

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

ONCOGEMATOLOGY

*Особенности вторичного
острого миелоидного лейкоза
у детей*

*Раково-тестикулярный
антиген MAGE-C1/CT7
при множественной миеломе*

*Вторичный
гемофагоцитарный синдром
у взрослых больных*

*Особенности экспрессии
антигенов, участвующих
в формировании
иммунологического синапса,
при лимфоме из клеток
маргинальной зоны селезенки*

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

4 2020
Том 15 /
Volume 15

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

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

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

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

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<http://oncohematology.abvpress.ru>

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

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

ОСНОВАН В 2005 Г.

4^{ТОМ 15}
'20

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

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

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, +7 (965) 319-10-53,
alla@abvpress.ru

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

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкогематология»
обязательна.
Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.
В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.
ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)

Онкогематология. 2020. Том 15.
№ 4. 1–112. 00.11.2020.
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42167
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»
127273, Москва, Сигнальный
проезд, 19.
Тираж 3000 экз. Бесплатно.
<http://oncohematology.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н., профессор, заместитель директора онкологического центра, заведующая отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя»; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР

Самочатова Елена Владимировна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный научный сотрудник отдела депрессий кроветворения, миелоидных лейкозов, редких и наследственных болезней ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Валиев 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)

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)

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

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)

Голенков Анатолий Константинович, д.м.н., профессор, академик РАЕН, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. Н.Ф. Владимирского», главный гематолог Московской области (Москва, Россия)

Гривцова Людмила Юрьевна, д.б.н., д.м.н., руководитель отдела лабораторной медицины Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (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)

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 Rudolfsstiftung (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)

Румянцев 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)

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

Россиес 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 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующий кафедрой трансляционной и регенеративной медицины ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)» Минобрнауки России (Москва, Россия)

Талалаев Александр Гаврилович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии 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.

ONCO HEMATOLOGY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

<http://oncohematology.abvpress.ru>

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

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

FOUNDED IN 2005

4^{Vol. 15}
'20

Founder:
PH "ABV-Press"

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. 4. 1–112. 00.11.2020.
© PH "ABV-Press", 2020
Pressa Rossii catalogue index: 42167
Printed at the Mediacolor LLC. 19,
Signalnyy Proezd, Moscow, 127273.
3,000 copies. Free distribution.
<http://oncohematology.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

Zeynalova Pervin A., MD, PhD, Professor, Deputy Director of the Oncological Center, Head of Oncohematology Department, Clinical Hospital "Lapino 2" of the "Mother and Child" Group of companies; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

HONORARY EDITOR

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

DEPUTIES OF EDITOR-IN-CHIEF

Valiev 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)

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)

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

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)

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

Gritsova Ludmila U., DSc, PhD, MD, PhD, Heads the Department of Laboratory Medicine, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

Ponomarev Vladimir B., MD, PhD, Department of Radiology of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York, USA)
Rukavitsyn Oleg A., MD, PhD, Professor, Head of Hematology Center of N.N. Burdenko General Military Clinical Hospital of Ministry of Defense of Russia, Chief Hematologist of the Hospital (Moscow, Russia)

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)

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

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

Uss Anatoly L., MD, PhD, Professor, Chief Hematologist of Ministry of Health of the Republic of Belarus, Member of 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

Ф.А. Махачева, Т.Т. Валиев	
Особенности вторичного острого миелоидного лейкоза у детей.	12
Д.С. Бадмажапова, И.В. Гальцева, Е.Е. Звонков, Ю.О. Давыдова, Н.М. Капранов, Т.Н. Моисеева, А.М. Ковригина, У.Л. Джулакян, К.И. Данишян, К.Р. Сабиров, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко	
Особенности экспрессии антигенов, участвующих в формировании иммунологического синапса, при лимфоме из клеток маргинальной зоны селезенки	18
Э.А. Макунина	
Раково-тестикулярный антиген MAGE-C1/CT7 при множественной миеломе: обзор литературы	29
Л.Л. Головкина, Р.С. Каландаров	
Полиморфизм генов <i>RHD</i> и <i>RHCE</i> : обзор зарубежной литературы и собственных публикаций	38

РЕДКИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

В.Г. Потапенко, А.В. Климович, М.Ю. Первакова, С.В. Лапин, О.В. Голощапов, А.К. Титов, Е.А. Суркова, Е.С. Павлюченко, Н.А. Потихонова, Н.В. Виноградова, Е.В. Догужиева, Г.В. Каченя, Д.Д. Авдошина, И.П. Федуняк, В.В. Рябчикова, Т.Г. Кулибаба, А.В. Рысев, Е.В. Карягина, Н.В. Медведева	
Вторичный гемофагоцитарный синдром у взрослых больных. Анализ 91 наблюдения	52

АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

В.Б. Ларионова, А.В. Снеговой	
Возможности коррекции лекарственной печеночной токсичности при лечении больных с опухолями системы крови	65
В.Т. Сахин, М.А. Григорьев, Е.В. Крюков, С.П. Казаков, А.В. Сотников, А.В. Гордиенко, О.А. Рукавицын	
Патогенетические особенности развития анемии хронических заболеваний у больных со злокачественными новообразованиями и ревматической патологией	82
А.В. Снеговой, В.Б. Ларионова, И.Б. Кононенко	
Синдром анорексии-кахексии у онкологических больных: патогенетические аспекты и возможности лечения	91

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Н.А. Авксентьев, Е.М. Пазухина, Г.С. Тумян, П.А. Зейналова	
Фармакоэкономическая оценка применения препаратов брентуксимаб ведотин, ниволумаб и пембролизумаб для терапии пациентов с рецидивом лимфомы Ходжкина.	103

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEMOBLASTOSES

<i>F.A. Makhacheva, T.T. Valiev</i>	
Clinical features of secondary acute myeloid leukemia in children	12
<i>D.S. Badmazhapova, I.V. Galtseva, E.E. Zvonkov, Yu.O. Davydova, N.M. Kapranov, T.N. Moiseeva, A.M. Kovrigina, U.L. Julhakyann, K.I. Danishyan, K.R. Sabirov, E.N. Parovichnikova, V.G. Savchenko</i>	
Expression features of antigens involved in the formation of immunological synapse in splenic marginal zone lymphoma	18
<i>E.A. Makunina</i>	
Cancer-testis antigen MAGE-C1/CT7 in multiple myeloma: literature review	29
<i>L.L. Golovkina, R.S. Kalandarov</i>	
RHD and RHCE genes polymorphism: literature review	38

RARE HEMATOLOGICAL DISEASES: DIAGNOSTIC DIFFICULTIES

<i>V.G. Potapenko, A.V. Klimovich, M.Yu. Pervakova, S.V. Lapin, O.V. Goloshchapov, A.K. Titov, E.A. Surkova, E.S. Pavluchenko, N.A. Potikhonova, N.V. Vinogradova, E.V. Doguzhieva, G.V. Kachenya, D.D. Avdoshina, I.P. Fedunyak, V.V. Ryabchikova, T.G. Kulibaba, A.V. Rysev, E.V. Karyagina, N.V. Medvedeva</i>	
Secondary hemophagocytic syndrome in adult patients. Study of 91 patients	52

SUPPORTING THERAPY ASPECTS

<i>V.B. Larionova, A.V. Snegovoy</i>	
Correction possibilities of drug-induced liver toxicity in the treatment of patients with blood system tumors	65
<i>V.T. Sakhin, M.A. Grigoriev, E.V. Kryukov, S.P. Kazakov, A.V. Sotnikov, A.V. Gordienko, O.A. Rukavitsyn</i>	
Pathogenetic features of anemia of chronic diseases in patients with malignant neoplasms and rheumatic pathology	82
<i>A.V. Snegovoy, V.B. Larionova, I.B. Kononenko</i>	
Anorexia-cachexia syndrome in cancer patients: pathogenetic aspects and treatment options	91

PHARMACOTHERAPY

<i>N.A. Avxentyev, E.M. Pazuhina, G.S. Tumyan, P.A. Zeynalova</i>	
Pharmacoeconomic analysis of therapy with brentuximab vedotin, nivolumab and pembrolizumab in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma	103

Особенности вторичного острого миелоидного лейкоза у детей

Ф.А. Махачева, Т.Т. Валиев

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

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Введение. Развитие вторых опухолей у лиц, излеченных в детстве от первого злокачественного новообразования, является актуальной проблемой современной онкопедиатрии. Используемые в лечении первой опухоли алкилирующие агенты и ингибиторы топоизомеразы II способны индуцировать развитие вторичного острого миелоидного лейкоза (вОМЛ), результаты терапии которого остаются неудовлетворительными.

