллельной нагрузки мутаций в гене *ASXL1*, определенный с помощью программного обеспечения *Minor Variant Finder* после секвенирования по Сэнгеру для 5 пациентов с миелофиброзом
Table 2. The allele burden level in *ASXL1* gene after Sanger sequencing determined by *Minor Variant Finder* software in 5 myelofibrosis patients

№ пациента Patient No.	Мутация в гене <i>ASXL1</i> Mutation in the <i>ASXL1</i> gene	Уровень аллельной нагрузки при секвенировании, % The allele burden level sequencing, %	
		с прямого праймера in forward direction	с обратного праймера in reverse direction
1	c.2077C>T; p.R693*	21,6	32,6
2	c.1815C>A; p.C605*	56,0	38,4
3	c.2122C>T; p.Q708*	46,9	37,2
4	c.2113G>T; p.E705*	32,3	33,1
5	c.2077C>T; p.R693*	35,0	42,3

Примеры визуализации результатов использования ПО MVF для пациентов № 4 и 5 с мутациями в гене *ASXL1* приведены на рис. 1.

При анализе мутации V617F в гене *JAK2* ПО MVF выявило данную однонуклеотидную замену во всех 9 анализируемых образцах (табл. 3).

Примеры результатов использования ПО MVF для пациентов № 1 и 4 с мутацией V617F в гене *JAK2* приведены на рис. 2.

При анализе мутаций резистентности в KD химерного онкогена *BCR-ABL* ПО MVF позволило выявить мутацию c.898C>T (Q300*) и рассчитать уровень

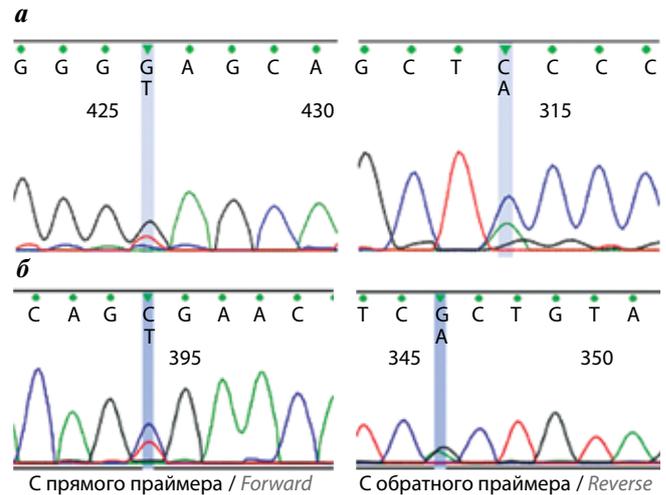


Рис. 1. Секвенограммы, отражающие уровень аллельной нагрузки, обнаруженный с помощью программного обеспечения *Minor Variant Finder* у пациентов с *ASXL1*-мутациями: а – пациент № 4 с мутацией c.2113G>T; p.E705*; б – пациент № 5 с мутацией c.2077C>T; p.R693*
Fig. 1. The allele burden level detected by *Minor Variant Finder* software in patient No. 4 with c.2113G>T; p.E705* *ASXL1* mutation (a) and patient No. 5 with c.2077C>T; p.R693* *ASXL1* mutation (b)

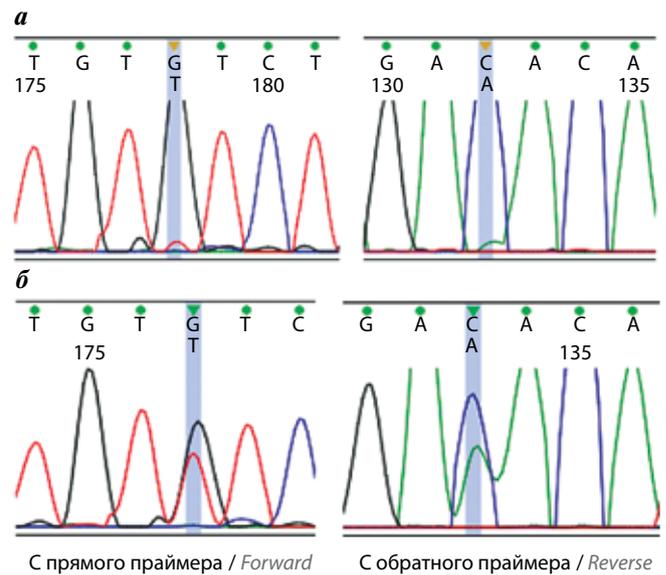


Рис. 2. Секвенограммы, отражающие уровень аллельной нагрузки, обнаруженный с помощью программного обеспечения *Minor Variant Finder* у пациентов № 1 (а) и № 4 (б) с мутацией V617F в гене *JAK2*
Fig. 2. The allele burden level detected by *Minor Variant Finder* software in patient No. 1 (a) and No. 4 (b) with V617F

аллельной нагрузки с прямого и обратного праймеров, который составил 30,3 и 29,7 % соответственно. Визуализация результата использования ПО MVF для этого пациента приведена на рис. 3.

Представленные секвенограммы были сгенерированы ПО MVF на основе данных секвенирования тестовых и контрольных образцов.

Обсуждение

Программное обеспечение MVF имеет существенное ограничение и может быть использовано для поиска

Таблица 3. Уровень аллельной нагрузки мутации V617F в гене JAK2, определенный с помощью программного обеспечения Minor Variant Finder после секвенирования по Сэнгеру, а также методами пиросеквенирования и полимеразной цепной реакции в реальном времени для 9 пациентов с Ph-миелопролиферативными новообразованиями

Table 3. The allele burden level of V617F mutation in JAK2 gene determined by Minor Variant Finder software Sanger sequencing, pyrosequencing technique, and real-time polymerase chain reaction in 11 Ph-myeloproliferative neoplasms patients

№ пациента Patient No.	Уровень аллельной нагрузки, % The allele burden level, %			
	Секвенирование по Сэнгеру Sanger sequencing		Пиросеквенирование Pyrosequencing	Полимеразная цепная реакция в реальном времени Real-time polymerase chain reaction
	с прямого праймера in forward direction	с обратного праймера in reverse direction		
1	5,1	4,7	7,0	5,2
2	15,9	20,5	22,0	27,8
3	14,1	17,7	20,0	20,4
4	41,2	37,8	40,0	35,2
5	12,0	12,8	20,0	15,0
6	13,9	16,2	17,0	20,9
7	26,4	27,9	25,0	27,6
8	6,0	7,4	7,0	2,9
9	17,2	8,9	3,0	19,8

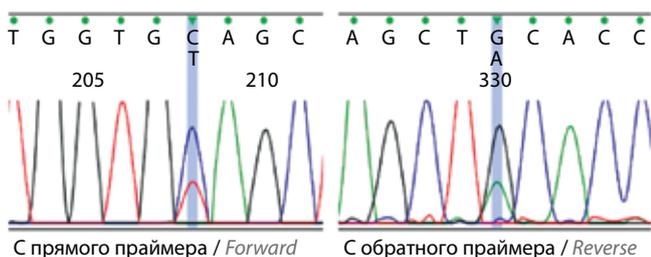


Рис. 3. Секвенограммы, отражающие уровень аллельной нагрузки, обнаруженный с помощью программного обеспечения Minor Variant Finder у пациента с мутацией с.898C>T (Q300*) в киназном домене онкогена BCR-ABL

Fig. 3. The allele burden level detected by Minor Variant Finder software in patient with с.898C>T (Q300*) in kinase domain of BCR-ABL oncogene

редких вариантов соматических мутаций и определения уровня аллельной нагрузки только в случае присутствия в анализируемом образце однонуклеотидных замен и не может быть применено при анализе инсерций и делеций. Указанное ограничение влияет на выбор генетических локусов, для которых возможно использование ПО MVF. В частности, из всего разнообразия диагностических, прогностических и определяющих чувствительность к противоопухолевым препаратам соматических мутаций, ассоциированных с МПН, для выполнения данной работы нами были выбраны лишь некоторые мутации, а именно те, которые связаны с заменой одного нуклеотида на другой.

При анализе мутаций в гене ASXL1 с помощью ПО MVF уровень аллельной нагрузки для всех 5 образцов был определен как выше 20 %. Данные мутации

были бы выявлены при секвенировании по Сэнгеру и без использования дополнительного ПО, но уровень аллельной нагрузки определить было бы возможно лишь приблизительно. Также можно отметить, что для пациентов № 1, 2 и 3 различия в уровне аллельной нагрузки при определении с прямого и обратного праймеров имели более выраженные отличия, чем для пациентов № 4 и 5.

При анализе амплифицированного участка экзона 14 гена JAK2 с помощью ПО MVF в 9 образцах ДНК с ранее выявленной другими методами мутацией V617F во всех 9 образцах применение ПО позволило обнаружить данную мутацию. При этом 2 из них имели уровень аллельной нагрузки выше 20 % (выше предела обнаружения секвенирования по Сэнгеру), т. е. в этих 2 случаях мутация была бы выявлена при секвенировании по Сэнгеру и без использования дополнительного ПО, но уровень аллельной нагрузки определить было бы возможно лишь приблизительно. Остальные 7 образцов имели нагрузку менее 20 % и соответственно при анализе данных результатов секвенирования по Сэнгеру без применения ПО MVF нельзя было бы быть уверенным в наличии мутации.

При анализе мутаций в KD химерного онкогена BCR-ABL с помощью ПО MVF уровень аллельной нагрузки для образца был определен как выше 20 %. Поскольку все мутации онкогена BCR-ABL, обуславливающие лекарственную резистентность у пациентов с ХМЛ, точечные, их перечень очень разнообразен, уровень аллельной нагрузки может меняться и даже

клоны с одной мутацией резистентности могут меняться на клоны с другой мутацией, то секвенирование по Сэнгеру с дальнейшим использованием ПО MVF является очень удобным подходом при исследовании резистентности у пациентов с ХМЛ.

В целом можно отметить, что использование ПО MVF позволяет увеличить выявляемость соматических мутаций при их детекции с помощью секвенирования по Сэнгеру, поскольку в случае присутствия в образце ДНК менее 20 % мутантного аллеля и при анализе результатов секвенирования по Сэнгеру без применения данного ПО нельзя быть уверенным в наличии мутации. В то же время возможность оценки с помощью ПО MVF уровня аллельной нагрузки в не-

которых случаях очень важна, особенно при диагностике, прогнозировании и лечении онкогематологических заболеваний.

Заключение

Программное обеспечение MVF может быть использовано для выявления малоцентных вариантов и оценки уровня аллельной нагрузки соматических мутаций в генах *ASXL1*, *JAK2* и онкогене *BCR-ABL*, однако при планировании использования данного ПО необходимо учитывать, что оно может применяться только в случае анализа одонуклеотидных замен и не может быть использовано в случае мутаций по типу инсерций или делеций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Vannucchi A.M., Guglielmelli P. Molecular pathophysiology of Philadelphia – negative myeloproliferative disorders: beyond JAK2 and MPL mutations. *Haematologica* 2008;93(7):972–6. DOI: 10.3324/haematol.13266.
- Иконникова А.Ю., Яценко Ю.Е., Кременецкая О.С. и др. Определение мутаций гена *BCR-ABL* при хроническом миелолейкозе с использованием биочипа. *Молекулярная биология* 2016;50(3):412–6. DOI: 10.7868/S0026898416020087. [Ikonnikova A.Yu., Yatsenko Yu.E., Kremenetskaya O.S. et al. Detection of *BCR-ABL* gene mutations in chronic myeloid leukemia using biochips. *Молекулярная биология* = *Molecular Biology* 2016;50(3):412–6. (In Russ.)].
- Ogino S., Kawasaki T., Brahmandam M. et al. Sensitive sequencing method for KRAS mutation detection by pyrosequencing. *J Mol Diagn* 2005;7(3):413–21. DOI: 10.1016/S1525-1578(10)60571-5.
- Schreiber E.H., Leong H., Schneider S.J. Minor Variant Finder: New software for detecting somatic mutations at low level in Sanger sequencing traces. *Am Assoc Cancer Res* 2016;76(14):5269. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2016-5269.
- Zhuo Z., Lamont S.J., Abasht B. RNA-Seq Analyses identify frequent allele specific expression and no evidence of genomic imprinting in specific embryonic tissues of chicken. *Sci Rep* 2017;7(1):11944. DOI: 10.1038/s41598-017-12179-9.
- Bessis D., Plaisancie J., Gaston V., Bieth E. Fibroblast growth factor receptor 3 epidermal naevus syndrome with urothelial mosaicism for the activating p.Ser249Cys FGFR3 mutation. *Acta Derm Venereol* 2017;97(3):402–3. DOI: 10.2340/00015555-2554.
- Chen J., Hong Z., Zhao C. et al. Associations between polymorphisms of the *PDLIM4* gene and susceptibility to osteoporotic fracture in an elderly population of Han Chinese. *Biosci Rep* 2019;39(1):20181505. DOI: 10.1042/BSR20181505.
- Beretti F., Bertoni L., Farnetani F. et al. Melanoma types by *in vivo* reflectance confocal microscopy correlated with protein and molecular genetic alterations: a pilot study. *Exp Dermatol* 2019;28(3):254–60. DOI: 10.1111/exd.13877.
- Jackson S., Gerstner A., Varma K. A capillary electrophoresis-sequencing based screening solution for identifying and quantifying hotspot mutations in solid tumors. *Eur J Cancer* 2016;61(1):156–7. DOI: 10.1016/S0959-8049(16)61553-8.
- Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миело-пролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). *Гематология и трансфузиология* 2018;63(3):275–315. DOI: 10.25837/HAT.2019.51.88.001. [Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Subortseva I.N. et al. National clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis). *Gematologiya i transfuziologiya* = *Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2018;63(3):275–315. (In Russ.)].
- Vannucchi A.M., Lasho T.L., Guglielmelli P. et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia* 2013;27(9):1861–9. DOI: 10.1038/leu.2013.119.
- Sorigué M., Ribera J.M., García O. et al. Highly variable mutational profile of ASXL1 in myelofibrosis. *Eur J Haematol* 2016;97(4):331–6. DOI: 10.1111/ejh.12731.
- Catalogue of somatic mutations in cancer. Available by <http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>.
- Soverini S., Abruzzese E., Bocchia M. et al. Next-generation sequencing for BCR-ABL₁ kinase domain mutation testing in patients with chronic myeloid leukemia: a position paper. *J Hematol Oncol* 2019;12(1):131. DOI: 10.1186/s13045-019-0815-5.
- Larsen T.S., Christensen J.H., Hasselbalch H.C. et al. The JAK2 V617F mutation involves B- and T-lymphocyte lineages in a subgroup of patients with Philadelphia-chromosome negative chronic myeloproliferative disorders. *Br J Haematol* 2007;136(5):745–51. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06497.x.
- Дунаева Е.А., Миронов К.О., Дрибноходова О.П. и др. Количественное определение мутации V617F в гене *JAK2* методом пиросеквенирования. *Клиническая лабораторная диагностика* 2014;59(11):60–3. [Dunaeva E.A., Mironov K.O., Dribnokhodova O.P. et al. The quantitative testing of V617F mutation in gene *JAK2* using pyrosequencing technique. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* = *Clinical Laboratory Diagnostics* 2014;59(11):60–3. (In Russ.)].
- Wu Z., Zhang Y., Zhang X. et al. A multiplex snapback primer system for the enrichment and detection of *JAK2* V617F and MPL W515L/K mutations in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Biomed Res Int* 2014;2014:458457. DOI: 10.1155/2014/458457.