Цель исследования — на основании данных литературы и собственных данных определить клинико-биологические особенности и терапевтический потенциал вОМЛ у детей.

Материалы и методы. В исследование были включены 6 больных в возрасте от 7 до 16 лет, которым с июня 1998 г. по декабрь 2016 г. установлен диагноз вОМЛ. Наблюдение за пациентами продолжено по сентябрь 2020 г. Среди первых опухолей, терапия по поводу которых индуцировала развитие вОМЛ, были острый лимфобластный лейкоз, лимфома Беркитта, герминогенная опухоль, остеосаркома, нефробластома.

Результаты и заключение. Из 6 больных, включенных в исследование, живы 2 пациента (+58 и +67 мес после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток), что соответствует общемировым данным. Терапия по флударабинсодержащим схемам и проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток могут быть методом выбора в лечении данной группы больных с неблагоприятным прогнозом.

Ключевые слова: вторичный острый миелоидный лейкоз, лечение, дети

Для цитирования: Махачева Ф.А., Валиев Т.Т. Особенности вторичного острого миелоидного лейкоза у детей. Онкогематология 2020;15(4):12–7.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-12-17



Clinical features of secondary acute myeloid leukemia in children

F.A. Makhacheva, T.T. Valiev

Pediatric 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

Background. Secondary malignancies in pediatric cancer survivors is an actual problem in modern oncopediatrics. Alkylating agents and topoisomerase II inhibitors used for primary tumors treatment, induce secondary acute myeloid leukemia (sAML), which treatment results are unsatisfactory.

Objective. By predicating on literature and own data to evaluate clinical and biologic features and therapeutic potential of pediatric sAML.

Materials and methods. Six patients (age 7–16 years) with sAML were enrolled the study from June 1998 to December 2016. Follow up until September 2020. Primary tumors, which therapy could induce sAML were acute lymphoblastic leukemia, Burkitt lymphoma, germ cell tumor, osteosarcoma, nephroblastoma.

Results and conclusion. From 6 patients, included in the study, 2 are alive (+58 and +67 months after allogeneic stem cell transplantation), that match global data. Fludarabine-containing regimens and allogeneic hematopoietic stem cell transplant could be a method of choice for this unfavorable group of patients.

Key words: secondary acute myeloid leukemia, treatment, children

For citation: Makhacheva F.A., Valiev T.T. Clinical features of secondary acute myeloid leukemia in children. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(4):12–7. (In Russ.).

Введение

Достижения в терапии злокачественных опухолей у детей привели к увеличению выживаемости больных и позволили проводить многолетнее катамнестическое

наблюдение за пациентами. Пристальное внимание к состоянию здоровья лиц, излеченных в детстве от злокачественных новообразований, способствовало определению отдаленных последствий терапии

со стороны эндокринной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, нервной, опорно-двигательной и других систем. Однако кроме неблагоприятного воздействия на органы и системы организма проведенное лечение злокачественного новообразования индуцирует развитие вторых опухолей. Так, у пациентов, перенесших в детском возрасте рак, риск развития второго злокачественного новообразования в 6 раз выше по сравнению с общей популяцией [1]. Существуют убедительные доказательства того, что терапия первой опухоли алкилирующими агентами и ингибиторами топоизомеразы II способствует развитию вторичного лейкоза, как правило миелоидной природы [2].

Связанные с проведенным противоопухолевым лечением миелоидные новообразования (миелодиспластические синдромы и вторичные острые миелоидные лейкозы (ВОМЛ)) возникают как поздний эффект химио- и/или лучевой терапии, а также после трансплантации костного мозга. У лиц, перенесших терапию по поводу солидных опухолей, примерно в 30 % случаев развиваются гемобластозы. Риск манифестации вторичных миелоидных неоплазий повышается через 1–5 лет после проведенной химиотерапии и составляет 0,8–6,3 % [1]. По истечении 10 лет данный риск снижается [3, 4]. Несколько меньше времени (1–2 года) требуется для развития вторичных миелоидных новообразований после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

В современной литературе приводятся примеры развития ВОМЛ в течение 2 лет после терапии лимфомы Беркитта [5]. В целом химиотерапия, применяемая в лечении неходжкинских лимфом, способствует развитию ВОМЛ у 10 % больных, тогда как при лимфоме Ходжкина — у 0,9 %. При хроническом лимфолейкозе риск ВОМЛ составляет 8,2 %. Комплексная терапия рака молочной железы способна индуцировать вторичные миелоидные новообразования в 0,5 % случаев [6].

В соответствии с классификацией опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2016) различают следующие варианты вторичных миелоидных новообразований: ассоциированные с лучевой терапией (на костную систему с активным кроветворением), применением алкилирующих агентов (мелфалан, циклофосфамид, бусульфан, карбоплатин, цисплатин, карбоплатин, дакарбазин, прокарбазин, тиофосфамид и др.), ингибиторами топоизомеразы II (этопозид) и антрациклинами (доксорубин, даунорубин, митоксантрон и др.) [3].

В табл. 1 представлены особенности ВОМЛ, связанного с алкилирующими агентами и ингибиторами топоизомеразы II [2].

Как правило, для случаев ВОМЛ, развившихся после применения ингибиторов топоизомеразы II (эпидофиллотоксины, антрациклины), характерен более короткий период манифестации, чем при использовании алкилирующих агентов. Не только сроки возник-

новения и особенности клинического течения различают ВОМЛ после применения алкилирующих агентов и ингибиторов топоизомеразы II, но и цитогенетические события, отмеченные в бластных клетках ВОМЛ. Так, после лечения алкилирующими агентами и/или лучевой терапии при ВОМЛ чаще встречаются $\text{del}(5q)$ и/или утраты части или всей хромосомы 7 [$-7/\text{del}(7q)$]. Клинически для данных вариантов ВОМЛ характерны латентный период, составляющий около 5 лет, и дебют заболевания с миелодиспластическим синдромом, который часто быстро трансформируется в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) с многолинейной дисплазией. Прогноз при данном варианте ВОМЛ плохой, медиана выживаемости составляет 8 мес.

Особенности ВОМЛ после терапии ингибиторами топоизомеразы II включают более короткий латентный период (1–2 года) и манифестацию лейкоза без предшествующего миелодиспластического синдрома с более благоприятным ответом на интенсивную индукционную терапию. Транслокации с участием KMT2A в 11q23.3 или RUNX1 в 21q22.1 являются общими в этой подгруппе [6].

В опубликованных исследованиях имеются данные о том, что у детей с острым лимфобластным лейкозом, получавших высокие кумулятивные дозы эпидофиллотоксинов (еженедельными или двухнедельными курсами), риск развития ВОМЛ составляет 5–12 %. В то же время при использовании относительно низких курсовых доз этопозид (1500–2500 мг/м²) риск развития ВОМЛ ниже.