Вклад авторов

Т.Н. Субботина, С.В. Верещагина, Б.В. Баранкин: разработка дизайна исследования, научное редактирование, утверждение статьи; И.Е. Маслюкова, А.А. Фалеева, П.А. Николаева: получение данных, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание части текста рукописи; А.С. Хазиева, И.С. Мартынкевич: предоставление материалов для исследования, анализ полученных данных, научное редактирование, утверждение статьи; Е.А. Дунаева, К.О. Миронов, Л.Б. Полушкина: получение данных, анализ полученных данных.

Authors' contributions

T.N. Subbotina, S.V. Vereshchagina, B.V. Barankin: developing the research design, article editing, article approval; I.E. Maslyukova, A.A. Faleeva, P.A. Nikolaeva: obtaining data, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, writing part of the text; A.S. Khazieva, I.S. Martynkevich: providing materials for research, analysis of the obtained data, article editing, article approval; E.A. Dunaeva, K.O. Mironov, L.B. Polushkina: obtaining data, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Н. Субботина / T.N. Subbotina: <https://orcid.org/0000-0001-7790-5033>
И.Е. Маслюкова / I.E. Maslyukova: <https://orcid.org/0000-0003-1323-2612>
А.А. Фалеева / A.A. Faleeva: <https://orcid.org/0000-0001-7618-5177>
П.А. Николаева / P.A. Nikolaeva: <https://orcid.org/0000-0002-3863-8347>
А.С. Хазиева / A.S. Khazieva: <https://orcid.org/0000-0001-7525-6981>
Е.А. Дунаева / E.A. Dunaeva: <https://orcid.org/0000-0002-4477-8506>
К.О. Миронов / K.O. Mironov: <https://orcid.org/0000-0001-8207-9215>

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 локальным комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России». Протокол № 10 от 01.02.2017.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Federal State Budgetary Institution "Federal Siberian Scientific Clinical Center of Federal Medico-Biological Agency of Russia". Protocol No 10 dated 01.02.2017.

Современные возможности терапии инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, у больных с опухолями системы крови

Г.А. Клясова

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

Контакты: Галина Александровна Клясова klyasova.g@blood.ru

Инфекции являются частыми осложнениями у больных с опухолями системы крови, особенно в период нейтропении. В последнее время в этиологии инфекционных осложнений наблюдается увеличение количества полирезистентных грамотрицательных возбудителей, включая карбапенеморезистентные энтеробактерии, возможность терапии которых ограничена. В обзоре представлены варианты лечения инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, включающие как применение противомикробных препаратов резерва, таких как полимиксин, карбапенемы, тигециклин, так и нового антибиотика цефтазидим-авибактама, в состав которого входит новый ингибитор β-лактамаз с уникальными свойствами.

Ключевые слова: карбапенеморезистентные энтеробактерии, опухоль системы крови, карбапенемазы, фебрильная нейтропения, цефтазидим-авибактам

Для цитирования: Клясова Г.А. Современные возможности терапии инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, у больных с опухолями системы крови. Онкогематология 2020;15(2):92–107.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-92-107



Current treatment options for infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in patients with hematological malignancies

G.A. Klyasova

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

Infections are a common complication in patients with hematological malignancies, especially during neutropenia. Recently, an increase in multidrug-resistant gram-negative pathogens has been observed in the etiology of infectious complications, including carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. However, therapeutic options for treatment of these infections are limited. The review represents treatment options for infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, including the use of reserve drugs such as polymyxin, carbapenems, tigecycline, as well as a new antibiotic — ceftazidime-avibactam, which contains a new β-lactamase inhibitor with unique properties.

Key words: carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, haematological malignancy, carbapenemase, febrile neutropenia, ceftazidime-avibactam

For citation: Klyasova G.A. Current treatment options for infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in patients with hematological malignancies. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(2):92–107. (In Russ.).

Введение

Инфекциям принадлежит весомая доля среди осложнений, возникающих во время реализации современных программ противоопухолевой терапии [1]. Зарегистрированная несколько лет назад тенденция к увеличению количества грамотрицательных бактерий среди возбудителей тяжелых инфекций сохраняется, и наряду с этим возрастает число бактерий с множественной устойчивостью к противомикробным препаратам [2–4]. Актуальным сегодня является регистрация инфекционных осложнений, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями. Это касается многопрофильных стационаров, особенно отделений гематологии.

Так, в многопрофильном стационаре Италии на 1200оек частота детекции *Klebsiella pneumoniae*, устойчивых к карбапенемам, возросла с 4,2 % (2007–2009 гг.) до 51,6 % (2010–2012 гг.) при инфекциях кровотока [5]. Причем в многопрофильном стационаре 16–24 % всех случаев бактериемий, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, были зарегистрированы у больных с опухолями системы крови [6]. В гематологии по результатам разных исследований карбапенемоустойчивые энтеробактерии составляют 5–18 % среди грамотрицательных возбудителей инфекций кровотока [6]. По результатам ретроспективного исследования в 52 центрах Италии (2010–2013 гг.) детекция продукции

карбапенемаз среди энтеробактерий – возбудителей инфекций у реципиентов трансплантата гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – отмечалась более чем в половине центров (53,4 %), а частота их у реципиентов аллогенных ТГСК составила 2 % (от 0,4 % в 2010 г. до 2,9 % в 2013 г.), у реципиентов аутологичных ТГСК – 0,4 % (от 0,1 % в 2010 г. до 0,7 % в 2013 г.) [7]. Доля карбапенемоустойчивых штаммов среди *K. pneumoniae* достигла 57,9 %, а в последние годы составила 75,9 % [8]. В России по результатам многоцентрового исследования возбудителей инфекций кровотока у больных с гематологическими заболеваниями было отмечено статистически значимое увеличение частоты детекции *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз с 2 % (4 из 202 штаммов) до 27,1 % (79 из 292; $p < 0,001$) при сравнении данных 2003–2010 и 2011–2018 гг. [9].

Энтеробактерии с продукцией карбапенемаз проявляют устойчивость не только к карбапенемам, но и к другим противомикробным препаратам, включая полимиксины, аминогликозиды. Резистентность среди микроорганизмов семейства Enterobacterales ($n = 60$) с продукцией карбапенемаз, выделенных из гемокультуры больных с опухолями системы крови (2003–2017 гг.), составила к имипенему 40 %, к меропенему – 68,3 %, к колистину – 38 %, к амикацину – 46,7 % [4]. В многоцентровом интерконтинентальном исследовании среди *K. pneumoniae*, выделенных из гемокультуры реципиентов ТГСК, устойчивыми к меропенему или имипенему были 25 % штаммов, к колистину – 6,5 % [10].

Резистентность энтеробактерий к карбапенемам в подавляющем числе случаев обусловлена продукцией карбапенемаз, распространение которых происходит активно во всем мире. Карбапенемазы принадлежат к 3 основным группам и включают ферменты КРС (*K. pneumoniae* carbapenemase), принадлежащие к классу А; металло- β -лактамазы (МБЛ) класса В (NDM, VIM, IMP); а также ОХА-ферменты, относящиеся к классу D, которые у энтеробактерий представлены группой ОХА-48 [11]. Основная доля карбапенемазопродуцирующих энтеробактерий (до 90 %) представлена *K. pneumoniae*. Наиболее распространенными у энтеробактерий в странах Европы и США являются карбапенемазы группы КРС, в России – ОХА-48, однако в некоторых регионах России определяется немалый процент обнаружения NDM, а в части случаев может быть сочетание ферментов разных групп [4, 12]. У подавляющего числа карбапенемазопродуцирующих энтеробактерий (90 %) одновременно детектируют продукцию β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС), что, безусловно, оказывает влияние на выбор противомикробных препаратов для лечения.

Возможности терапии инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, весьма ограничены, и до введения в клиническую практику цефтазидима-авибактама для лечения этих инфекций использовали такие препараты, как полимиксин, ме-

ропенем, тигециклин, фосфомицин, аминогликозиды, чувствительность к которым характеризуется невысокими параметрами и является гетерогенной в зависимости от детектируемого типа карбапенемаз.

Также необходимо отметить, что в публикациях по лечению инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, как правило, проанализирована эффективность применения антибиотиков в многопрофильном стационаре, а не у отдельных категорий больных, но в то же время больные с опухолями системы крови были включены практически во все работы. Исследования в основном касались инфекций, вызванных продуцентами группы КРС среди энтеробактерий. Летальность при инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными бактериями, была высокой и варьировала от 18 до 72 % [13].

Сочетание противомикробных препаратов и монотерапия

Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований по использованию одного антибиотика или сочетаний в лечении этих инфекций, можно отметить, что летальность была выше в случаях монотерапии в сравнении с комбинированной, особенно при тяжелых инфекциях [14]. На частоту летальных исходов оказывали влияние не только число противомикробных препаратов, использованных в лечении, но также и локализация инфекционного процесса, тяжесть состояния и профиль больных, длительность проведения неадекватной терапии. Так, летальность среди больных с пневмонией была выше и составила 61,4 % против 27,3 % у больных с инфекциями мочевыводящих путей [15]. Монотерапия чаще была применена в лечении инфекций мочевыводящих путей (до 96 %), а сочетание антибиотиков – в лечении инфекций больных отделения реанимации и при выделении бактерий с пограничными или субоптимальными показателями чувствительности к тигециклину и колистину. Негативными предикторами в лечении были неадекватное инициальное назначение антибиотиков, септический шок, высокий балл по шкалам APACHE II и APACHE III, фатальное основное заболевание, возраст. Не выявлено значимых различий по результатам применения таких сочетаний, как полимиксин и карбапенем, или полимиксин и тигециклин, или полимиксин и аминогликозид [14]. В многоцентровом исследовании M. Tumbarello и соавт. для лечения инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, лечение одним препаратом получали 307 больных (121 – колистин, 116 – тигециклин, 70 – гентамицин), сочетанием – 354 (сочетания от 2 и более антибиотиков, все сочетания включали меропенем) [16]. Летальность была достоверно ниже при комбинированной терапии среди пациентов с инфекциями кровотока (отношение шансов (ОШ) 0,45; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,29–0,68), пневмонией (ОШ 0,35; 95 % ДИ 0,11–0,99), высоким

баллом по шкале APACHE II (ОШ 0,55; 95 % ДИ 0,37–0,80), септическим шоком (ОШ 0,18; 95 % ДИ 0,05–0,53), при выделении возбудителей с минимальной подавляющей концентрацией (МПК) меропенема ≤ 8 мкг/мл (ОШ 0,57; 95 % ДИ 0,32–1,03).

Результаты крупного ретроспективного многоцентрового исследования INCREMENT, включившего 437 больных из 26 стационаров 10 стран с инфекцией кровотока, вызванной карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями, продемонстрировали преимущества комбинированной терапии для пациентов с высоким риском летального исхода по анализируемой шкале, а именно такой инфекционный процесс преобладает у иммунокомпрометированных больных [17]. При комбинированной терапии по сравнению с монотерапией частота летальных исходов была ниже среди больных, имевших высокий суммарный балл вероятности летального исхода, и составила 48 % против 62 % среди больных с низким баллом вероятности летального исхода (24 % против 20 % соответственно).

В обзоре М. Акова и соавт., суммирующем результаты 9 публикаций и 234 больных, большинство из которых имели инфекцию кровотока, было выявлено статистически значимое преимущество в частоте излечений сочетанием антибиотиков перед монотерапией [18]. Среди использованных комбинаций были выявлены преимущества карбапенемсодержащих режимов перед другими, не содержащими карбапенем. В другом обзоре, включившем 34 публикации и 301 больного преимущественно с инфекцией кровотока и пневмонией, также был зафиксирован меньший процент неудач среди пациентов при лечении комбинацией антибиотиков с карбапенемом [13]. Исследование G.L. Daikos и соавт. включало 205 больных с инфекциями кровотока, вызванными карбапенемазопродуцирующими *K. pneumoniae*, из них у 163 пациентов были детектированы карбапенемазы групп KPC или KPC + VIM и у 42 – группы VIM [19]. Лечение сочетанием антибиотиков было применено у 103 больных, одним препаратом – у 72. Летальность оказалась достоверно выше при лечении одним антибиотиком против сочетания (44,4 % против 27,2 %; $p = 0,018$).

При нетяжелых инфекциях лечение сочетанием антибиотиков не имело преимуществ перед монотерапией. К таким проявлениям инфекционного процесса у иммунокомпрометированных больных могут быть отнесены инфекции мочевыводящих путей, а также инфекции кожи и мягких тканей.

Карбапенемы

Следует отметить, что, несмотря на детекцию карбапенемаз у энтеробактерий, назначение антипсевдомонадных карбапенемов допустимо у определенной части больных как по причине ограниченных лечебных возможностей этих инфекций, так и по вариабельной резистентности продуцентов карбапенемаз к карбапенемам, которая может быть от низкого до высокого

уровня устойчивости. Значения МПК карбапенема среди карбапенемазопродуцирующих штаммов *K. pneumoniae* могут варьировать от 0,12 до 256 мкг/мл и более в зависимости от географического расположения их выявления и групп карбапенемаз [13]. Изоляты, продуцирующие тип карбапенемаз VIM и OXA-48, могут иметь более низкие значения МПК меропенема в отличие от NDM-продуцентов. Отмечена корреляция частоты излечений со значениями МПК меропенема в отношении исследуемого микроорганизма. Так, частота излечений при использовании меропенема в монотерапии была только у 29 % больных, если в отношении *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз значения МПК меропенема составляли > 8 мкг/мл, достигала 60 % – при МПК 8 мкг/мл, возрастала до 69 % – при МПК ≤ 4 мкг/мл [20]. В другом исследовании при использовании меропенема в сочетании с другими антибиотиками летальность также была ниже, если значения МПК меропенема составляли от 8 мкг/мл и менее против более высоких показателей МПК (19,3 % против 35,5 %) [19]. В исследовании L.S. Tzouveleakis и соавт. частота излечений составила всего 25 % при МПК меропенема ≤ 8 мкг/мл исследуемых штаммов *K. pneumoniae* и увеличивалась до 66,7 % при МПК 8 мкг/мл, до 71,4 % – при МПК 4 мкг/мл, до 72,4 % – при МПК ≤ 2 мкг/мл. Исследования преимущественно касались продуцентов карбапенемаз группы KPC [13].

В обзоре G.L. Daikos и A. Markogiannakis на основании анализа 22 клинических исследований применения карбапенема в лечении инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, было сделано заключение о том, что, во-первых, терапевтическая эффективность карбапенема составляла 29 % при МПК > 8 мкг/мл и возрастала до 69 % при МПК ≤ 4 мкг/мл, причем при МПК ≤ 4 мкг/мл была сходной с частотой излечений при инфекциях без продукции карбапенемаз (73 %); во-вторых, летальность среди 138 больных была ниже, если использовали карбапенем в сочетаниях при МПК < 4 мкг/мл (ОШ 5,3; 95 % ДИ 1,5–18,9) [21]. По результатам последующих исследований было сделано заключение о возможности применения карбапенема и при значениях МПК ≤ 8 мкг/мл.

Важнейшим фармакодинамическим показателем карбапенемов является отношение времени, когда концентрация препарата превышает МПК для конкретного микроорганизма, ко времени между введениями препарата; этот показатель выражается в процентах ($T > \text{МПК} \%$). Для достижения бактериостатического эффекта карбапенема необходимо достижение 20 % $T > \text{МПК}$, бактерицидного – 40 % [22]. Вероятность достижения заданной концентрации возрастала пропорционально увеличению продолжительности инфузии. Наиболее высокие показатели были достигнуты при введении 2 г в течение 3 ч, и такое применение карбапенема необходимо для подавления бактерий, чувствительность которых при микробиологическом исследовании интерпретируется как умеренно-резистентная

Таблица 1. Дозы антибиотиков, рекомендуемые для лечения инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз [14, 23–25]

Table 1. Dose of the antibiotics recommended for treatment of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae [14, 23–25]

Препарат Drug	Доза Dose	Комментарий Comment
Цефтазидим-авибактам Ceftazidime-avibactam	2,5 г каждые 8 ч, длительность инфузии 2 ч 2.5 g every 8 hours infused 2 hours	Одобен для лечения госпитальной и вентиляционной пневмонии, осложненных интраабдоминальных инфекций и инфекций мочевыводящих путей, также для инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными микроорганизмами, – у больных с ограниченным выбором противомикробной терапии. <i>In vitro</i> активен против энтеробактерий с продукцией БЛРС, AmpC, KPC, OXA-48. При тяжелых инфекциях предпочтение по назначению в комбинации с другими антибиотиками Approved for hospital and ventilator-associated pneumonia, complicated intra-abdominal and urinary tract infections and for the treatment of infections due to aerobic Gram-negative organisms when other treatments might not work. Active <i>in vitro</i> against Enterobacteriales producing ESBL, AmpC, KPC, OXA-48. In severe infections administration of combination therapy is preferable
Меропенем Meropenem	2 г каждые 8 ч, пролонгированная инфузия в течение 3 ч 2 g every 8 hours by prolonged infusion for 3 hours	Меропенем применяют в комбинации, если МПК <8 мг/л. Наибольшее число исследований было по применению меропенема. Терапия спасения, включающая назначение 2 карбапенемов (эртапенем + меропенем или эртапенем + дорипенем), допустима при отсутствии других опций в лечении Meropenem is used in combination with MIC <8 mg/l. In most studies meropenem was used. Salvage therapy, including of two carbapenems (ertapenem + meropenem or ertapenem + doripenem), could be considered when other treatment options are not available
Имипенем Imipenem	1 г каждые 8 ч 1 g every 8 hours	Не используют в пролонгированной инфузии по причине нестабильности препарата Not used in prolonged infusion due to drug instability
Дорипенем Doripenem	1 г каждые 8 ч, продленная инфузия (4 ч) 1 g every 8 hours infused over 4 hours	Ограниченное число исследований A limited number of studies
Эртапенем Ertapenem	1 г каждые 24 ч или 1 г каждые 12 ч 1 g every 24 hours or 1 g every 12 hours	Используют режим «2 карбапенема» при отсутствии других опций лечения Double-carbapenem is used when other treatment options are absent
Колистин Colistin	Нагрузочная доза 9 млн МЕ в 1-й день, однократно, далее по 4,5 млн МЕ каждые 12 ч Ингаляции 1–3 млн МЕ каждые 8 ч Loading dose 9 million IU, maintenance dose 4.5 million IU every 12 hours Inhaled: 1 to 3 million IU every 8 hours	Применение в комбинации при тяжелых инфекциях. Назначение является обоснованным при МПК ≤1 мг/л. Редукция дозы при почечной недостаточности Use in combination for severe infections. Administration is reasonable at MIC ≤1 mg/l. Dose reduction in patients with renal failure
Полимиксин В Polymyxin B	Нагрузочная доза 2–2,5 мг/кг, далее 1,25–1,5 мг/кг каждые 12 ч Loading dose 2–2.5 mg/kg followed by 1.25–1.5 mg/kg every 12 hours	Доза не изменяется при почечной недостаточности No dose adjustment for renal failure
Тигециклин Tigecycline	Первая доза 100 мг, далее каждые 12 ч по 50 мг Loading dose 100 mg followed by 50 mg every 12 hours	При инфекциях кровотока, пневмонии, МПК тигециклина >0,5 мг/л рекомендованы высокие дозы (первая доза 200 мг, далее каждые 12 ч по 100 мг). Высокие дозы предпочтительны при любой тяжелой инфекции. Используют в комбинации с другими препаратами. Не назначают для лечения инфекций мочевыводящих путей For bloodstream infection, pneumonia, tigecycline MIC >0.5 mg/l, higher doses are recommended (loading dose 200 mg followed by 100 mg every 12 hours). Higher doses are preferable in any severe infection. The drug is used in combination with other agents. Not to be used in urinary tract infections
Гентамицин, тобрамицин Gentamicin, tobramycin	5–7 мг/кг/сут, введение в течение 1 ч 5–7 mg/kg/day, infused 1 hour	Используют в комбинации, особенно в случаях резистентности к колистину. Однократное введение является оптимальным. При вентилируемой пневмонии или септическом шоке рекомендованы высокие дозы 10–15 мг/кг/сут при отсутствии других опций в лечении. При высоком риске развития токсичности рекомендован мониторинг определения концентрации препарата в крови Used in combination, especially in cases of resistance to colistin. Once-daily administration is an optimal dosing regimen. In patients with ventilated pneumonia or septic shock, high doses of 10–15 mg/kg/day are recommended, if there are no other treatment options. Therapeutic drug monitoring is recommended due to high risk of toxicity

Препарат Drug	Доза Dose	Комментарий Comment
Амикацин Amikacin	15–20 мг/кг/сут, введение в течение 1 ч 15–20 mg/kg/day, infused 1 hour	Используют в комбинации, особенно в случаях резистентности к колистину. Однократное введение является оптимальным. При вентилируемой пневмонии или септическом шоке рекомендованы более высокие дозы 25–30 мг/кг. При высоком риске развития токсичности рекомендовано определение концентрации в крови Used in combination, especially in cases of resistance to colistin. Once-daily administration is an optimal dosing regimen. In patients with ventilated pneumonia or septic shock, higher doses of 25–30 mg/kg are recommended. Therapeutic drug monitoring is recommended due to high risk of toxicity
Фосфомицин Fosfomycin	По 4 г каждые 6 ч или по 8 г каждые 8 ч (суммарно 16–24 г) 4 g every 6 hours or 8 g every 8 hours (a total of 16–24 g)	Используют в комбинированной терапии. Резистентность может появиться в процессе лечения и должна быть мониторирована. Вероятность появления резистентных штаммов выше при монотерапии Used in combination therapy. Resistance can occur during treatment and should be monitored. Potential of fosfomycin to select resistant mutants precludes use as single agent
Азтреонам Aztreonam	2 г каждые 8 ч 2 g every 8 hours	Активен <i>in vitro</i> против МБЛ, но не проявляет активность в отношении продуцентов БЛРС и AmpC. Рекомендовано использовать в комбинации за исключением инфекции мочевыводящих путей Active <i>in vitro</i> against MBL but not active against ESBL and AmpC producers. Recommended for use in combination except urinary tract infection

Примечание. МПК – минимальная подавляющая концентрация; МЕ – международные единицы; БЛРС – β -лактамазы расширенного спектра; МБЛ – металло- β -лактамазы.

Note. MIC – minimal inhibitory concentration; IU – international units; ESBL – extended spectrum β -lactamases; MBL – metallo- β -lactamases.

(промежуточная). Наибольшее число исследований по пролонгированному введению касается меропенема (по 2 г в течение 3 ч). Стабильность дорипенема в растворе достигает 12 ч, и в опубликованных исследованиях дорипенем назначали по 1–2 г каждые 8 ч в течение 4 ч [26]. Максимально разрешенной дозировкой для меропенема является 6 г/сут, для дорипенема – 3 г/сут (табл. 1). Имипенем не рекомендовано использовать в варианте пролонгированной инфузии по причине его нестабильности [26]. Введение высоких доз карбапенема и использование пролонгированной инфузии касаются лечения инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями, а также *Pseudomonas aeruginosa*, и не распространяются на лечение энтеробактерий без продукции карбапенемаз, поскольку эти бактерии имеют высокую природную чувствительность к карбапенему и 30-минутная инфузия позволяет достигать оптимальных фармакодинамических показателей.

Пролонгированная инфузия β -лактама в сравнении с коротким введением препарата в лечении сепсиса или тяжелых инфекций, вызванных грамотрицательными полирезистентными бактериями, приводила к увеличению частоты излечений (55,4 % против 46,3 %; $p = 0,021$) и снижению летальных исходов (19,6 % против 26,3 %; $p = 0,045$) [27, 28].

Комбинация из 2 карбапенемов

Для лечения инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, допустимо назначение одновременно 2 карбапенемов. В этих случаях вводят эртапенем в течение 30–60 мин перед пролонгированной 3-часовой инфузией меропенема в высокой дозе (по 2 г каждые 8 ч) [23]. Эртапенем при этом выполняет роль «жертвы», поскольку первым подвергается гидролизу вследствие большей аффинности к карбапенемазам. Эффективность комбинации из 2 карбапенемов в лечении КРС-продуцирующих энтеробактерий была доказана вначале в исследованиях *in vitro* и в модели на иммунокомпromетированных мышцах, а в дальнейшем была представлена в клинических исследованиях, но эти исследования были нерандомизированные, как правило, одноцентровые с включением небольшого числа больных [29].

Эффективность комбинации 2 карбапенемов была оценена в спланированном исследовании «случай–контроль», в котором 48 больным лечение инфекции проводилось комбинацией из 2 карбапенемов (эртапенем 2 г/сут и меропенем 6 г/сут) в сочетании с другими антибиотиками, а 96 больным – сочетанием противомикробных препаратов без карбапенемов [30]. Это исследование было наиболее крупным по использованию 2 карбапенемов и проводилось в 2 клиниках

Италии. Эртапенем вводили по 1 г каждые 12 ч, а меропенем — по 2 г каждые 8 ч в пролонгированной инфузии. Сочетания включали колистин (9 млн МЕ/сут), гентамицин (5–7 мг/кг/сут), высокие дозы тигециклина. В комбинации с 2 карбапенемами чаще использовали колистин (40 %) и гентамицин (17 %). Летальность на 28-й день лечения была статистически значимо ниже в группе больных, которым применяли одновременно 2 карбапенема, по сравнению с таковой у больных, получавших иные комбинации противомикробных препаратов (29,2 % против 47,9 %; $p = 0,04$). В многофакторном анализе был выявлен показатель, ассоциированный со снижением летальности на 28-й день, — это наличие комбинации из 2 карбапенемов в сочетанных режимах противомикробной терапии (ОШ 0,43; 95 % ДИ 0,23–0,79).

В исследовании А. Олива и соавт. была изучена эффективность применения 2 карбапенемов (эртапенем + меропенем) у 18 больных в сравнении с сочетанием их с колистином у 14 больных [31]. Инфекционный процесс был представлен преимущественно пневмонией и инфекцией мочевыводящих путей, в половине случаев была инфекция кровотока. На 60-й день клиническое улучшение составило 75 % в каждой группе. Раннее клиническое улучшение на 5-й день лечения наблюдалось чаще среди больных, получавших дополнительно к карбапенемам колистин (85,7 % против 61,1 %; $p = 0,23$). Также было отмечено, что в исследованиях *in vitro* была выше бактерицидная активность при добавлении колистина, которая составила 66,6 % против 50,0 % для 2 карбапенемов. Авторами исследования было сделано заключение об эффективности обоих режимов противомикробной терапии в лечении инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, и о целесообразности добавления колистина к комбинации из 2 карбапенемов при тяжелом течении инфекции, например при септическом шоке, когда быстрый бактерицидный эффект является крайне важным для положительного клинического результата. Также авторы отмечают, что при достижении клинического улучшения колистин следует отменить и продолжить лечение 2 карбапенемами. В то же время необходимо отметить, что эти рекомендации базируются на исследованиях *in vitro* и не подкреплены статистически достоверными клиническими результатами.

О. Mashni и соавт. представили обзор по использованию комбинации из 2 карбапенемов в лечении инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями, включивший 8 клинических сообщений и 6 клинических исследований суммарно у 171 больного [26]. В обзоре назначение 2 карбапенемов было преимущественно критически тяжелым больным при инфекциях кровотока, легких и мочевыводящих путей, режимы противомикробной терапии включали эртапенем с последующим пролонгированным введением меропенема или дорипенема. Клинический

и микробиологический успех наблюдали примерно у 70 % больных, летальность составила 24 %. Нежелательные явления, включавшие судороги, изменения содержания натрия, гастроинтестинальные симптомы, были выявлены у 16 (10 %) больных, но они не явились поводом для отмены антибиотиков.

Следует еще раз отметить, что число публикаций по использованию 2 карбапенемов ограничено и применялись они при выделении карбапенемаз групп КРС, поэтому использование такой схемы терапии допустимо только в случаях отсутствия других вариантов лечения в качестве терапии спасения.

Полимиксины

Из группы полимиксинов используют для лечения колистин (полимиксин Е) и полимиксин В. Возобновление интереса к полимиксинам, несмотря на их нейро- и нефротоксичность, связано с повсеместным распространением возбудителей с множественной резистентностью и отсутствием в части случаев альтернативных противомикробных препаратов. Тем не менее к колистину среди карбапенемазопродуцирующих энтеробактерий регистрируется резистентность, которая может составлять 38–43 % [4, 32].

Колистин применяется в виде неактивного пролекарства — колистиметата (или колистина метансульфоната). Концентрации препарата выше МПК приводят к быстрой начальной гибели микроорганизмов уже через 5 мин, и в связи с этим колистин необходимо назначать в нагрузочной дозе с последующим переходом на поддерживающую дозу. В 2019 г. были опубликованы согласительные рекомендации по оптимальному применению полимиксинов, в создании которых приняли участие 7 международных медицинских сообществ Северной Америки и Европы [24]. При внутривенном использовании нагрузочная доза колистина составляет 9 млн МЕ с продолжительностью инфузии 0,5–1 ч, далее вводится через 24 ч по 4,5 млн МЕ с интервалом 12 ч ежедневно [24, 33] (см. табл. 1). Клинический эффект наблюдается при целевой концентрации колистина в плазме 2 мг/мл, который проявляется для микроорганизмов с МПК ≤ 1 мкг/мл [34]. Дозирование колистина зависит от клиренса креатинина (табл. 2). У больных, имеющих клиренс креатинина ≥ 80 мл/мин, существует низкая вероятность достижения целевой концентрации препарата в крови и для этой категории больных изучается возможность использования более высоких доз, применение которых, безусловно, ассоциируется с усугублением повреждения почек. Больным, находящимся на медленном низкоэффективном продленном гемодиализе, рекомендовано добавление 10 % дозы колистиметата к исходной суточной дозе на каждый час гемодиализа [24]. При постоянной заместительной терапии доза колистиметата составляет 13 млн МЕ/сут (по 6,5 млн каждые 12 ч).