Следует различать случаи ВОМЛ, индуцированные химиолучевым воздействием и возникающие как истинные вторые опухоли, не связанные с проводимой ранее химио- и/или лучевой терапией. Примеры включают ВОМЛ у пациентов, единственной терапевтической опцией у которых была хирургическая резекция первичной опухоли. Однако в подобных случаях необходимо принимать во внимание возможные генетические aberrации, лежащие в основе синдрома множественных злокачественных опухолей, а не генотоксичность, вызванную химиотерапией. Примерами генетических нарушений, вызывающих множественные злокачественные опухоли, являются aberrации с вовлечением PIK3CA, AKT, mTOR [7]. Данное положение находит подтверждение в регистрируемой высокой частоте ОМЛ и других видов злокачественных опухолей у пациентов с синдромом Дауна и анемией Фанкони [2].

Прогноз ВОМЛ обычно считается неблагоприятным, 5-летняя выживаемость составляет 18,0–23,7 %, что значительно ниже, чем у детей с ОМЛ *de novo* (53,2–66,9 %) [2, 6, 8]. Для ВОМЛ характерны рефрактерность к химиотерапии и отягощенный соматический статус больного от предшествовавшего лечения, что в ряде случаев лимитирует проведение интенсивной химиотерапии [6]. В тех редких случаях ВОМЛ, при которых возможно проведение высокодозной химиотерапии с последующей аллогенной трансплантацией

Таблица 1. Характеристики вторичного ОМЛ, индуцированного химиотерапией

Table 1. Characteristics of chemotherapy-induced secondary AML

Особенность Feature	Эпиподофиллотоксины Epipodophyllotoxins	Антрациклины/митоксантрон Anthracyclines/mitoxantrone	Алкилирующие агенты Alkylating agents
Генетические aberrации Genetic aberrations	Перестройки MLL AML1-ETO CBFβ-MYH11 PML-RARα MLL rearrangements AML1-ETO CBFβ-MYH11 PML-RARα	PML-RARα AML1-ETO CBFβ-MYH11 Перестройки MLL PML-RARα AML1-ETO CBFβ-MYH11 MLL rearrangements	Моносомия или частичные делеции хромосом 7 и 5 Monosomy or partial deletions of chromosomes 7 and 5
Средний период времени между диагностикой первичного злокачествен- ного образования и разви- тием вторичного ОМЛ, лет The average time between diagnosis of primary malignancy and the development of secondary AML, years	2–3	2–3	5–7
Классическая манифестация Classical manifestation	Острое начало; ОМЛ M3, M4, M5 Acute onset; AML M3, M4, M5	Острое начало; ОМЛ M3, M4, M5 Acute onset; AML M3, M4, M5	Длительное начало; обычно ОМЛ M1 Prolonged onset; usually AML M1
Дополнительные факторы риска Additional risk factors	Высокая кумулятивная доза, частота введения, длительное введение низкой дозы, особенности больного (полимор- физм CYP3A, гены GST1, TPMT) High cumulative dose, frequency of administration, long-term administration of a low dose, patient characteristics (CYP3A polymorphism, GST1, TPMT genes)	Высокая кумулятивная доза, сопутствующее использова- ние алкилирующих агентов High cumulative dose, simultaneous use of alkylating agents	Высокая кумулятивная доза, молодой возраст, одновременное использование эпиподо- филлотоксинов High cumulative dose, young age, simultaneous use of epipodophyllotoxins

Примечание. ОМЛ — острый миелоидный лейкоз.

Note. AML — acute myeloid leukemia.

гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), 5-летняя безрецидивная выживаемость достигает 43 % [3].

Цель исследования — на основании данных литературы и собственных данных определить клинико-биологические особенности и терапевтический потенциал вОМЛ у детей.

Материалы и методы

В период с июня 1998 г. по декабрь 2016 г. в детском отделении химиотерапии гемобластозов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина находились на лечении 6 пациентов (2 мальчика, 4 девочки) в возрасте от 7 до 16 лет с вОМЛ. Наблюдение за больными продолжено по сентябрь 2020 г. У 3 больных первая опухоль была солидной природы, у 3 — гемобластоз. Терапию больным вОМЛ проводили по протоколам НИИ ДОГ ОМЛ 2007 и AML-BFM 93, также использовали схему FLA (флударабин 30 мг/м²/сут внутривенно капельно в 1–5-й дни, цитарабин 2000 мг/м²/сут внутривенно капельно в 1–5-й дни), в 3 случаях с включением 5-азациитидина (75 мг/м²/сут в 15–19-й дни) [8].

Ответ на терапию оценивали по данным исследования костного мозга после каждого блока терапии:

- полный ответ (M1) — <5 % бластных клеток в костном мозге при отсутствии бластных клеток в периферической крови;
- частичный ответ (M2) — 6–25 % бластных клеток при отсутствии бластных клеток в периферической крови;
- отсутствие ответа (M3) — >25 % бластных клеток в костном мозге или развитие экстрамедуллярного очага болезни.

В связи с небольшой группой больных, включенных в исследование, статистическую обработку полученных результатов не проводили.

Результаты

Все больные находились в полной ремиссии по поводу первичной опухоли. Срок развития вОМЛ составил 3,16 (2–5) года. Характеристика пациентов с вОМЛ представлена в табл. 2. По FAB-варианту случаи вОМЛ были распределены следующим образом: M1-вариант —

1 пациент (первичная опухоль — нефробластома); М4-вариант — 2 пациента (у обоих первичная опухоль — острый лимфобластный лейкоз); М5-вариант — 3 пациента (первичные опухоли — герминогенная опухоль, лимфома Беркитта, остеосаркома).

Цитогенетическое исследование костного мозга было выполнено 4 пациентам, благоприятных хромосомных aberrаций ни у кого не выявлено. У 2 пациентов определялась транслокация t(9;11), у 2 — транслокация t(11;19).

В соответствии с критериями современных протоколов терапии ОМЛ вторичная природа ОМЛ является неблагоприятным фактором, стратифицирующим пациента в группу высокого риска. Лечение по протоколам НИИ ДОГ ОМЛ 2007 и AML-BFM 93 получили 2 пациента (пациенты № 1 и 4; см. табл. 2), однако после 1-го блока химиотерапии у пациента № 4 констатировано рефрактерное течение заболевания, у пациента № 1 развился сверхранный рецидив. Последующая попытка терапии рефрактерного вОМЛ по схеме HAM, а затем FLA не привела к редукции опухолевого клона в костном мозге, что стало фатальным для пациента № 4 (см. табл. 2). У пациента № 1 два последующих курса по схеме FLA привели к достижению М1-ответа по данным исследования костного мозга и позволили консолидировать полученный противоопухолевый эффект алло-ТГСК. Тем не менее через 24 мес от момента диагностики вОМЛ развился инкурабельный рецидив (см. табл. 2).

Терапию остальных 4 больных проводили по схеме FLA. В 2 случаях после 1-го курса FLA получен М1-ответ. У 1 пациента последующая консолидирующая терапия с алло-ТГСК привела к полной ремиссии, которая продолжается уже более 67 мес (пациент № 2; см. табл. 2). Во 2-м случае проведение алло-ТГСК по достижении первой ремиссии оказалось невозможным в связи с длительным течением инфекционных осложнений, развившихся в посткурсовом периоде. Консолидация полученного ответа проводилась дополнительным курсом FLA, но оказалась недостаточной, у пациента развился поздний рецидив. Последующая терапия по схеме FLA с 5-азациитидином оказалась эффективной, а коморбидный фон позволил провести алло-ТГСК (пациент № 3; см. табл. 2).

Еще в 1 случае после курса FLA получен частичный ответ (М2), последующая терапия не привела к полному ответу, и у больного развился ранний рецидив. Противорецидивная терапия по схеме FLA с 5-азациитидином оказалась эффективной (М1-ответ) и позволила провести алло-ТГСК, но через 24 мес после

установления диагноза вОМЛ развился рецидив (пациент № 5; см. табл. 2). Также фатальное течение вОМЛ, несмотря на проводимую терапию, констатировано у пациента № 6 (см. табл. 2).

Следовательно, из 6 больных вОМЛ даже при проведении интенсивной химиотерапии с последующей алло-ТГСК живы 2 пациента, что свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования лечебных подходов при вОМЛ.

Обсуждение

Проведение рискадаптированной химиотерапии при солидных опухолях и гемобластозах позволяет получить высокие показатели выживаемости больных. Однако помимо достижения непосредственного противоопухолевого эффекта важно помнить об отдаленных осложнениях проводимого лечения, среди которых большую медико-социальную проблему составляют вторые опухоли. Канцерогенный потенциал алкилирующих агентов и ингибиторов топоизомеразы II способен индуцировать развитие вОМЛ. Данная патология является прогностически крайне неблагоприятной, поскольку представлена вариантами заболевания, характеризующимися высоким риском рецидива и рефрактерным течением. В настоящее время нет единого мнения относительно терапии вОМЛ: по протоколам первичного ОМЛ (группа высокого риска) или в соответствии с программами рецидивов/рефрактерных форм.

Тем не менее с учетом нашего небольшого опыта можно отметить, что все пациенты, которым проводилась терапия по протоколам первичного ОМЛ, несмотря на стратификацию их в группу высокого риска, погибли, даже после выполнения алло-ТГСК. Несколько лучше оказались результаты терапии по флуарабинсодержащей схеме с последующей алло-ТГСК.

Заключение

Таким образом, улучшение результатов лечения вОМЛ должно идти по пути уменьшения частоты их возникновения за счет оптимизации терапии первичной опухоли, направленной на снижение кумулятивной дозы алкилирующих агентов и ингибиторов топоизомеразы II, дальнейшего изучения иммунологических и молекулярно-биологических основ лейкогенеза с последующим синтезом таргетных препаратов. Также следует рассматривать в качестве терапевтических схем выбора флуарабинсодержащие программы терапии с обязательным проведением алло-ТГСК.

Таблица 2. Клиническая характеристика вОМЛ у детей
Table 2. Clinical characteristics of sAML in children

Пациент Patient	Первичный диагноз, год Primary diagnosis, year	Пол Gender	Воз- раст, лет Age, years	FAV- вариант вОМЛ, год sAML FAV-variant, year	Цитогене- тика Cytogenetics	Программа терапии вОМЛ sAML therapy protocol	Ответ на терапию Therapy response	Особенность течения вОМЛ sAML features	Противореци- дивная програм- ма до ТТСК Relapse therapy program before HSCT	Ответ на противо- рецидивную программу Response to relapse therapy	Аллоген- ная ТТСК Allogeneic HSCT	Исход Outcome
1	Герминоген- ная опухоль, 2010 Germ cell tumor, 2010	Жен- ский Female	9	M5, 2013	t(9;11)	AML-BFM 93	M1	Сверхранный рецидив Very early relapse	FLA	M1	Да Yes	+ 24 мес, рецидив, <i>lethalis</i> + 24 months, relapse, death
2	Лимфома Беркитта, 2013 Burkitt's lymphoma, 2013	Муж- ской Male	10	M5, 2015	Нет данных No data	FLA	M1	Ремиссия Remission	—	—	Да Yes	+ 67 мес, жив + 67 months, alive
3	Нефроблас- тома, 2012 Nephroblastoma, 2012	Жен- ский Female	8	M1, 2015	t(11;19)	FLA	M1	Поздний рецидив Late relapse	FLA + азаци- тин FLA + azacytidine	M1	Да Yes	+ 58 мес, жив + 58 months, alive
4	Острый лимфобласт- ный лейкоз, 2008 Acute lymphoblastic leukemia, 2008	Муж- ской Male	4	M4, 2012	Нет данных No data	НИИ ДОГ ОМЛ 2007	M1	Рефрактерное течение Refractory	НАМ + FLA	M3	Нет No	+ 1 мес, прогресси- рование, <i>lethalis</i> + 1 month, progression, death
5	Острый лимфобласт- ный лейкоз, 2012 Acute lymphoblastic leukemia, 2012	Жен- ский Female	9	M4, 2014	t(9;11)	FLA	M2	Ранний рецидив Early relapse	FLA + азаци- тин FLA + azacytidine	M1	Да Yes	+ 24 мес, рецидив, <i>lethalis</i> + 24 months, relapse, death
6	Остео- саркома, 2011 Osteosarcoma, 2011	Жен- ский Female	10	M5, 2016	t(11;19) (p13;q23)	FLA	M3	Рефрактерное течение Refractory	FLA + азаци- тин FLA + azacytidine	M3	Нет No	+ 10 мес, прогресси- рование, <i>lethalis</i> + 10 months, progression, death

Примечание. вОМЛ — вторичный острый миелоидный лейкоз; ТТСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Note. sAML — secondary acute myeloid leukemia; HSCT — hematopoietic stem cell transplantation.

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

1. Inskip P.D., Curtis R.E. New malignancies following childhood cancer in the United States, 1973–2002. *Int J Cancer* 2007;121(10):2233–40. DOI: 10.1002/ijc.22827.
2. Hijiya N., Ness K.K., Ribeiro R.C. Acute leukemia as a secondary malignancy in children and adolescents: current findings and issues. *Cancer* 2009;115(1):23–35. DOI: 10.1002/cncr.23988.
3. Bhatia S. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Semin Oncol* 2013;40(6):666–75. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2013.09.013.
4. Advani P.G., Schonfeld S.J. Risk of therapy-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia after childhood cancer: a population-based study. *Leukemia* 2019;33(12):2947–78. DOI: 10.1038/s41375-019-0520-y.
5. Lee S.S. Therapy-related acute myeloid leukemia following treatment for Burkitt's lymphoma. *Chonnam Med J* 2017;53(3):229–30. DOI: 10.4068/cmj.2017.53.3.229.
6. McNerney M.E., Godley L.A., Le Beau M.M. Therapy-related myeloid neoplasms: when genetics and environment collide. *Nat Rev Cancer* 2017;17(9):513–27. DOI: 10.1038/nrc.2017.60.
7. Agarwal R., Liebe S., Turski M.L. et al. Targeted therapy for genetic cancer syndromes: Von Hippel–Lindau disease, Cowden syndrome, and Proteus syndrome. *Discov Med* 2015;19(103):109–16.
8. 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. [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.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-19-28.

Вклад авторов

Ф.А. Махачева: сбор и анализ данных, написание текста рукописи, окончательное одобрение рукописи;

Т.Т. Валиев: сбор и анализ данных, разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, научное редактирование, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

F.A. Makhacheva: data collection and analysis, article writing, final approval of the manuscript;

T.T. Valiev: data collection and analysis, study design development, article writing, article editing, final approval of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. 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.

Особенности экспрессии антигенов, участвующих в формировании иммунологического синапса, при лимфоме из клеток маргинальной зоны селезенки

Д.С. Бадмажапова, И.В. Гальцева, Е.Е. Звонков, Ю.О. Давыдова, Н.М. Капранов, Т.Н. Моисеева, А.М. Ковригина, У.Л. Джулакян, К.И. Данишян, К.Р. Сабиров, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко

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

Контакты: Дарима Сэмункоевна Бадмажапова badmazhapova-darima@mail.ru

Введение. Лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки (ЛМЗС) — индолентная неходжкинская В-клеточная лимфома, представленная морфологически зрелыми В-клетками, которые формируют маргинальную зону фолликулов белой пульпы селезенки. Опухолевые В-клетки ЛМЗС не имеют специфичных иммунофенотипических маркеров и, как правило, данный диагноз требует исключения других неходжкинских В-клеточных лимфом. Несмотря на индолентное течение ЛМЗС, встречаются рефрактерные формы и прогрессирующее течение заболевания, при этом отмечается ежегодный рост заболеваемости ЛМЗС. Механизмы уклонения опухолевых клеток от иммунологического контроля разнообразны. Обнаружено, что для В-лимфопротиперативных заболеваний характерна экспрессия антигенов гистосовместимости HLA I/II класса и костимуляторных молекул CD80 и CD86. Таким образом, опухолевые В-лимфоциты могут выступать в качестве антигенпрезентирующих клеток для Т-лимфоцитов.