Частота повреждения почек в ходе применения колистина варьирует от 18 до 63 % и определяется

такими факторами, как гипоальбуминемия, применение 3 и более потенциально нефротоксичных препаратов, возраст, сахарный диабет, ожирение, кумулятивная доза препарата, длительность его применения, высокая концентрация в плазме [25].

Таблица 2. Дозирование в сутки колистина метансульфоната [24]

Table 2. Daily doses of colistin methanesulfonate [24]

Клиренс креатинина, мл/мин Creatinine clearance, ml/min	Суточная доза колистина метансульфоната для достижения усредненной равновесной концентрации колистина в плазме, равной 2 мг/л, млн МЕ/сут Daily dose of colistin methanesulfonate for average steady-state plasma concentration colistin of 2 mg/l, million IU/day
0	3,95
От 5 до < 10 From 5 to <10	4,40
От 10 до <20 From 10 to <20	4,85
От 20 до <30 From 20 to <30	5,30
От 30 до <40 From 30 to <40	5,90
От 40 до <50 From 40 to <50	6,65
От 50 до <60 From 50 to <60	7,40
От 60 до <70 From 60 to <70	8,35
От 70 до <80 From 70 to <80	9,00
От 80 до <90 From 80 to <90	10,3
≥90	10,9

Примечание. МЕ – международные единицы.

Note. IU – international units.

Ингаляционное применение колистина широко используется при лечении вентилятор-ассоциированной пневмонии. В официально одобренной в России инструкции по применению колистина указан только ингаляционный путь введения препарата.

Полимиксин В применяется в виде его активной формы. Фармакодинамическая и противомикробная активность колистина и полимиксина практически не различается [35]. Весомая доля исследований как *in vitro*, так и *in vivo* связана с колистином и ограничена по полимиксину. Полимиксин В в отличие от колистина обладает лучшими фармакокинетическими параметрами, поскольку отсутствие пролекарства позволяет быстро достигать, а затем поддерживать необходимую концентрацию в плазме, в то время как у тяжелых больных, получающих колистин внутривенно,

происходит медленное повышение плазменных концентраций активного колистина. Даже при использовании нагрузочной дозы колистиметата может потребоваться несколько часов для достижения целевой плазменной концентрации.

Выведение полимиксина происходит преимущественно за счет непочечных механизмов (средняя концентрация в моче 4 %). Теоретически наличие внепочечной элиминации у полимиксина по сравнению с колистином может быть более эффективным в лечении инфекций кровотока. Для лечения инфекций мочевыводящих путей предпочтение в выборе между полимиксинами следует отдавать колистину с учетом почечного клиренса пролекарства колистина метансульфоната, который в мочевых путях превращается в активный колистин. Выбор в лечении тяжелых инфекций другой локализации может быть отдан полимиксину В, тем более что этот препарат в сравнении с колистином имеет меньший потенциал для развития нефротоксичности.

В рекомендациях также представлена необходимость применения нагрузочной и поддерживающих доз полимиксина [24, 33]. Нагрузочная доза полимиксина В составляет 2,0–2,5 мг/кг (эквивалентно 20 000–25 000 МЕ/кг), вводится в течение 1 ч, поддерживающая доза – 1,25–1,5 мг/кг каждые 12 ч. Использование суточной дозы полимиксина В более 3 мг/кг не рекомендовано в связи с отсутствием клинических данных по безопасности.

Коррекции суточной дозы полимиксина В не проводится у больных с почечной недостаточностью и находящихся на заместительной почечной терапии.

Необходимо отметить, что, несмотря на тот факт, что многие исследования по оценке эффективности противомикробных препаратов в лечении инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями, содержали колистин или полимиксин В в комбинациях, окончательно не определено, приводит ли добавление колистина к улучшению клинического ответа.

Фосфомицин

Фосфомицин – другой антибиотик, который может быть применен в лечении инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями. Для препарата характерны низкая токсичность, быстрое достижение пиковых концентраций в сыворотке крови и в моче, быстрая пенетрация в ткани [36]. К недостаткам применения фосфомицина относят быстрое развитие резистентности, особенно при его использовании в монотерапии. Резистентность чаще регистрируется среди штаммов *P. aeruginosa*, чем *Escherichia coli* (скудные данные по другим энтеробактериям), реже – при лечении инфекции мочевыводящих путей по сравнению с другой локализацией инфекции. Синергидное действие фосфомицина может быть с карбапенемом (55–79 %), колистином (7,1–36 %),

гентамицином (25–43 %) [37]. Применение фосфомицина в сочетании снижает вероятность развития резистентности. Число публикаций по использованию фосфомицина в лечении инфекций, вызванных карбапенемазопroduцирующими энтеробактериями, ограничено. Назначение препарата было в сочетаниях (с колистином, гентамицином, тигециклином) у категории тяжелых больных в качестве терапии спасения, причем не только при инфекции мочевыводящих путей, но и при инфекциях кровотока, вентилятор-ассоциированной пневмонии; в части случаев в процессе применения развивалась резистентность. Для лечения тяжелых инфекций суточная доза фосфомицина составляла 24 г (введение по 6 г каждые 6 ч или по 8 г каждые 8 ч) (см. табл. 1). Полагают, что высокие дозы, вводимые через более короткий интервал, необходимы прежде всего в течение первых 24–48 ч лечения инфекций у критически тяжелых больных [38].

Аминогликозиды

Аминогликозиды – антибиотики, к которым редко энтеробактерии с продукцией карбапенемаз проявляют чувствительность, которая является гетерогенной, зависит от вида микроорганизма и локальной эпидемиологии. Аминогликозиды используют в сочетаниях при выделении колистиноустойчивых штаммов (см. табл. 1). Синергидный эффект комбинации карбапенема с аминогликозидом был определен для *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз группы КРС [39]. Использование аминогликозида в лечении инфекций, вызванных карбапенемазопroduцирующими энтеробактериями, было не только в сочетании с карбапенемом, но и с колистином, и тигециклином [14]. Аминогликозиды вводят 1 раз в сутки. Гентамицин по сравнению с другими аминогликозидами имеет более высокий потенциал нефротоксичности. Вероятность токсического повреждения почек была выше при длительном применении аминогликозида (более 7 дней), у более возрастной категории больных, при наличии сопутствующих заболеваний (например, сахарный диабет), при сепсисе, параллельном использовании других нефротоксичных препаратов, высокой концентрации препарата в плазме, многократном дозировании аминогликозида [25]. Острая почечная недостаточность регистрировалась у 10–20 % больных и возникала после 5–7 дней применения. В большинстве случаев острое повреждение почек не относилось к тяжелым и, как правило, восстановление функции наблюдалось через 3 нед после отмены аминогликозида [25].

Оптимальная клиническая эффективность аминогликозидов ассоциируется с пиковой концентрацией их в плазме крови, превышающей в 8–10 раз значения МПК [25]. Высокие дозы аминогликозида (амикацин 20 мг/кг/сут) могут быть применены для критически тяжелых больных и для лечения тяжелых инфекций, вызванных возбудителями с пограничными значениями МПК. Аминогликозиды для лечения инфекций

у иммунокомпрометированных больных всегда используют в комбинации с другими антибиотиками.

Азтреонам

Металлоферменты гидролизуют карбапенемы и все доступные β-лактамы, за исключением азтреонама. Азтреонам проявляет *in vitro* бактерицидный эффект против VIM-1-продуцирующих *K. pneumoniae*, но формирование резистентности также возможно [14]. Нет клинических исследований по применению азтреонама для лечения инфекций, вызванных чувствительными к препарату энтеробактериями с продукцией карбапенемаз групп МБЛ или ОХА. Для лечения подобных инфекций азтреонам может быть применен только в комбинации с другими препаратами, и наиболее оптимальным является сочетание с цефтазидимом-авибактамом. Также необходимо отметить, что азтреонам не проявляет активность против продуцентов БЛРС, которые, как уже сообщалось, определяются практически у 90 % штаммов энтеробактерий одновременно с продуцентами карбапенемаз.

Тигециклин

Тигециклин был разработан в 1990-х годах и имеет структурное сходство с тетрациклинами, но более широкий спектр активности, включая грамотрицательные энтеробактерии с продукцией карбапенемаз. По параметрам чувствительности энтеробактерий с продукцией карбапенемаз препарат занимает одну из лидирующих позиций [4, 14]. Возможность применения тигециклина была изучена в ряде рандомизированных многоцентровых исследований, включая осложненные инфекции кожи и мягких тканей, амбулаторные и госпитальные пневмонии, интраабдоминальные инфекции [14]. Тигециклин одобрен для лечения осложненных интраабдоминальных инфекций, а также инфекций кожи и мягких тканей. Тигециклин имеет высокие тканевые концентрации, но проявляет бактериостатическое действие. При использовании препарата в дозах, рекомендованных производителем, определяются низкие концентрации в плазме крови, что не позволяет применять его в лечении инфекций кровотока. Фармакокинетические параметры применения тигециклина в рекомендуемых дозах (по 50 мг каждые 12 ч с использованием нагрузочной дозы 100 мг) являются неадекватными для лечения вентилятор-ассоциированных пневмоний. Такое применение тигециклина в лечении вентилятор-ассоциированной пневмонии было эффективным только у 31 % больных против 82 % при использовании имипенема [40]. В 2010 и 2013 гг. Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) на основании результатов клинических исследований сообщило об увеличении риска летального исхода при использовании тигециклина при тяжелых инфекциях [25]. Последующий анализ результатов рандомизированных клинических исследований показал более высокую летальность

у больных с госпитальной и вентилятор-ассоциированной пневмонией при использовании тигециклина.

Учеными была изучена возможность применения тигециклина в более высоких дозах. В исследовании J. Ramirez и соавт. первое введение тигециклина у 36 больных составило 100 мг, последующие – по 75 мг 2 раза в сутки, у 25 больных – вначале 200 мг, а затем по 100 мг 2 раза в сутки [41]. Такой режим дозирования увеличил частоту излечений, особенно при использовании препарата в более высокой дозе (по 100 мг 2 раза в сутки). Частота побочных эффектов, таких как тошнота, рвота, диарея, также оказалась выше. Сохраняющаяся *in vitro* активность тигециклина против полирезистентных бактерий дает основания для продолжения применения его в клинической практике, и в неконтролируемых исследованиях препарат был использован в сочетаниях. Результаты этих исследований являются неоднозначными. Так, в ретроспективном исследовании терапии инфекций, вызванных карбапенеморезистентными штаммами *Acinetobacter baumannii* и *K. pneumoniae*, было показано, что предиктором излечения явилось назначение тигециклина в высокой дозе (по 100 мг каждые 12 ч) [42]. Другое ретроспективное исследование представляло лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) 16 инфекций, вызванных *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз VIM-1, комбинацией антибиотиков с включением тигециклина [43]. Высокие дозы тигециклина были использованы в лечении 10 эпизодов, стандартные – в 6, в 14 эпизодах – в комбинации с другими антибиотиками, включая колистин ($n = 8$), карбапенем ($n = 5$), ципрофлоксацин ($n = 2$), пиперацillin-тазобактам ($n = 1$), амикацин ($n = 1$). Однофакторный анализ показал, что вероятность летального исхода была ассоциирована с наличием иммуносупрессии и средним баллом по шкалам APACHE II и SOFA, но не с использованием тигециклина в стандартных или высоких (по 100 мг каждые 12 ч) дозах. В исследовании F. Sbrana и соавт. тигециклин был использован в травматологическом ОРИТ при лечении в 26 случаях инфекции, вызванной КРС-продуцирующими *K. pneumoniae*, из которых 25 эпизодов включало применение препарата в высоких дозах в сочетании с гентамицином ($n = 19$) и колистином ($n = 12$), а в 13 из 26 случаев в комбинации был использован 3-й антибиотик – фосфомицин [44]. Авторами исследования было сделано заключение о том, что наиболее благоприятные исходы в лечении инфекции были при использовании комбинации из 2 или 3 антибиотиков с включением высоких доз тигециклина, при этом летальность составила 14 % в течение 30 дней. P. Di Carlo и соавт. сравнили стандартные и высокие дозы тигециклина в комбинации с колистином в лечении инфекций, обусловленных КРС-продуцирующими *K. pneumoniae* (сиквенс-тип 258), у 30 больных после абдоминальных вмешательств в ОРИТ [45]. Частота летальных исходов была достоверно ниже среди больных, которым назна-

чали высокие дозы тигециклина в сочетании с колистином ($p = 0,0035$). В лечении 40 госпитальных инфекций кровотока, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, не было выявлено различий в летальности при использовании высоких доз тигециклина у 23 больных по сравнению со стандартными дозами у 17 больных (52,2 % против 76,5 %; $p = 0,117$) [46].

В обзоре, суммирующем результаты 25 исследований по применению тигециклина в лечении инфекций с карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями, метаанализ продемонстрировал значимо ниже частоту летальных исходов при использовании высоких доз тигециклина по сравнению со стандартными дозами (ОШ 12,48; 95 % ДИ 2,06–75,43; $p = 0,006$) у больных ОРИТ [47].

Применение тигециклина для лечения инфекционных осложнений, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, оправданно при значениях МПК препарата ≤ 1 мкг/мл. Высокие дозы тигециклина в комбинации с другими противомикробными препаратами следует назначать при отсутствии других опций в лечении критически тяжелых больных с инфекциями, вызванными карбапенемазопродуцирующими бактериями при МПК от 0,5 до 1 мкг/мл (дозирование по 75 или 100 мг 2 раза с нагрузочной дозой 150 или 200 мг), поскольку препарату свойственна низкая концентрация в плазме, не превышающая 0,9 мкг/мл (см. табл. 1) [14, 25]. Это крайне важно в лечении инфекций кровотока и вентилятор-ассоциированной пневмонии, в то время как при МПК $< 0,5$ мкг/мл и у больных с интраабдоминальными инфекциями адекватными являются стандартные дозы (по 50 мг каждые 12 ч с нагрузочной дозой 100 мг).

Тигециклин назначают в режиме монотерапии для лечения нетяжелых интраабдоминальных инфекций, а также инфекций кожи и мягких тканей, в остальных случаях – в комбинации с другими противомикробными препаратами. Тигециклин не используют для лечения инфекций мочевыводящих путей. Клинический эффект от применения высоких доз тигециклина был выше у больных с инфекциями после оперативных вмешательств и травм, ниже – при инфекциях кровотока. В официальной инструкции одобрен только стандартный режим дозирования (по 50 мг каждые 12 ч с нагрузочной дозой 100 мг).