Т-клеточный иммунный ответ играет важную роль в противоопухолевом контроле. Известно, что для адекватной активации Т-лимфоцитов требуется формирование иммунологического синапса и наличие 2 активационных сигналов (распознавание антигена и костимуляция CD28-CD80/86). Согласно современной концепции развития опухолевых заболеваний происходит постепенная селекция опухолевых клонов, в результате чего остаются лишь «невидимые» для иммунной системы опухолевые клетки. Механизмы уклонения опухолевых В-клеток ЛМЗС от иммунного надзора в настоящее время до конца не изучены.

Цель исследования — изучить особенности экспрессии антигенов, входящих в состав иммунологического синапса, у больных ЛМЗС в периферической крови.

Материалы и методы. В исследование включены 10 пациентов с впервые установленным диагнозом ЛМЗС. У всех пациентов определена IV стадия заболевания по классификации Ann Arbor. На 1-м этапе лечения всем пациентам была выполнена спленэктомия. У 2 пациентов выявлено прогрессирование ЛМЗС после спленэктомии, что потребовало проведения химиотерапии. В контрольную группу вошли 25 здоровых доноров. В качестве материала для анализа использовали периферическую кровь. Исследование проводили однократно в дебюте заболевания на 6-цветном проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II (BD Biosciences, США).

Результаты. Опухолевые В-клетки ЛМЗС отличаются от В-клеток здоровых доноров большей долей клеток CD80⁺, FAS⁺, PD-1⁺, что указывает на активированное состояние В-клеток при ЛМЗС. Доля Т-клеток CD4⁺PD-1⁺ и CD8⁺PD-1⁺ у пациентов с ЛМЗС была выше по сравнению с таковой в контрольной группе. У пациентов с ЛМЗС с наличием прогрессии после спленэктомии отмечалась большая доля Т-клеток, экспрессирующих PD-1, по сравнению с пациентами с индолентным течением ЛМЗС.

Заключение. Таким образом, наиболее значимым механизмом уклонения от иммунного надзора при ЛМЗС является подавление функции Т-лимфоцитов через взаимодействие PD-1—PD-L1. Наиболее выраженное угнетение Т-клеточного звена иммунитета вызывает неконтролируемое течение опухолевого процесса.

Ключевые слова: лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки, иммунологический синапс, иммунный ответ при лимфомах

Для цитирования: Бадмажапова Д.С., Гальцева И.В., Звонков Е.Е. и др. Особенности экспрессии антигенов, участвующих в формировании иммунологического синапса, при лимфоме из клеток маргинальной зоны селезенки. Онкогематология 2020;15(4):18–28.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-18-28



Expression features of antigens involved in the formation of immunological synapse in splenic marginal zone lymphoma

D.S. Badmazhapova, I.V. Galtseva, E.E. Zvonkov, Yu.O. Davydova, N.M. Kapranov, T.N. Moiseeva, A.M. Kovrigina, U.L. Julhakyan, K.I. Danishyan, K.R. Sabirov, E.N. Parovichnikova, V.G. Savchenko

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

Background. Splenic marginal zone lymphoma (SMZL) is an indolent non-Hodgkin's B-cell lymphoma. It presents morphologically by mature lymphoid B-cells. They conform to these immunological characteristics of marginal zone lymphocytes from secondary follicles. The tumor B-cells of SMZL do not have specific markers of immunophenotype and requires the exclusion of other non-Hodgkin's B-cell lymphomas. There is an annual increase in the incidence of SMZL. There are refractory forms and progressive course of the SMZL.

There is a huge variety of the mechanisms of evading tumor cells from immunological control. Unlike solid tumors, B-lymphoproliferative diseases are characterized by the expression of HLA I/II and co-stimulatory molecules (CD80 and CD86). Therefore, tumor B-lymphocytes can act as antigen-presenting cells (APC) for T lymphocytes.

The T-cell immune response is known to play an important role in antitumor control. It is known that effective activation of T-lymphocytes requires the formation of an immunological synapse and the presence of two activation signals (antigen recognition and co-stimulation of CD28-CD80/86). According to the modern concept of tumor development, there is a gradual selection of tumor clones. As a result, only tumor cells that are invisible to the immune system remain. Mechanisms of evasion of tumor B-cells of SMZL from immune surveillance are currently not fully understood and are being actively studied.

Objective: to study the expression features of antigens involved in the formation of immunological synapse in patients with SMZL in peripheral blood.

Materials and methods. The study includes 10 primary SMZL patients; all patients have stage IV according to the Ann Arbor classification. Splenectomy was performed for all patients as a first stage of treatment. Two patients had progression of SMZL after splenectomy, which required chemotherapy. The control group included 25 healthy donors. Peripheral blood was used as a material for analysis. The study was conducted on a 6-color BD FACS Canto II flow cytometer (BD Biosciences, USA) immediately after diagnosis.

Results. Tumor B-cells of SMZL are different from B-cells of healthy donors with a greater proportion of CD80⁺, FAS⁺, PD-1⁺-cells, which may correspond to activated B-cells. The proportion of CD4⁺PD-1⁺ and CD8⁺PD-1⁺ T-cells in patients with SMZL was higher in comparison with the control group. There was a large proportion of T-cells expressing PD-1 in the group of patients with SMZL progression after splenectomy in comparison with the group of patients with indolent course of SMZL.

Conclusion. Thereby, tumor B-cells of the SMZL retains the features of non-tumor analogues. The most significant mechanism for evading immune surveillance in an SMZL is inhibition of the T-cell immunity via the PD-1–PD-L1 pathway. The most pronounced inhibition of T-cell immunity causes an uncontrolled tumor process.

Key words: splenic marginal zone lymphoma, immunological synapse, immune response in lymphomas

For citation: Badmazhapova D.S., Galtseva I.V., Zvonkov E.E. et al. Expression features of antigens involved in the formation of immunological synapse in splenic marginal zone lymphoma. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2020;15(4):18–28. (In Russ.).

Введение

Лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки (ЛМЗС) – индолентная неходжкинская В-клеточная лимфома, представленная морфологически зрелыми В-клетками, которые формируют маргинальную зону фолликулов белой пульпы селезенки [1]. Среди всех В-лимфопротеративных заболеваний доля ЛМЗС составляет 0,9–1 % [1–4]. ЛМЗС клинически характеризуется спленомегалией, нередко выраженными симптомами интоксикации, умеренным лейкоцитозом за счет лимфоцитоза, часто увеличением лимфатических узлов в области ворот селезенки, поражением костного мозга, лейкокемизацией и в части случаев протекает с секрецией моноклонального иммуноглобулина, который обнаруживается в сыворотке крови и/или моче.

Согласно современной концепции развития опухолевых заболеваний происходит постепенная селекция опухолевых клонов, в результате чего остаются лишь «невидимые» для иммунной системы опухолевые клетки [5–8]. Поэтому приобретение клетками опухолевого фенотипа является многоступенчатым процессом, в ходе которого эти клетки получают уникальные биологические свойства [8–10]. Механизмы уклонения опухолевых клеток от иммунного надзора разнообразны. Для В-лимфопротеративных заболеваний характерна экспрессия антигенов гистосовместимости HLA I/II класса и костимуляторных молекул CD80 и CD86. Таким образом, опухолевые В-лимфоциты могут выступать в качестве антигенпрезентирующих клеток для Т-лимфоцитов [11, 12].

Немаловажная роль в противоопухолевом иммунном ответе отводится Т-лимфоцитам, в частности регулированию экспрессии молекул, участвующих в формировании иммунологического синапса [13]. В основе патогенеза заболевания лежат нарушение апоптоза опухолевых клеток, а также их способность вызывать анергию Т-лимфоцитов и тем самым избегать иммунного надзора. В норме пути ингибирования Т-лимфоцитов необходимы для подавления иммунного ответа после элиминации антигена из организма и/или предотвращения аутоиммунных реакций [14, 15]. Отсутствие второго костимуляторного сигнала вызывает анергию Т-лимфоцитов [7–10, 14, 15]. Снижение экспрессии на опухолевых В-клетках молекулы FAS предотвращает внешний, FAS-опосредованный, путь апоптоза [16, 17]. Также важную роль в развитии анергии иммунной системы играют ингибирующие пути регуляции клеток, в частности путь PD-1/PD-L1.

PD-1 (CD279) – рецептор, относящийся к иммунным контрольным точкам, негативно регулирует функцию клеток, в частности Т-лимфоцитов, и его экспрессия на Т-клетках наблюдается спустя некоторое время после их активации [18, 19]. В силу взаимодействия с лигандами PD-L1 (CD274) и PD-L2 (CD273) PD-1 подавляет пролиферацию, продукцию цитокинов и цитотоксические возможности Т-клеток, поддерживая процесс периферической толерантности [16]. PD-L1 может экспрессироваться как на гемопоэтических, так и на негемопоэтических клетках [20, 21], что играет важную роль в механизмах толерантности. В дополнение к этому PD-L1 часто экспрессируется на опухолевых

клетках как один из механизмов уклонения от иммунного надзора [22–24].

Повышение экспрессии PD-1 на поверхности Т-лимфоцитов является признаком «истощенного» иммунотипа, что указывает на сниженную функциональную активность Т-клеток [25, 26]. «Истощенный» иммунотип цитотоксических Т-лимфоцитов был описан при хронической вирусной инфекции. При этом Т-лимфоциты экспрессировали PD-1, после чего наблюдалась прогрессирующая потеря функции цитотоксичности и продукции цитокинов [27]. Также было обнаружено, что при опухолевых заболеваниях опухольинфильтрирующие Т-лимфоциты экспрессируют PD-1, что указывает на их «истощенный» иммунотип. При изучении Т-клеточного звена иммунитета у пациентов с лимфомами было выявлено, что Т-лимфоциты экспрессировали на мембране PD-1 с большей плотностью, что также свидетельствовало об «истощении» функции Т-клеток при лимфомах [25, 26]. В настоящее время определено, что опухолевое микроокружение также может влиять на «истощение» функции Т-клеток [25–30].

Таким образом, существует достаточно большое количество данных о механизмах уклонения опухолевых лимфоцитов при В-клеточных лимфомах от иммунного надзора и подавления Т-клеточного звена иммунитета. Однако данных об особенностях опухолевых В-клеток при ЛМЗС и Т-клеточного иммунитета при этом заболевании немного.

Цель исследования — изучение экспрессии антигенов, входящих в состав иммунологического синапса (FAS, CD80, CD86, PD-1 и PD-L1) на опухолевых клетках ЛМЗС, а также экспрессии PD-1 и PD-L1 на поверхности CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток.

Материалы и методы

В исследование были включены 10 пациентов (7 женщин и 3 мужчин) с впервые установленным диагнозом ЛМЗС. Медиана возраста составила 60 (49–70) лет. У всех пациентов определена IV стадия заболевания по классификации Ann Arbor (поражение костного мозга и лейкомизация). У всех пациентов отмечалась спленомегалия (18–31 см). На 1-м этапе в качестве 1-й линии терапии была выполнена спленэктомия. Прогрессирование ЛМЗС после спленэктомии зарегистрировано у 2 (20 %) пациентов, что потребовало проведения химиотерапии.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, до и после спленэктомии представлена в табл. 1.

Контрольную группу составили 25 здоровых доноров (13 женщин и 12 мужчин). Медиана возраста доноров составила 48 (40–64) лет.

Исследование проведено с сентября 2015 г. по январь 2018 г. В качестве материала для анализа использовали периферическую кровь с антикоагулянтom ЭДТА. Исследование выполнено однократно в дебюте

Таблица 1. Характеристика пациентов с лимфомой из клеток маргинальной зоны селезенки

Table 1. Characteristics of patients with splenic marginal zone lymphoma

Характеристика Characteristic	До спленэктомии Before splenectomy	После спленэктомии After splenectomy
Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	10	10
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	61 (47–74)	61 (47–74)
IV стадия по классификации Ann Arbor, <i>n</i> (%) IV stage according to Ann Arbor classification, <i>n</i> (%)	10 (100)	—
Уровень лактатдегидрогеназы повышен (>378 Е/л), <i>n</i> (%) Lactate dehydrogenase level (>378 U/L), <i>n</i> (%)	10 (100)	5 (50)
Размер селезенки, <i>n</i> (%): Spleen size, <i>n</i> (%):		
умеренный (12–15 см) moderate (12–15 cm)	0	
выраженный (15–20 см) pronounced (15–20 cm)	2 (20)	
значительный (20–25 см) significant (20–25 cm)	6 (60)	—
массивный (26–30 см) massive (26–30 cm)	0	
гигантский (>30 см) giant (>30 cm)	2 (60)	
Анемия (уровень гемоглобина <110 г/л), <i>n</i> (%) Anemia (hemoglobin level <110 g/L), <i>n</i> (%)	6 (60)	2 (20)
Тромбоцитопения (уровень тромбоцитов <180 × 10 ⁹ /л), <i>n</i> (%) Thrombocytopenia (platelet count <180 × 10 ⁹ /L), <i>n</i> (%)	9 (90)	2 (20)
Лейкоцитоз (уровень лейкоцитов >9 × 10 ⁹ /л), <i>n</i> (%) Leukocytosis (leukocyte count >9 × 10 ⁹ /L), <i>n</i> (%)	4 (40)	5 (5)
Лимфоцитоз (уровень лимфоцитов >25 %), <i>n</i> (%) Lymphocytosis (lymphocyte count >25 %), <i>n</i> (%)	10 (100)	9 (90)
Прогрессирование, <i>n</i> (%) Progression, <i>n</i> (%)	10 (100)	2 (20)

заболевания на 6-цветном проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II (BD Biosciences, США).

Сначала проводили лизис эритроцитов раствором, содержащим хлорид аммония, PharmLyse (BD Biosciences, США), затем клетки осаждали центрифугированием и отмывали в растворе CellWash (BD Biosciences, США). Использовали моноклональные антитела

против CD19 PE (SJ25C1), CD5 PerCP-Cy5.5 (L17F12), CD4 APC-Cy7 (SK3), CD8 PerCP (SK1), CD3 APC (SK7), CD279 (PD-1) FITC (M1H4), CD274 (PD-L1) PE-Cy7 (M1H1), CD80 FITC (L307.4), CD86 APC (2331), CD95 (FAS) PE-Cy7 (DX2), CD45 APC-Cy7 (2D1) производства BD Biosciences (США).

Подробная схема гейтирования В-клеток представлена на рис. 1. На 1-м этапе проводили выделение клеток по параметру прямого светорассеяния (FSC-A против FSC-H), отбирали одиночные клетки, «дубли» из исследования исключали. Далее исключали «дебрис» (FSC-A против SSC-A). По экспрессии антигена CD45 выделяли только лейкоциты (CD45⁺-клетки). Далее отбирали CD19⁺CD5⁻-В-клетки. Клональность В-клеток подтверждалась рестрикцией по легким цепям иммуноглобулинов (см. рис. 1).