Цефтазидим-авибактам

Цефтазидим-авибактам является комбинированным препаратом, содержащим β -лактам (цефтазидим) и авибактам (ингибитор β -лактамаз). Цефтазидим (цефалоспорин 3-го поколения) оказывает бактерицидное действие, активен против грамотрицательных бактерий, включая *P. aeruginosa*. Авибактам проявляет активность против β -лактамаз, на которые не действуют ингибиторы 1-го поколения, в частности против БЛРС, AmpC синегнойной палочки и энтеробактерий, а также

карбапенемаз, таких как КРС и ОХА-48. Авибактам не способен инактивировать МБЛ (NDM, VIM, IMP). Фармакокинетические параметры цефтазидима и авибактама сходны и не изменяются при их совместном назначении. Степень связывания цефтазидима и авибактама с белком невысокая, составляет 10–20 % [48]. Цефтазидим (80–90 % от введенной дозы) и авибактам не метаболизируются и выводятся почками. Цефтазидим и авибактам хорошо проникают в ткани. Концентрация препарата в жидкости, выстилающей альвеолы легких, составляет 20–30 % от уровня в сыворотке крови. У пациентов с клиренсом креатинина ≤ 50 мл/мин требуется коррекция дозы (табл. 3). Длительность внутривенной инфузии цефтазидима-авибактама составляет 2 ч (см. табл. 1). Препарат был зарегистрирован FDA в 2015 г., и с этого периода накоплен немалый опыт применения его в реальной клинической практике. Одно из показаний, ставших наиболее актуальным в последние годы, – применение цефтазидима-авибактама при инфекциях, вызванных аэробными грамотрицательными микроорганизмами, у больных с ограниченным выбором противомикробной терапии. На сегодня это единственный препарат, проявляющий наиболее высокую активность против карбапенемазопroduцирующих энтеробактерий. По данным многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН, цефтазидим-авибактам по сравнению с другими антибиотиками проявлял наиболее высокую чувствительность среди клинически значимых энтеробактерий, выделенных от больных в стационарах России, которая составила 96,5 %, среди карбапенемазопroduцирующих бактерий, включая продуценты МБЛ, – 79,6 % [12]. По результатам работ ученых из США чувствительность энтеробактерий с продукцией карбапенемаз групп КРС к цефтазидиму-авибактаму составила 98,7–99,6 %, групп ОХА-48 – 98,5–100 % [49, 50]. Все штаммы энтеробактерий с продукцией ОХА-48 ($n = 76$), выделенные из гемокультуры от больных с опухолями системы крови в многоцентровом исследовании российских клиник, были чувствительными к цефтазидиму-авибактаму (собственные неопубликованные данные).

К настоящему времени накоплен большой опыт применения цефтазидима-авибактама в реальной клинической практике, включая многоцентровые исследования. При оценке результатов исследований, следует отметить, что основная доля опубликованных исследований касается применения цефтазидима-авибактама не в 1-й линии, а в качестве терапии спасения. Вполне определено, что такое назначение препарата может приводить к снижению положительного ответа в лечении. В первое многоцентровое исследование был включен 31 гематологический больной с инфекцией, вызванной карбапенемазопroduцирующими бактериями, из них 8 пациентам проводилось лечение цефтазидимом-авибактамом в комбинации с другими антибиотиками, включавшими аминогликозид ($n = 7$;

87,5 %), карбапенем ($n = 3$; 25 %), фосфомицин ($n = 2$; 25 %), тигециклин ($n = 2$; 25 %), колистин ($n = 2$; 25 %) [51]. В группе сравнения ($n = 23$) лечение проводилось сочетанием антибиотиков без цефтазидима-авибактама. Медиана времени между взятием крови для микробиологического исследования и проведением таргетной противомикробной терапии была 2 (1–7) дня. Летальные исходы на 30-й день составили 45,2 %. Летальность в группе больных, получавших цефтазидим-авибактам, была ниже (25 %), чем в группе сравнения (52,2 %). При использовании цефтазидима-авибактама статистически значимые преимущества были получены по частоте излечения на 14-й день (75 % против 34,8 %; $p = 0,031$) и сокращению длительности таргетной терапии (8 дней против 18 дней; $p = 0,03$).

Другое ретроспективное исследование данных 17 центров Италии было более масштабным и включало анализ применения цефтазидима-авибактама у 138 больных с инфекцией, вызванной карбапенемазопroduцирующими *K. pneumoniae*, из которых основная доля пациентов (75,4 %; $n = 104$) имели инфекцию кровотока [52]. Больные с опухолями системы крови в этой группе составили 17,7 % ($n = 19$). Цефтазидим-авибактам назначали в качестве терапии спасения после неэффективного применения других антибиотиков с медианой 7 дней. У 78,9 % больных применение цефтазидима-авибактама было в сочетании с другими *in vitro* активными антибиотиками, включая гентамицин (31,2 %), тигециклин (14,7 %), колистин (20,2 %), фосфомицин (9,2 %), карбапенем (19,3 %), другие препараты (5,5 %). Летальность в течение 30 дней составила 34,1 % и была выше при инфекции кровотока (36,5 %), ниже – при инфекции мочевыводящих путей (16,7 %). Среди больных с инфекцией кровотока, вызванной *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз, летальность была статистически значимо ниже при лечении цефтазидимом-авибактамом по сравнению с таковой в группе больных, не получавших этот препарат, и составила 36,5 % против 55,8 % соответственно ($p = 0,005$). Эти различия были определены и для монотерапии цефтазидимом-авибактамом в отличие от используемого альтернативного препарата (40,9 % против 77,8 %; $p = 0,008$). При многофакторном анализе был определен единственный фактор, снижающий летальность, – применение цефтазидима-авибактама в лечении инфекции, вызванной карбапенемазопroduцирующими *K. pneumoniae* ($p = 0,001$), даже в случаях назначения его при септическом шоке.

Применение цефтазидима-авибактама у 29 больных (37,9 % иммунокомпрометированные) при инфекции, вызванной *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз и резистентностью к карбапенемам и полимиксину, было успешным у 82,7 % больных [53]. Все продуценты карбапенемаз (тип КРС-2) были чувствительными к цефтазидиму-авибактаму. В этом исследовании один цефтазидим-авибактам получали 41,4 % больных, в сочетаниях с другими препаратами – 48,2 %,

Таблица 3. Дозирование в сутки цефтазидима-авибактама при почечной недостаточности [48]

Table 3. Daily doses of ceftazidime-avibactam in patients with renal impairment [48]

Клиренс креатинина Creatinine clearance	Режим дозирования Dosing regimen	Частота введения Frequency	Длительность инфузии, ч Duration of infusion, hours
31–50 мл/мин 31–50 ml/min	1000 мг + 250 мг 1000 mg + 250 mg	Каждые 8 ч Every 8 hours	2
16–30 мл/мин 16–30 ml/min	750 мг + 187,5 мг 750 + 187.5 mg	Каждые 12 ч Every 12 hours	2
6–15 мл/мин 6–15 ml/min	750 мг + 187,5 мг 750 mg + 187.5 mg	Каждые 12 ч Every 12 hours	2
Терминальная почечная недостаточность, включая гемодиализ End-stage renal failure, including hemodialysis	750 мг + 187,5 мг 750 mg + 187.5 mg	Каждые 48 ч Every 48 hours	2

у 9 из них в комбинациях был использован полимиксин, а у 5 – меропенем.

Первое проспективное когортное исследование, которое являлось многоцентровым, было представлено D. van Duin и соавт. В нем 38 больным лечение инфекции, вызванной энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, проводили цефтазидимом-авибактамом, а 99 – колистином [54]. Сочетание антибиотиков было использовано у 63 % больных при лечении цефтазидимом-авибактамом и у 94 % – колистином. Инфекции кровотока (46 %) и пневмонии (22 %) были основными анализируемыми случаями. Госпитальная летальность на 30-й день была достоверно ниже в группе больных, получавших цефтазидим-авибактам, чем в группе сравнения, и составила 9 % против 32 % соответственно (абсолютное отличие 23 %; 95 % ДИ 9–35 %; $p = 0,001$). Результаты этого исследования подтвердили преимущество цефтазидима-авибактама в инициальной терапии инфекций.

Основная доля публикаций, как и по другим препаратам, касается применения цефтазидима-авибактама при инфекциях, вызванных *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз группы КРС, по причине доминирования их в Европе. Применение препарата в лечении продуцентов ОХА-48 карбапенемаз у энтеробактерий представлено в меньшем числе публикаций. Излечение при таком механизме резистентности составило 62,5–77 %, летальность на 30-й день – 8,3–30 % [55, 56].

Как уже сообщалось ранее, авибактам не подавляет МБЛ и по этой причине цефтазидим-авибактам не активен в отношении всех групп потенциальных продуцентов карбапенемаз у энтеробактерий. Другой антибиотик – азтреонам – проявляет стабильность против МБЛ, но гидролизуется другими β-лактамазами, такими как БЛРС, AmpC. В исследованиях *in vitro* при одновременном применении цефтазидима-авибактама и азтреонама был выявлен синергизм в отношении МБЛ-продуцирующих штаммов энтеробактерий и *P. aeruginosa* [57]. Этот синергизм был подтвержден реальной клинической практикой. В Испании лечение

у 10 больных инфекции, вызванной *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз групп NDM + ОХА-48, было проведено сочетанием цефтазидима-авибактама (по 2,5 г каждые 8 ч) с азтреонамом (по 2 г каждые 8 ч) [58]. Излечение было отмечено у 6 больных, летальный исход – у 3, рецидив инфекции – у 1. В печати этого года представлено проспективное наблюдательное исследование из 2 центров Италии и 1 центра Греции по использованию сочетания цефтазидима-авибактама с азтреонамом в лечении инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией МБЛ [59]. В исследование были включены 102 больных, у 82 из них были детектированы продуценты группы NDM (79 *K. pneumoniae* и 3 *E. coli*), у 20 – группы VIM (14 *K. pneumoniae*, 5 *Enterobacter* spp., 1 *Morganella morganii*). Лечение цефтазидимом-авибактамом (по 2,5 г каждые 8 ч) в сочетании с азтреонамом (по 2 г каждые 8 ч) получили 52 пациента, с другими противомикробными препаратами (колистин, тигециклин, фосфомицин, меропенем) – 50 больных. Длительность инфузии цефтазидима-авибактама у 26 больных была в течение 8 ч, у остальных – в течение 2 ч. В группе больных, получавших цефтазидим-авибактам, были статистически значимо ниже летальность на 30-й день (19,2 % против 44,0 %; $p = 0,007$), меньше случаев клинической неэффективности на 14-й день (25 % против 52 %; $p = 0,005$) и развития острой почечной недостаточности (1,9 % против 20,0 %; $p = 0,003$).

Оптимальная длительность лечения инфекции, вызванной энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, не определена и в большинстве исследований составляла в среднем 2 нед [14].

Фебрильная нейтропения и колонизация слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией карбапенемаз

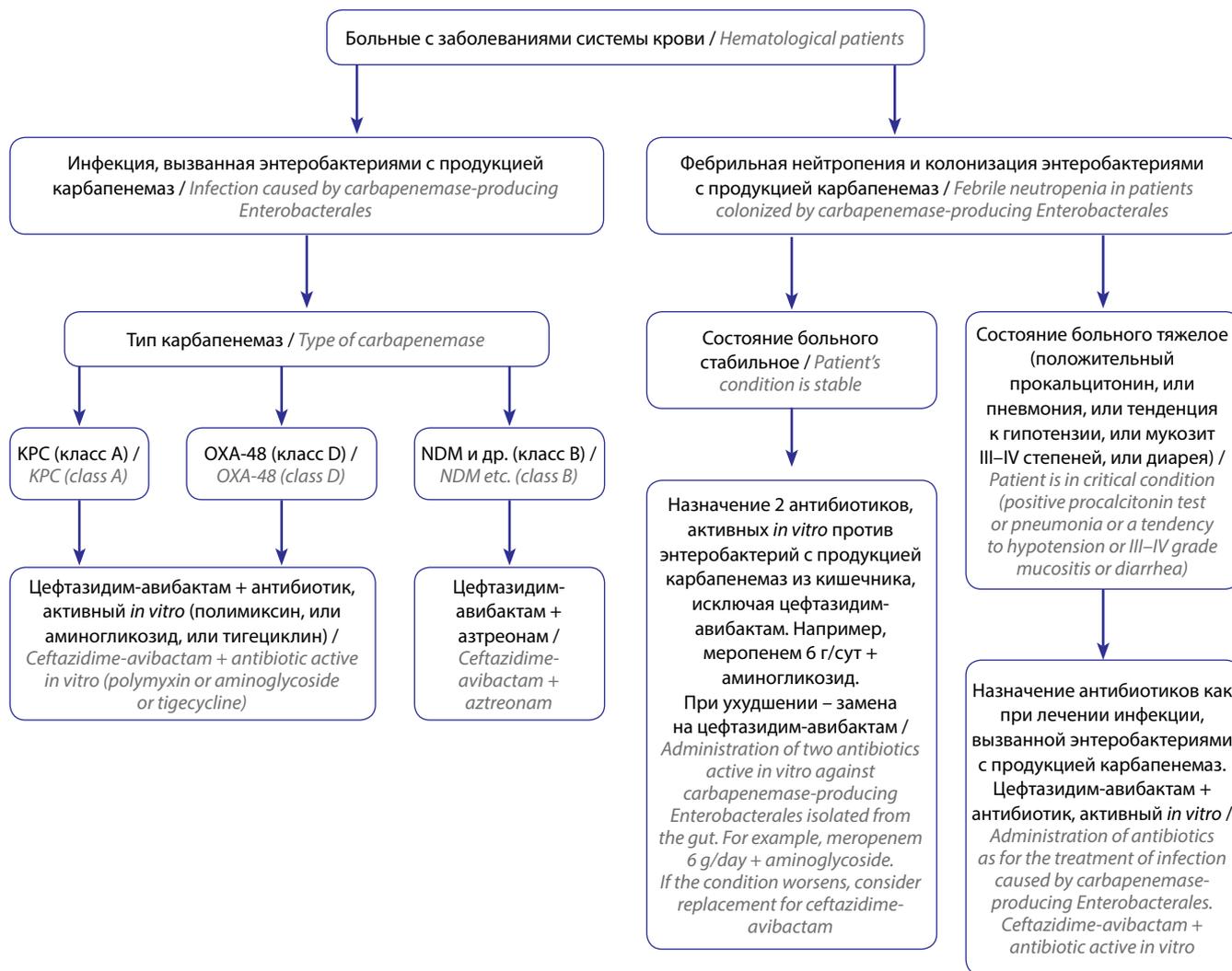
Вполне очевидно, что рекомендуемые эмпирические режимы применения антибиотиков при фебрильной нейтропении, включающие пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам или карбапенем, будут неэффективными против энтеробактерий

с продукцией карбапенемаз, а ожидание результатов исследования, приводящее к промедлению назначения потенциально активных *in vitro* противомикробных препаратов, будет отрицательно отражаться на результатах лечения этих инфекций. Назначение антибиотиков, активных против карбапенемазопroduцирующих энтеробактерий, в стартовой эмпирической терапии при фебрильной нейтропении рекомендовано больным с колонизацией кишечника карбапенемазопroduцирующими энтеробактериями, особенно в группе высокого риска развития тяжелых инфекционных осложнений, включая больных острыми миелоидными лейкозами, реципиентов аллогенных ТГСК, больных лимфомами после высокодозных курсов химиотерапии (см. рисунок). Доказано, что основным предиктором в развитии инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, у больных с гранулоцитопенией является колонизация этими микроорганизмами слизистой оболочки кишечника. Частота развития инфекций кровотока, вызванных карбапенемазопро-

дуцирующими энтеробактериями, в случаях колонизации ими слизистой оболочки составляла 32,5 % против 0,8 % ($p < 0,0001$) у больных без колонизации, а в части случаев достигала 58 % и более, особенно среди больных в ОРИТ [60, 61].