После выделения опухолевого гейта определяли долю опухолевых В-клеток, экспрессирующих FAS, CD80, CD86, PD-1, PD-L1. На рис. 2 представлены при-

меры популяций клеток, положительных по маркерам FAS, CD80, CD86, PD-1, PD-L1. Для выделения субпопуляции, экспрессирующей определенный антиген, использовали метод контроля «флуорохром минус один» (ФМО).

Подробная схема гейтирования Т-клеток представлена на рис. 3. На 1-м этапе проводили выделение клеток по параметру прямого светорассеяния (FSC-A против FSC-H), отбирали одиночные клетки, «дубли» и «дебрис» (FSC-A против SSC-A) из исследования исключали. По маркеру CD3 выделяли только Т-лимфоциты и проводили обратное гейтирование. Далее разделяли Т-лимфоциты по экспрессии CD8 (цитотоксические Т-клетки) и CD4 (Т-хелперы).

Подсчитывали долю клеток CD4⁺ и CD8⁺, экспрессирующих молекулы PD-1. На рис. 4 представлен пример положительной экспрессии PD-1 на CD4⁺- и CD8⁺-Т-клетках, а также пример отрицательного контроля ФМО.

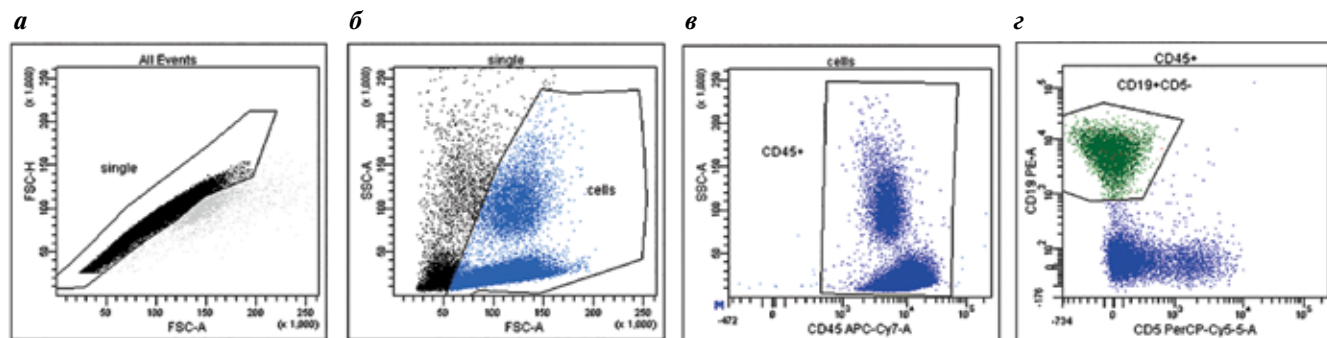


Рис. 1. Выделение и анализ В-клеток методом проточной цитофлуориметрии: а – выделение только одиночных клеток; б – исключение из анализа «дебриса»; в – выделение CD45⁺-клеток; г – выделение популяции CD19⁺CD5⁻-клеток

Fig. 1. Selection and analysis of B-cells by flow cytometry: а – selection of single cells only; б – exclusion of debris from analysis; в – CD45⁺-cells selection; г – CD19⁺CD5⁻-cells selection

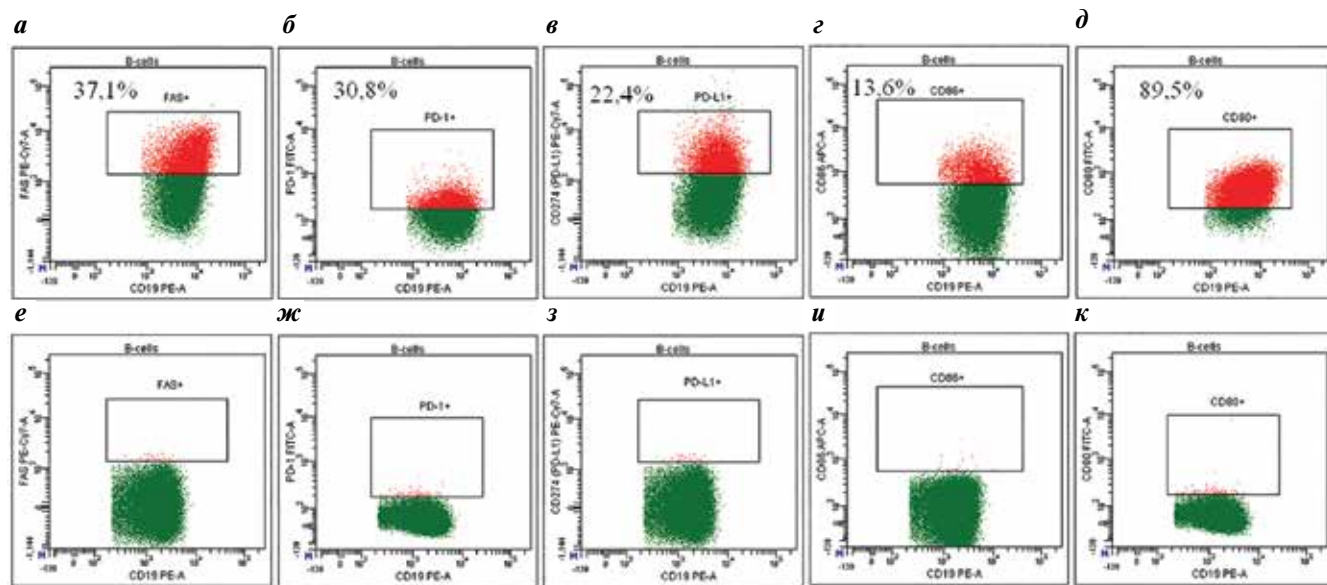


Рис. 2. Примеры точечных диаграмм, применяемых для определения на опухолевых В-клетках лимфомы из клеток маргинальной зоны селезенки доли FAS (а), PD-1 (б), PD-L1 (в), CD86 (г), CD80 (д); контроль «флуорохром минус один» (ФМО) для FAS (е), PD-1 (ж), PD-L1 (з), CD86 (и), CD80 (к)

Fig. 2. Scatter charts examples of FAS (а), PD-1 (б), PD-L1 (в), CD86 (г), CD80 (д) proportion on tumor B-cells of splenic marginal zone lymphoma; control “fluorescence minus one” (FMO) for FAS (е), PD-1 (ж), PD-L1 (з), CD86 (и), CD80 (к)

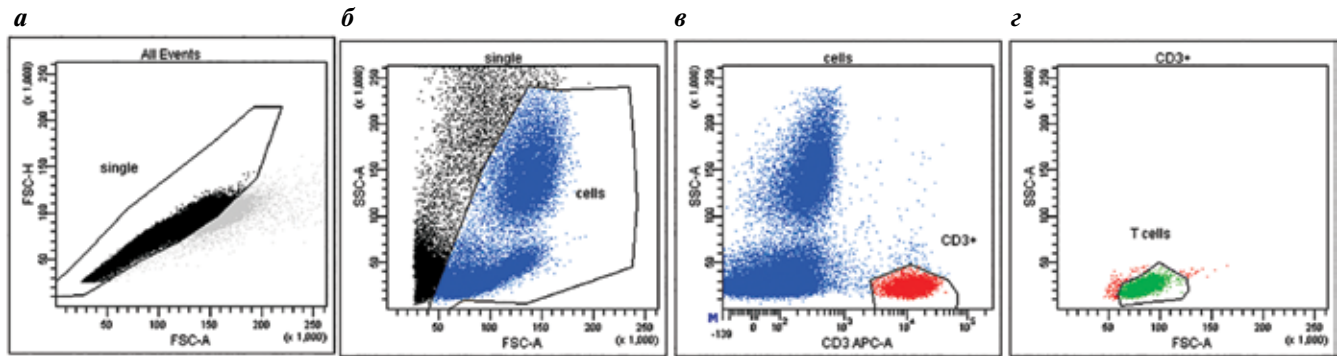


Рис. 3. Схема анализа Т-клеток методом проточной цитофлуориметрии: а – выделение только одиночных клеток; б – исключение из анализа «дебриса»; в – выделение только Т-клеток; г – проведение обратного гейтирования популяции Т-клеток