Для больных с фебрильной нейтропенией и колонизацией энтеробактериями с продукцией карбапенемаз выбор в назначении противомикробных препаратов является таким же, как и для больных с инфекцией, вызванной карбапенемазопroduцирующими бактериями. При выборе антибиотиков у больных с фебрильной нейтропенией и колонизацией энтеробактериями с продукцией карбапенемаз следует руководствоваться результатами чувствительности бактерий, выделенных из кишечника, и использовать комбинированную терапию с последующей деэскалацией при стабилизации состояния.

Алгоритм применения антибиотиков на 1-м этапе у больных с доказанной или предполагаемой инфекцией, вызванной энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, представлен на рисунке.



Алгоритм применения антибиотиков 1-й линии при доказанной или подозреваемой инфекции, вызванной энтеробактериями с продукцией карбапенемаз
 Algorithm for the use of the first-line antibiotics for proven or suspected infection caused by carbapenemase-producing Enterobacterales

Инфекционный контроль

Непременная составляющая успеха снижения частоты инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими бактериями, и предупреждения распространения их в стационаре — строгое соблюдение правил инфекционного контроля, включающее размещение больных с инфекцией в одноместных палатах, обязательную гигиену рук перед осмотром каждого больного, осмотр больных в перчатках и индивидуальных халатах, предназначенных только для этого больного. Весь комплекс мероприятий направлен на предупреждение горизонтального распространения инфекции. Крайне важно в группе высокого риска возникновения инфекций проводить активный мониторинг мазков со слизистой оболочки прямой кишки на предмет детекции колонизации карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями. Ректальные мазки необходимо брать при поступлении, а в дальнейшем каждые 7 дней пребывания в стационаре у больных острыми миелоидными лейкозами и реципиентов аллогенных гемопоэтических клеток, у других категорий больных с опухолями системы крови — в период фебрильной персистирующей нейтропении. В случае выделения со слизистой оболочки кишечника карбапенемостойчивых энтеробактерий необходимо проводить качественный тест по определению продукции карбапенемаз, а при положительном результате определять тип карбапенемаз и чувствительность бактерий к антибиотикам. Размещать в отдельных палатах и применять строгий инфекционный контроль следует и для больных, колонизированных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз. Обязательной составляющей сдерживания инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями, является адекватная противомикробная терапия. Так, в исследовании А. Focşina и соавт. кумулятивная частота инфекций кровотока, вызванных карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями, в течение 1 года у реципиентов ТГСК снизилась с 4,6 до 1,6 % ($p = 0,01$), а атрибутивная летальность — с 62,5 до 16,6 % после введения у больных регулярного скрининга ректальных мазков, размещения их в отдельных палатах, соблюдения мер контактной предосторожности в стационаре, проведения ранней таргетной терапии при фебрильной нейтропении, включавшей комбинацию не менее чем из 2 антибиотиков, активных *in vitro* в отношении карбапенемостойчивых энтеробактерий, выделенных ранее из ректальных мазков [62]. В другом исследовании, проведенном в Италии, в университетской клинике на 1420 коек, многогранный инфекционный контроль включал кроме вышеперечисленных позиций также программы обучения и выделение отдельных медицинских сотрудников для работы с пациентами, имевшими колонизацию или инфекцию карбапенемазопродуцирующими бактериями [63]. Такой контроль позволил достоверно снизить частоту инфекций кровотока (вероятность снижения 0,96; 95 % ДИ 0,92—

0,99; $p = 0,03$) и колонизации данными микроорганизмами (вероятность снижения 0,96; 95 % ДИ 0,95—0,97; $p < 0,0001$), а также прогнозировать частоту инфекций кровотока, вызванную энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, на основании случаев колонизации данными бактериями.

Заключение

Лечение инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, представляет серьезную проблему ввиду крайне ограниченного числа потенциально активных *in vitro* противомикробных препаратов и должно базироваться на результатах чувствительности выделенных микроорганизмов, локализации инфекции, тяжести инфекционного процесса. Комбинированная противомикробная терапия у больных с опухолями системы крови рекомендована для лечения инфекций кровотока и пневмонии, назначение одного антибиотика допустимо лишь в терапии инфекций мочевыводящих путей, а также инфекций кожи и мягких тканей. В режимах комбинированной терапии предпочтение следует отдавать назначению цефтазидима-авибактама в сочетании с другим антибиотиком, активным *in vitro* (полимиксин, или аминогликозид, или тигециклин, или фосфомицин). У больных с тяжелой инфекцией сочетания могут быть представлены не двумя, а большим числом противомикробных препаратов. При детекции МБЛ цефтазидим-авибактам следует сочетать с азтреонамом. Одна из потенциальных стратегий терапии инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, заключается в использовании высоких доз противомикробных препаратов, включая меропенем, тигециклин, колистин, которая приводит к повышению клинической эффективности. В комбинированных режимах можно рассматривать назначение меропенема как опцию в тех случаях, если МПК препарата ≤ 8 мк/мл и использовать его в высоких дозах в варианте пролонгированной инфузии. Больным с тяжелой инфекцией назначают колистин или полимиксин. Тигециклин используют в комбинации с другими антибиотиками при значениях МПК препарата ≤ 1 мкг/мл. При септическом шоке, вентилятор-ассоциированной пневмонии оптимальными являются высокие дозы тигециклина с необходимостью активного мониторинга над нежелательными явлениями. Использование тигециклина в монотерапии допустимо при интраабдоминальных инфекционных осложнениях и при инфекции кожи и мягких тканей, препарат не назначают при инфекции мочевыводящих путей. Комбинацию из 2 карбапенемов, когда введение эртапенема предшествует пролонгированной инфузии высоких доз меропенема или дорипенема, используют только в случаях отсутствия других вариантов лечения как терапию спасения у критически тяжелых больных. Исследования по использованию фосфомицина в лечении экстремально резистентных энтеробактерий ограничены,

и назначение препарата может быть в сочетании при детекции чувствительных микроорганизмов и при отсутствии других возможностей в лечении. Аминогликозид также применяют в сочетании с другими препаратами, за исключением инфекции мочевыводящих путей, где допустимо их применение в качестве монотерапии.

При выборе препаратов для сочетаний следует учитывать локализацию инфекционного процесса. Так, добавление колистина предпочтительно при вентиля-

тор-ассоциированных пневмониях, тигециклина — при интраабдоминальных инфекциях, аминогликозида — при инфекции мочевыводящих путей, фосфомицина — также при инфекциях мочевыводящих путей и как 3-й препарат при любой локализации инфекции.

Назначение антибиотиков, активных против энтеробактерий с продукцией карбапенемаз, показано при фебрильной нейтропении как в случаях доказанной инфекции, так и больным с колонизацией данными микроорганизмами слизистых оболочек.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клясова Г.А. Антимикробная терапия. В кн.: Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012. С. 827–54. [Klyasova G.A. Antimicrobial therapy. In: Program treatment of blood system diseases: collection of diagnostic algorithms and protocols for the treatment of blood system disorders. Ed.: V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2012. Pp. 827–54. (In Russ.)].
2. Клясова Г.А., Сперанская Л.Л., Миронина А.В. и др. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования). Гематология и трансфузиология 2007;52(1):11–8. [Klyasova G.A., Speranskaya L.L., Mironova A.V. et al. The pathogens causing sepsis in immunocompromised patients: structure and problems of antibiotic resistance. Results of multicenter cooperative study. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology 2007;52(1):11–8. (In Russ.)].
3. Puerta-Alcalde P., Cardozo C., Marco F. et al. Changing epidemiology of bloodstream infection in a 25-years hematopoietic stem cell transplant program: current challenges and pitfalls on empiric antibiotic treatment impacting outcomes. Bone Marrow Transplant 2020;55(3):603–12. DOI: 10.1038/s41409-019-0701-3.
4. Клясова Г.А., Охмат В.А. Антимикробная терапия. В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика 2018. Том 2. С. 1067–1114. [Klyasova G.A., Okhmat V.A. Antimicrobial therapy. In: Diagnostic algorithms and protocols for the treatment of blood system disorders. Ed.: V.G. Savchenko. Moscow: Praktika 2018. T. 2. Pp. 1067–1114. (In Russ.)].
5. De Angelis G., Fiori B., Menchinelli G. et al. Incidence and antimicrobial resistance trends in bloodstream infections caused by ESKAPE and *Escherichia coli* at a large teaching hospital in Rome, a 9-year analysis (2007–2015). Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2018;37(9):1627–36. DOI: 10.1007/s10096-018-3292-9.
6. Pouch S.M., Satlin M.J. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in special populations: solid organ transplant recipients, stem cell transplant recipients, and patients with hematologic malignancies. Virulence 2017;8(4):391–402. DOI: 10.1080/21505594.2016.1213472.
7. Girmenia C., Rossolini G.M., Piciocchi A. et al. Infections by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in SCT recipients: a nationwide retrospective survey from Italy. Bone Marrow Transplant 2015;50(2):282–8. DOI: 10.1038/bmt.2014.231.
8. Trearichi E.M., Pagano L., Martino B. et al. Bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* in oncohematological patients: clinical impact of carbapenem resistance in a multicentre prospective survey. Am J Hematol 2016;91(11):1076–81. DOI: 10.1002/ajh.24489.
9. Klyasova G., Korobova A., Khrulnova S. et al. Trends in antimicrobial resistance in gram-negative pathogens among haematological patients: results of multicenter study. Abstract Book 2020 European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2020;4:4253.
10. Averbuch D., Tridello G., Hoek J. et al. Antimicrobial resistance in gram-negative rods causing bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients: Intercontinental prospective study of the Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group. Clin Infect Dis 2017;13;65(11):1819–28. DOI: 10.1093/cid/cix646.
11. Ambler R.P. The structure of beta-lactamases. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1980;289(1036):321–31.
12. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2019;21(2):147–59. DOI: 10.36488/cmasc.2019.2.147-159. [Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Ivanchik N.V. et al. Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacterales isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study “MARATHON 2015–2016”. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2019;21(2):147–59. (In Russ.)].
13. Tzouveleki L., Markogiannakis A., Psichogiou M. et al. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other *Enterobacteriaceae*: an evolving crisis of global dimensions. Clin Microbiol Rev 2012;25:682–707. DOI: 10.1128/CMR.05035-11.
14. Rodríguez-Bano J., Cisneros J.M., Cobos-Trigueros N. et al. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Enferm Infecc Microbiol Clin 2015;33(5):337.e1–21. DOI: 10.1016/j.eimc.2014.11.009.
15. De Maio Carrilho C.M.D., Marques de Oliveira L., Gaudereto J. et al. A prospective study of treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections and risk factors associated with outcome. BMC Infect Dis 2016;16:629. DOI: 10.1186/s12879-016-1979-z.
16. Tumbarello M., Trearichi E.M., De Rosa F.G. et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. J Antimicrob Chemother 2015;70(7):2133–43. DOI: 10.1093/jac/dkv086.

17. Gutiérrez-Gutiérrez B., Salamanca E., de Cueto M. et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017;7:726–34. DOI: 10.1016/S14733099(17)302281.
18. Akova M., Daikos G.L., Tzouveleki L., Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(5):439–48. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03823.x.
19. Daikos G.L., Tsaousi S., Tzouveleki L.S. et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(4):2322–8. DOI: 10.1128/AAC.02166-13.
20. Endimiani A., Perez F., Bajaksouzian S. et al. Evaluation of updated interpretative criteria for categorizing *Klebsiella pneumoniae* with reduced carbapenem susceptibility. *J Clin Microbiol* 2010;48(12):4417–25. DOI: 10.1128/JCM.02458-09.
21. Daikos G.L., Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (When) might we still consider treating with carbapenems? *Clin Microbiol Infect* 2011;17(8):1135–41. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03553.x.
22. Белобородов В.Б., Грувер К.П. Карбапенемы в современной клинической практике. Русский медицинский журнал 2012;18(17):1037–42. [Beloborodov V.B., Gruver K.P. Carbapenems in modern clinical practice. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2012;18(17):1037–42. (In Russ.)].
23. Sheu C.C., Chang Y.T., Lin S.Y. et al. Infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: an update on therapeutic options. *Front Microbiol* 2019;30:10:80. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00080.
24. Tsuji B.T., Pogue J.M., Zavaski A.P. et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy* 2019;39(1):10–39. DOI: 10.1002/phar.2209.
25. Bassetti M., Giacobbè D.R., Giamarelou H. et al. Management of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(2):133–44. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.08.030.
26. Mashni O., Nazer L., Le J. Critical review of double-carbapenem therapy for the treatment of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Pharmacother* 2019;53(1):70–81. DOI: 10.1177/1060028018790573.
27. Roberts J.A., Abdul-Aziz M.H., Davis J.S. et al. Continuous versus intermittent β -lactam infusion in severe sepsis: a meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(6):681–91. DOI: 10.1164/rccm.201601-0024OC.
28. Vardakas K.Z., Voulgaris G.L., Maliaros A. et al. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Lancet Infect Dis* 2018;18(1):108–20. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30615-1.
29. Bulik C.C., Nicolau D.P. Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(6):3002–4. DOI: 10.1128/AAC.01420-10.
30. De Pascale G., Martucci G., Montini L. et al. Double carbapenem as a rescue strategy for the treatment of severe carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a two-center, matched case-control study. *Crit Care* 2017;21(1):173. DOI: 10.1186/s13054-017-1769-z.
31. Oliva A., Scorzolini L., Castaldi D. et al. Double-carbapenem regimen, alone or in combination with colistin, in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-Kp). *J Infect* 2017;74(1):103–6. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.10.002.
32. Monaco M., Giani T., Raffone M. et al. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. *Euro Surveill* 2014;23;19(42):20939. DOI: 10.2807/1560-7917.es2014.19.42.20939.
33. Falagas M.E., Bliziotis I.A., Tam V.H. Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with gram-negative meningitis: a systematic review of the available evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(1):9–25. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.08.024.
34. Nation R.L., Garonzik S.M., Thamlikitkul V. et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis* 2017;1;64(5):565–71. DOI: 10.1093/cid/ciw839.
35. Елисеев Е.В., Азизов И.С., Зубарева Н.А. Обзор международных согласительных рекомендаций по оптимальному использованию полимиксинов. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2019;21(4):282–309. DOI: 10.36488/cmac.2019.4.282-309. [Eliseev E.V., Azizov I.S., Zubareva N.A. Review of the international consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2019;21(4):282–309. (In Russ.)].
36. Falagas M.E., Giannopoulou K.P., Kokolakis G.N., Rafailidis P.I. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis* 2008;46:1069–77. DOI: 10.1086/527442.
37. Samonis G., Maraki S., Karageorgopoulos D.E. et al. Synergy of fosfomycin with carbapenems, colistin, netilmicin, and tigecycline against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:695–701. DOI: 10.1007/s10096-011-1360-5.
38. Parker S., Lipman J., Kouletis D. et al. What is the relevance of fosfomycin pharmacokinetics in the treatment of serious infections in critically ill patients? A systematic review. *Int J Antimicrob Agents* 2013;42:289–93. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.05.018.
39. Le J., McKee B., Srisupha-Olarn W., Burgess D.S. *In vitro* activity of carbapenems alone and in combination with amikacin against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Med Res* 2011;3:106–10. DOI: 10.4021/jocmr551w.
40. Tanaseanu C., Milutinovic S., Calistru P.I. et al. Efficacy and safety of tigecycline versus levofloxacin for community-acquired pneumonia. *BMC Pulm Med* 2009;9:9:44. DOI: 10.1186/1471-2466-9-44.
41. Ramirez J., Dartois N., Gandjini H. et al. Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1756–62. DOI: 10.1128/AAC.01232-12.
42. De Pascale G., Montini L., Pennisi M. et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Crit Care* 2014;5;18(3):R90. DOI: 10.1186/cc13858.
43. Moreno B.B., Simón I.F., García V.P. et al. Tigecycline therapy for infections due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients. *Scand J Infect Dis* 2014;46(3):175–80. DOI: 10.3109/00365548.2013.861608.
44. Sbrana F., Malacarne P., Viaggi B. et al. Carbapenem-sparing antibiotic regimens for infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing K. pneumoniae in intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2013;56(5):697–700. DOI: 10.1093/cid/cis969.
45. Di Carlo P., Gulotta G., Casuccio A. et al. KPC-3 *Klebsiella pneumoniae* ST258 clone infection in postoperative abdominal

- surgery patients in an intensive care setting: analysis of a case series of 30 patients. *BMC Anesthesiol* 2013;3;13(1):13. DOI: 10.1186/1471-2253-13-13.
46. Geng T.T., Xu X., Huang M. High-dose tigecycline for the treatment of nosocomial carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(8):e9961. DOI: 10.1097/MD.00000000000009961.
47. Ni W., Han Y., Liu J. et al. Tigecycline treatment for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(11):e3126. DOI: 10.1097/MD.0000000000003126.
48. Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2018;20(1):24–34. DOI: 10.36488/смас.2018.1.24-34. [Kozlov R.S., Stetsyuk O.U., Andreeva I.V. Ceftazidime-avibactam: new rules for the game against multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2018;20(1):24–34. (In Russ.)].
49. Karlowsky J.A., Kazmierczak K.M., Bouchillon S.K. et al. *In vitro* activity of ceftazidime-avibactam against clinical isolates of *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* collected in Latin American countries: results from the INFORM Global Surveillance Program, 2012 to 2015. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;27;63(4):e01814–8. DOI: 10.1128/AAC.01814-18.
50. De Jonge B.L.M., Karlowsky J.A., Kazmierczak K.M. et al. *In vitro* susceptibility to ceftazidime-avibactam of carbapenem-nonsusceptible *Enterobacteriaceae* isolates collected during the INFORM global surveillance study (2012 to 2014). *Antimicrob Agents Chemother* 2016;22;60(5):3163–9. DOI: 10.1128/AAC.03042-15.
51. Castón J.J., Lacort-Peralta I., Martín-Dávila P. et al. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in hematologic patients. *Int J Infect Dis* 2017;59:118–23. DOI: 10.1016/j.ijid.2017.03.021.
52. Tumbarello M., Trecarichi E.M., Corona A. et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2019;68(3):355–64. DOI: 10.1093/cid/ciy492.
53. Guimarães T., Nouérb S., Martinsc R. et al. Ceftazidime-avibactam as salvage therapy for infections caused by *Enterobacteriaceae* co-resistant to carbapenems and polymyxins. *Antimicrob. Antimicrob Agents Chemother* 2019;23;63(10):e00528–19. DOI: 10.1128/AAC.00528-19.
54. van Duin D., Lok J.J., Earley M. et al. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis* 2018;6;66(2):163–71. DOI: 10.1093/cid/cix783.
55. De la Calle C., Rodríguez O., Morata L. et al. Clinical characteristics and prognosis of infections caused by OXA-48 carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in patients treated with ceftazidime-avibactam. *Int J Antimicrob Agents* 2019;53(4):520–4. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.11.015.
56. Sousa A., Pérez-Rodríguez T., Soto A. et al. Effectiveness of ceftazidime/avibactam as salvage therapy for treatment of infections due to OXA-48 carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:3170–5. DOI: 10.1093/jac/dky295.
57. Wenzler E., Deraedt M.F., Harrington A.T., Danizger L.H. Synergistic activity of ceftazidime-avibactam and aztreonam against serine and metallo-β-lactamase-producing gram-negative pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017;88(4):352–4. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.05.009.
58. Shaw E., Rombauts A., Tubau F. et al. Clinical outcomes after combination treatment with ceftazidime/avibactam and aztreonam for NDM-1/OXA-48/CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Antimicrob Chemother* 2018;1;73(4):1104–6. DOI: 10.1093/jac/dkx496.
59. Falcone M., Daikos G.L., Tiseo G. et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by MBL-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis* 2020;19;ciaa586. DOI: 10.1093/cid/ciaa586.
60. Micozzi A., Gentile G., Minotti C. et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in high-risk haematological patients: factors favouring spread, risk factors and outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremias. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):203. DOI: 10.1186/s12879-017-2297-9.
61. Girmenia C., Bertaina A., Piciocchi A. et al. Incidence, risk factors and outcome of pre-engraftment gram-negative bacteremia after allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation: An Italian prospective multicenter survey. *Clin Infect Dis* 2017;13;65(11):1884–96. DOI: 10.1093/cid/cix690.
62. Forcina A., Baldan R., Marasco V. et al. Control of infectious mortality due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(1):114–9. DOI: 10.1038/bmt.2016.234.
63. Viale P., Tumietto F., Giannella M. et al. Impact of a hospital-wide multifaceted programme for reducing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections in a large teaching hospital in northern Italy. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:242–7. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.10.020.

ORCID автора / ORCID of author

Г.А. Клясова / G.A. Klyasova: <https://orcid.org/0000-0001-5973-5763>

Конфликт интересов и финансирование. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Пфайзер. В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании Пфайзер.

Conflict of interest and financing. This article was prepared with the financial support of Pfizer. The article expresses the position of the author, which may differ from the position of Pfizer.

Статья поступила: 19.05.2020. Принята к публикации: 22.06.2020.

Article submitted: 19.05.2020. Accepted for publication: 22.06.2020.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-108-112



Для цитирования: Резолюция Совета экспертов по особенностям терапии множественной миеломы в условиях пандемии COVID-19. Онкогематология 2020;15(2):108–12.

For citation: Expert Council resolution on the specifics of multiple myeloma therapy during COVID-19 pandemic. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(2):108–12. (In Russ.).

Резолюция Совета экспертов по особенностям терапии множественной миеломы в условиях пандемии COVID-19

Expert Council resolution on the specifics of multiple myeloma therapy during COVID-19 pandemic

22 мая 2020 г. в дистанционном режиме состоялся Совет экспертов по проблемам терапии множественной миеломы в условиях пандемии COVID-19, проведенный в целях изменений и адаптации текущих подходов лечения в сложившейся эпидемиологической обстановке. В совещании приняли участие ведущие специалисты федеральных и региональных центров гематологии.

Основными вопросами, обсужденными в ходе совещания, стали:

- влияние пандемии COVID-19 на подходы к диагностике множественной миеломы (ММ) и мониторингования ответа на лечение в текущей эпидемиологической ситуации;
- обсуждение действий, призванных уменьшить количество визитов в клинику, контактов между пациентами и медицинским персоналом, соблюдение режима изоляции пациентов группы риска тяжелого течения инфекции COVID-19;
- нерешенные проблемы лечения ММ во время пандемии COVID-19:
 - клиническая тактика в отношении пациентов с впервые диагностированной ММ, включая проведение ауто- и аллогенной трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК),
 - изменение подходов к терапии рецидивирующей и/или рефрактерной ММ,
 - вопросы переключения с парентеральных на полностью пероральные схемы лечения в целях повышения безопасности пациентов в условиях пандемии;
- обсуждение эффективности и безопасности препарата иксазомиб в терапии рецидивирующей и/или рефрактерной ММ во время пандемии COVID-19:
 - определение таргетных групп пациентов для терапии комбинацией IRd.

Лечение онкологических пациентов в условиях пандемии COVID-19 сопряжено с целым рядом трудностей, которые определяют высокая вероятность тяжелого течения данной инфекции у лиц с компрометированной иммунной системой и необходимость временно перераспределить часть специализирован-

ных медицинских ресурсов на вновь возникшие цели [1]. Следует отметить, что почти 15 % коечного фонда в российских больницах были перепрофилированы для приема пациентов с COVID-19 [2]. Необходимо признать, что существует риск ухудшения качества медицинской помощи онкологическим пациентам, в связи с чем целесообразно обсуждение стратегии наилучших действий в сложившейся ситуации. По состоянию на 21 мая 2020 г. в России было зарегистрировано 317 554 подтвержденных случая инфекции и 3099 смертей [2]. В соответствии с данными национального эпидемиологического анализа пандемии в Китае лишь 1 % (18 из 1590) пациентов с COVID-19 имели в анамнезе онкологическое заболевание [3]. Однако для пациентов со злокачественными опухолями был значимо выше риск тяжелого течения инфекции, потребности в искусственной вентиляции легких, госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии или смерти по сравнению с неонкологическими пациентами: относительный риск (ОР) 3,56 (95 % доверительный интервал 1,65–7,69). Повышенная восприимчивость к тяжелым осложнениям COVID-19 объясняется иммуносупрессивным статусом, вызванным как непосредственно злокачественной опухолью, так и проводимым лечением. Среди пациентов, которые получали химиотерапию или оперативное лечение в пределах 30 дней до инфицирования SARS-CoV-2, риск тяжелых осложнений и смерти был максимальным – 75 % [3]. Несмотря на ограниченность доступных данных и гетерогенность популяции онкологических больных, эти факты не могут не вызывать нашего беспокойства.

Сведения в отношении риска инфекции COVID-19 у пациентов ММ носят ограниченный характер. По данным 14 больниц провинции Хубэй в центральном

Китае, максимально пострадавшей от пандемии, с COVID-19 были госпитализированы 105 (16,4 %) онкологических и 536 неонкологических пациентов. Однако лишь 9 (8,6 %) из 105 пациентов были с гематологическими опухолями, включая лейкозы, лимфомы и ММ. Неблагоприятно инфекция завершилась у 3 из 9 пациентов [4]. Согласно регистру COVID-19, представленному на сайте Американской ассоциации гематологов (American Society of Hematology, ASH), 24 пациента с плазмноклеточными опухолями составили 14,7 % от 163 включенных в него онкогематологических пациентов, уступая первые места острым лейкозам – 52 (31,9 %) и неходжкинским лимфомам – 47 (28,8 %). В результате COVID-19 умерли в общей сложности 47 (30,5 %) из 154 пациентов. Судьба 5 человек не уточнена. В группе парапротеинемических гемобластозов умерли 18,2 % пациентов против 33,3 % с острыми лейкозами и 28,8 % с неходжкинскими лимфомами. Наибольший процент смертности наблюдался на фоне индукционной химиотерапии. Таким образом, вероятность неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с ММ достаточно высока [5].

Пожилой возраст, сопутствующие заболевания, лимфопения и инфекционные осложнения представляют собой важные характеристики пациентов с ММ. Результатом пролиферации миеломного клона является подавление нормального лимфопоэза и функциональной активности В-клеток. Снижение секреции нормальных иммуноглобулинов (иммунопарез), наблюдаемое у большинства пациентов с ММ, также повышает риск инфицирования. Пациенты с ММ получают лечение, которое вызывает дальнейшую иммуносупрессию и увеличивает общий риск. Инфекционные осложнения даже до пандемии были одной из основных причин смерти при ММ [6]. Терапия ингибиторами протеасомы приводит к уменьшению количества CD4⁺ Т-лимфоцитов и повышает риск реактивации вируса *Varicella zoster* и цитомегаловирусной инфекции [7]. Иммуномодулирующие препараты (IMiDs) вызывают нейтропению, которая увеличивает риск инфекции, в том числе пневмонии. Риск инфекции максимален на протяжении первых 3–4 мес терапии. Дексаметазон входит почти во все схемы лечения ММ и представляет собой мощный иммуносупрессивный агент, существенно повышающий риск инфекций, включая пневмоцистную пневмонию и инвазивные микозы [8]. Моноклональное антитело даратумумаб приводит к деплеции NK-клеток, повышая тем самым частоту вирусных и бактериальных инфекций [9]. Таким образом, пациенты с активной ММ, получающие противоопухолевое лечение, являются восприимчивыми к серьезным осложнениям, которые могут возникнуть при инфицировании SARS-CoV-2. Кроме этого, сама инфекция COVID-19 может приводить к лимфо- и нейтропении [10].

Отечественные клинические рекомендации по ведению пациентов с ММ в условиях пандемии COVID-19

в настоящее время отсутствуют. Советом экспертов проведен детальный анализ Международных клинических рекомендаций, представленных International Myeloma Foundation (IMF), International Myeloma Working Group (IMWG) [11], European Society for Medical Oncology (ESMO) [12], International Myeloma Society (IMS) [13] и ASH [14]. Опираясь на собственный опыт и Международные клинические рекомендации, эксперты, представляющие федеральные и региональные гематологические центры России, пришли к представленным ниже выводам по заявленной проблематике.

Совет экспертов сошелся во мнении, что в условиях пандемии COVID-19 нет существенных препятствий для адекватной инструментальной и лабораторной диагностики ММ и мониторинга противоопухолевого ответа в большинстве регионов России. Полное обследование пациентов с впервые диагностированной ММ и начальные курсы индукционной терапии и условиях пандемии COVID-19 следует проводить в стационаре.

- В целях снижения риска инфицирования SARS-CoV-2 рекомендовано минимизировать контакты между пациентами во время диагностики и лечения, шире использовать возможности телемедицины для проведения заочных консультаций. Приоритет имеет более активное назначение пероральных препаратов (иммуномодуляторы, ингибиторы протеасом). Пероральные препараты (леналидомид, иксазомиб) следует выдавать пациенту на 2–3 мес для уменьшения частоты визитов в клинику. Оправданно увеличение интервалов введения препаратов сопроводительной терапии (золедроновая кислота 1 раз в 3 мес). Большинство экспертов сошлись во мнении о нецелесообразности широкого применения препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и оральных антибиотиков для профилактики инфекций.
- По мнению экспертов, необходимо информировать пациентов об их уязвимости к инфекции COVID-19 из-за ослабленной иммунной системы. Важно подчеркнуть необходимость придерживаться рекомендаций по предотвращению инфекции, включая социальное дистанцирование, дезинфекцию поверхностей, частое мытье рук, избегание поездок (за исключением визитов в клинику) и ограничение контактов.
- Лечение активной ММ с симптомами CRAB, как впервые диагностированной, так и рецидивирующей и/или рефрактерной, не может быть отложено.
- Перед началом любого типа противоопухолевой терапии следует выполнить исследование на наличие новой коронавирусной инфекции (ПНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции и определение антител класса IgM и IgG).
- Решение о назначении той или иной терапии впервые диагностированной ММ следует принимать

индивидуально с учетом возраста пациента, стадии ММ, данных флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), особенностей клинического течения (почечная недостаточность, гиперкальциемия, экстрамедуллярное вовлечение), риска инфекционных осложнений, общего состояния и сопутствующих заболеваний.

- Следует отложить проведение аутологичной ТГСК (ауто-ТГСК) до разрешения пандемии COVID-19, особенно у пациентов группы стандартного риска ММ. Если пациент подготовлен к мобилизации гемопоэтических стволовых клеток, сбор и криоконсервирование клеток может быть выполнено, но саму процедуру высокодозной терапии и ауто-ТГСК следует отложить. Индукционная терапия должна быть продолжена до 6–12 циклов с последующим переводом на поддерживающую терапию. Пациенты, получающие поддерживающую терапию леналидомидом после ауто-ТГСК, должны продолжить лечение без модификации.
- От проведения аллогенной ТГСК пациентам с ММ в условиях пандемии COVID-19 следует воздержаться.
- Индукционные схемы VCD и VRd пациентам со стабильным состоянием целесообразно проводить на дому. Введения бортезомиба допустимо выполнять 1 раз в неделю подкожно с увеличением продолжительности цикла терапии с 21 до 28 дней. Пероральный эндоксан предпочтительнее внутривенного циклофосамида. Для уменьшения риска заражения COVID-19 в некритической ситуации дозу дексаметазона следует снизить с 40 до 20 мг/нед пациентам всех возрастных групп. Прием дексаметазона можно прекратить вовсе при достижении очень хорошей частичной ремиссии или более глубокого ответа.
- Пациенты, не рассматриваемые в качестве кандидатов для ауто-ТГСК, могут получать любые схемы, регламентированные Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ММ, включая схемы VMP, VCD, Vd и Rd [15]. Рекомендуется введение бортезомиба 1 раз в неделю подкожно с увеличением продолжительности цикла

терапии с 21 до 28 дней и снижением дозы дексаметазона с 40 до 20 мг/нед.

- Выбор терапии рецидивирующей и/или рефрактерной ММ также следует принимать индивидуально с учетом возраста пациента, данных FISH, характера рецидива (биохимический, индолентный или агрессивный), риска инфекционных осложнений, особенностей ранее проведенной терапии и проявления токсичности, общего состояния пациента и сопутствующих заболеваний.
- Пациенты, получающие парентеральные препараты (бортезомиб, карфилзомиб), могут быть переведены на режим введения 1 раз в неделю. В случае применения схем с моноклональными антителами (даратумумаб, элутузумаб) рекомендуется максимально возможный ранний перевод на введение с частотой 1 раз в 4 нед.
- Для повышения безопасности лечения пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной ММ оправдан перевод со схем с парентеральными введениями на полностью пероральные комбинации. Согласно данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы TOURMALINE-MM1 (IRd против Rd; $n = 722$) медиана выживаемости без прогрессирования в группе IRd составила 20,6 мес против 14,7 мес в группе плацебо/Rd (OR 0,74; $p = 0,01$), частота всех ответов – 78,3 и 71,5 % соответственно ($p = 0,04$). В результате применения нового триплета максимальную пользу получили пациенты группы высокого цитогенетического риска (медиана выживаемости без прогрессирования 21,4 мес против 9,7 мес; OR 0,54; $p = 0,02$) [16].
- На основании собственного опыта, Международных клинических рекомендаций и обсуждения результатов исследования TOURMALINE-MM1 Советом экспертов рекомендовано более широкое применение схемы IRd в условиях пандемии COVID-19. Схема IRd представляется оптимальным выбором для пожилых и молодых ослабленных пациентов с индолентным рецидивом ММ и/или цитогенетикой высокого риска, включая t(4;14) и/или del(17p), после 1–2 линии терапии бортезомибсодержащими схемами.

Председатель Совета экспертов:

Менделеева Лариса Павловна, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе и инновациям, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва)

Эксперты:

Семочкин Сергей Вячеславович, д.м.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заведующая отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

- Поспелова Татьяна Ивановна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист по гематологии СФО и ДВФО (Новосибирск)
- Давыдкин Игорь Леонидович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, проректор по научной и инновационной работе ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист-гематолог Минздрава Самарской области (Самара)
- Митина Татьяна Алексеевна**, д.м.н., профессор курса клинической трансфузиологии при кафедре анестезиологии и реанимации ФУВ, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», главный внештатный специалист-гематолог Московской области (Москва)
- Рехтина Ирина Германовна**, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии плазмноклеточных дискразий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва)
- Соловьев Максим Валерьевич**, д.м.н., заведующий отделением высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва)
- Капланов Камилль Даниялович**, д.м.н., заведующий отделением гематологии ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», главный гематолог Комитета по здравоохранению администрации Волгоградской области (Волгоград)
- Скворцова Наталья Валерьевна**, д.м.н., доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск)
- Желнова Евгения Ивановна**, д.м.н., заведующая отделением гематологии и высокодозной химиотерапии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ» (Москва)

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

1. Камкин Е.Г., Костенко Н.А., Каракулина Е.В. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой корона-вирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. М.: Министерство Здравоохранения Российской Федерации, 2020. Версия 6. 164 с. [Kamkin E.G., Kostenko N.A., Karakulina E.V. et al. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. Version 6. 164 p. (In Russ.)].
2. Статистика по заболеваемости новой коронавирусной инфекцией в России, 2020. Доступно по: <https://стопкоронавирус.рф> (дата обращения 22.05.2020). [Statistics on the incidence of new coronavirus infection in Russia, 2020. Available at: <https://стопкоронавирус.рф> (access date 05.22.2020). (In Russ.)].
3. Liang W., Guan W., Chen R. et al. Cancer Patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21(3):335–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
4. Dai M., Liu D., Miao Liu M. et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov* 2020. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422.
5. COVID-19 Registry for Hematological Malignancy Data Summaries. ASH RC Data Hub, 2020. Available at: <https://www.ashresearchcollaborative.org/s/covid-19-registry-data-summaries>.
6. Blimark C., Holmberg E., Mellqvist U.H. et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica* 2015;100(1):107–13. DOI: 10.3324/haematol.2014.107714.
7. Heider U., Rademacher J., Kaiser M. et al. Decrease in CD4+ T-cell counts in patients with multiple myeloma treated with bortezomib. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10(2):134–7. DOI: 10.3816/CLML.2010.n.019.
8. Ying L., YinHui T., Yunliang Z., Sun H. Lenalidomide and the risk of serious infection in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(28):46593–600. DOI: 10.18632/oncotarget.16235.
9. Nahi H., Chrobok M., Gran C. et al. Infectious complications and NK cell depletion following daratumumab treatment of multiple myeloma. *PLoS One* 2019;14(2):e0211927. DOI: 10.1371/journal.pone.0211927.
10. Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I. et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020. DOI: 10.1002/ajh.25829.
11. COVID-19: Collaboration and Resilience Are Paying Off (March 26, 2020 UPDATE). International Myeloma Foundation (IMF), 2020. Available at: <https://www.myeloma.org/drdrurie-blog/covid-19-collaboration-resilience-are-paying-march-26-2020-update> (access date 22.05.2020).
12. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: multiple myeloma. European Society for Medical Oncology (ESMO), 2020. Available at: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/haematological-malignancies-multiple-myeloma-in-the-covid-19-era> (access date 22.05.2020).
13. International Myeloma Society Recommendations for the Management of Myeloma Patients During the COVID-19 Pandemic. International Myeloma Society (IMS), 2020. Available at: <https://cms.cws.net/content/beta.myelomasociety.org/files/IMS%20recommendations%20for%20Physicians%20Final.pdf> (access date 22.05.2020).
14. COVID-19 and Multiple Myeloma: Frequently Asked Questions. American

- Society of Hematology (ASH), 2020.
Available at: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-multiple-myeloma> (access date 22.05.2020).
15. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний: монография. Под ред.: И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Российское профессиональное общество онкогематологов, 2018. 356 с. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases: monograph. Eds: I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. Moscow: Russian Professional Society of Oncohematologists, 2018. 356 p. (In Russ.)].
16. Avet-Loiseau H., Bahlis N.J., Chng W.J. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood* 2017;130(24):2610–8. DOI: 10.1182/blood-2017-06-791228.

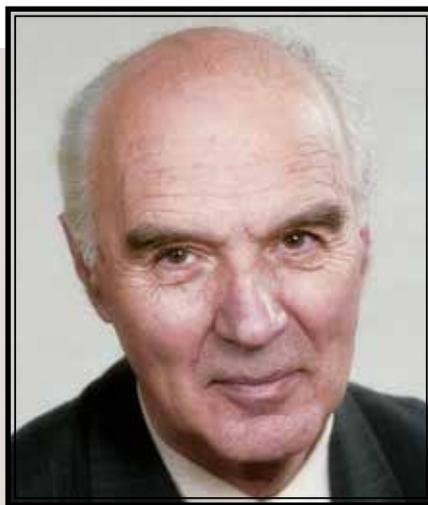
Памяти Андрея Ивановича Воробьева

1928–2020

Андрей Иванович родился 1 ноября 1928 г. в Москве. В 1953 г. окончил 1-й Московский медицинский институт. С 1953 по 1956 гг. работал врачом в Волоколамской районной больнице и занимался терапией, акушерством, патологической анатомией, педиатрией. С 1956 г. обучался в клинической ординатуре Центрального института усовершенствования (ЦИУ) врачей (ныне РМАНПО). В последующем вся его профессиональная деятельность была связана с ЦИУ. В 1963 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, занимаясь изучением структуры эритроцитов при гемолитических анемиях.

В 1966 г. А. И. Воробьев возглавил клинический отдел Института биофизики Минздрава СССР. Здесь была разработана система биологической дозиметрии, которая применялась в лечении лучевой болезни, начали проводиться трансплантации костного мозга. В 1968 г. Андрей Иванович защитил докторскую диссертацию, посвященную опухолевой прогрессии лейкозов, а с 1971 по 2008 гг. заведовал кафедрой гематологии и интенсивной терапии ЦИУ врачей.

В 1987–2011 гг. А. И. Воробьев — директор Института гематологии и переливания крови, преобразованного позже в Гематологический научный центр РАМН. Андрею Ивановичу и его сотрудникам принадлежит заслуга внедрения в отечественную медицинскую практику программной терапии острых лейкозов, интенсивной терапии в условиях глубокого подавления костномозгового кроветворения, что позволило реализовать эффективные методы лечения агрессивных лимфом. После Чернобыльской аварии им и его сотрудниками была разработана система биологической дозиметрии. Велик его вклад в разработку методов терапии краш-синдрома при землетрясениях, принципов оказания трансфузиологической помощи в очагах стихийных и техногенных массовых катастроф, принципов оказания помощи при массивных акушерских кровотечениях.



15 июня 2020 г. после продолжительной болезни ушел из жизни лидер отечественной гематологии, большой ученый и педагог, поистине великий врач, настоящий Гражданин, продолжатель гематологической школы Иосифа Абрамовича Кассирского, наставник российских гематологов, основатель врачебной династии, почетный заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии РМАНПО, главный научный сотрудник НИИЦ гематологии, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Андрей Иванович Воробьев.

В 1991–1992 гг. был первым министром здравоохранения РСФСР. В крайне трудное для страны время, благодаря его большому опыту и профессионализму, были подготовлены важные решения, реализация которых повлияла на развитие отечественного здравоохранения: сохранение научных медицинских центров и подготовку высококвалифицированных кадров. Андрей Иванович добился издания президентского указа от 26 сентября 1992 г. об обособленном финансировании дорогостоящих видов медицинской помощи — сердечно-сосудистой хирургии, нейрохирургии, гематологии и др. Ему принадлежит заслуга подготовки ряда приказов, обеспечивших сохранение научных медицинских центров и определивших развитие

высокотехнологичной и трансплантационной медицинской помощи в стране.

Член-корреспондент РАМН с 1984 г., академик РАМН с 1986 г., академик РАН с 2000 г. Лауреат Государственной премии, награжден орденом Ленина, орденом «За заслуги перед Отечеством» III степени, удостоен Благодарности Президента РФ, отмечен медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением».

Андрей Иванович — автор 400 научных работ, включая монографии и учебники. Его научные труды охватывают множество областей медицины и выходят далеко за рамки гематологии. Под его руководством защищено 57 диссертаций, в том числе 15 докторских. Многие годы он был главным редактором журнала «Гематология и трансфузиология», членом редколлегии ряда журналов и главным терапевтом Медицинского центра Управления делами Президента РФ, более 30 лет был председателем Московского городского научного общества терапевтов.

А. И. Воробьев — продолжатель первой гематологической школы, школы И. А. Кассирского. В течение трех десятилетий организованная им ежегодная конференция оставалась ключевым образовательным гематологическим мероприятием в СССР, а затем и в России.

Особого внимания и уважения заслуживает общественная позиция академика А. И. Воробьева. Его патриотизм является беспримерным. Гражданская позиция нашла отражение в его книге «Я насквозь советский человек». Беды и проблемы страны воспринимались им как собственные, а масштаб его участия в них был поистине государственным. Работа академика А. И. Воробьева и его сотрудников во время землетрясения в Армении, аварии на Чернобыльской АЭС, во многих других горячих точках привела к спасению тысяч человеческих жизней. «Врач подобен Богу» — это изречение было для Андрея Ивановича жизненным кредо.

Мы скорбим об утрате и выражаем искренние соболезнования семье и близким Андрея Ивановича, друзьям и коллегам. Ушла Эпоха, но наследие Андрея Ивановича огромно, а память о нем живет в наших сердцах.