Fig. 3. Flow cytometry analysis of T-cells: a – selection of single cells only; б – exclusion of debris from analysis; в – selection T-cells only; г – reverse gating of the T-cell population

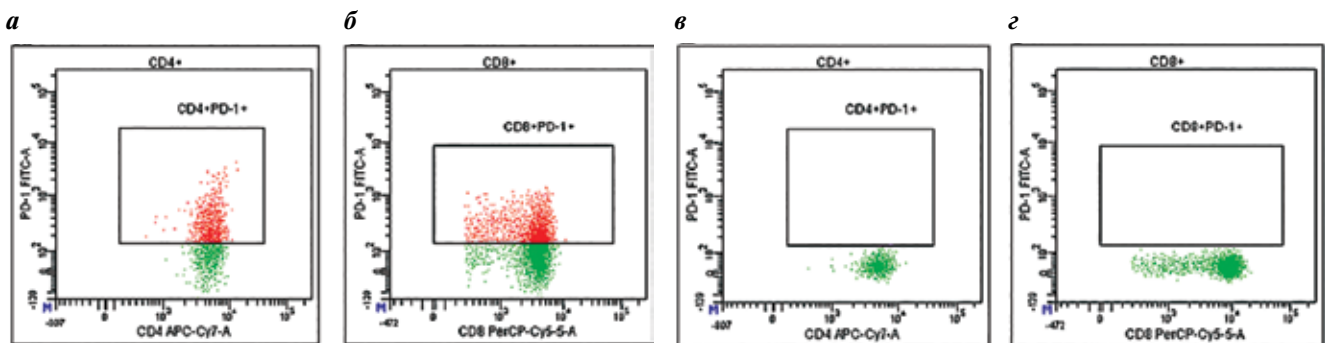


Рис. 4. Примеры точечных диаграмм, используемых для определения экспрессии PD-1 на Т-хелперах и цитотоксических Т-клетках: а – пример положительной экспрессии для CD4⁺-клеток; б – пример положительной экспрессии для CD8⁺-клеток; в – контроль «флуорохром минус один» (ФМО) для CD4⁺-клеток; г – ФМО-контроль для CD8⁺-клеток

Fig. 4. Scatter charts examples of PD-1 expression on helper T-cells and cytotoxic T-cells: а – an example of positive expression for CD4⁺-cells; б – an example of positive expression for CD8⁺-cells; в – control “fluorochrome minus one” (FMO) for CD4⁺-cells; г – FMO control for CD8⁺-cells

Результаты иммунофенотипирования оценивали с помощью программного обеспечения FACSDiva 8.2 (BD Biosciences, США).

Статистический анализ проводили с помощью GraphPad Prism 6.01. Данные представлены в виде медианы (95 % доверительный интервал для медианы) выборки. Нормальность распределения данных проверяли с использованием критерия Шапиро–Уилка (при $p < 0,05$ распределение ненормальное). Проверку достоверности различий средних выборок с нормальным распределением осуществляли с помощью критерия Стьюдента. Для проверки достоверности различий выборок, подчиняющихся ненормальному распределению, использовали критерий Манна–Уитни. Достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Нами был проведен сравнительный анализ доли В-клеток, экспрессирующих FAS, CD80, CD86, PD-1 и PD-L1, среди всех В-лимфоцитов и доли Т-клеток, экспрессирующих PD-1 и PD-L1, среди всех Т-лимфоцитов у пациентов с ЛМЗС и доноров (табл. 2).

Доля В-клеток с коэкспрессией CD80, FAS и PD-1 была больше у пациентов с ЛМЗС, чем у доноров

($p = 0,001$; $p = 0,0021$; $p = 0,0387$ соответственно) (рис. 5а, в, г). Коэкспрессия CD80 на опухолевых В-клетках ЛМЗС позволяет им выступать в качестве антигенпрезентирующих клеток для Т-лимфоцитов.

Доля опухолевых В-клеток CD86⁺, PD-L1⁺ достоверно не отличалась от доли В-клеток CD86⁺, PD-L1⁺ у доноров (рис. 5б, д). Однако отмечено, что доля опухолевых В-клеток ЛМЗС с коэкспрессией PD-L1 больше, чем у доноров ($p = 0,06$) (рис. 5д). Отсутствие достоверных различий, возможно, обусловлено малочисленностью группы пациентов.

Среди Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток доля клеток с коэкспрессией PD-1 была больше у пациентов с ЛМЗС, чем у доноров ($p < 0,0001$ и $p = 0,0204$ соответственно) (рис. 6). Это может свидетельствовать об активном взаимодействии Т-лимфоцитов с В-клетками ЛМЗС, в результате чего функция Т-клеток «истощается».

Доля цитотоксических Т-клеток с коэкспрессией PD-L1 была меньше у пациентов с ЛМЗС, чем у доноров ($p = 0,0229$).

С учетом того что у 2 больных зарегистрировано прогрессирование заболевания после спленэктомии, было выполнено сравнение доли В-клеток, экспрессирующих FAS, CD80, CD86, PD-1, PD-L1, и Т-клеток,

Таблица 2. Значения количества опухолевых клеток у пациентов с ЛМЗС и В-клеток у доноров с коэкспрессией FAS, CD80, CD86, PD-1, PD-L1 и количество Т-клеток с коэкспрессией PD-1, PD-L1 у пациентов с ЛМЗС и доноров

Table 2. The number of tumor cells in SMZL patients and B-cells in donors with co-expression of FAS, CD80, CD86, PD-1, PD-L1 and the number of T-cells with PD-1, PD-L1 co-expression in SMZL patients and donors

Популяция клеток Cell population	Антиген Antigen	Пациенты с ЛМЗС, % SMZL patients, %	Доноры, % Donors, %	p
В-клетки (CD19 ⁺ CD5 ⁻) B-cells (CD19 ⁺ CD5 ⁻)	CD80 ⁺	29,0 ± 9,6	11,3 ± 19,9	0,001
	CD86 ⁺	2,0 ± 2,3	4,8 ± 2,1	0,1427
	FAS ⁺	56,7 ± 11,3	14,8 ± 1,8	0,0387
	PD-1 ⁺	16,9 ± 6,0	1,5 ± 0,3	0,0021
	PD-L1 ⁺	57,7 ± 11,1	9,1 ± 3,8	0,0699
Т-клетки (CD3 ⁺) T-cells (CD3 ⁺)	CD4 ⁺ PD-1 ⁺	20,8 ± 4,3	3,7 ± 1,0	<0,0001
	CD8 ⁺ PD-1 ⁺	10,2 ± 4,6	5,7 ± 1,2	0,0204
	CD4 ⁺ PD-L1 ⁺	0,8 ± 2,3	1,0 ± 0,1	0,3462
	CD8 ⁺ PD-L1 ⁺	0,4 ± 0,5	0,9 ± 0,1	0,0229

Примечание. Жирным шрифтом указано наличие статистически значимых различий. ЛМЗС — лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки.

Note. The presence of statistically significant differences is indicated in bold. SMZL — splenic marginal zone lymphoma.

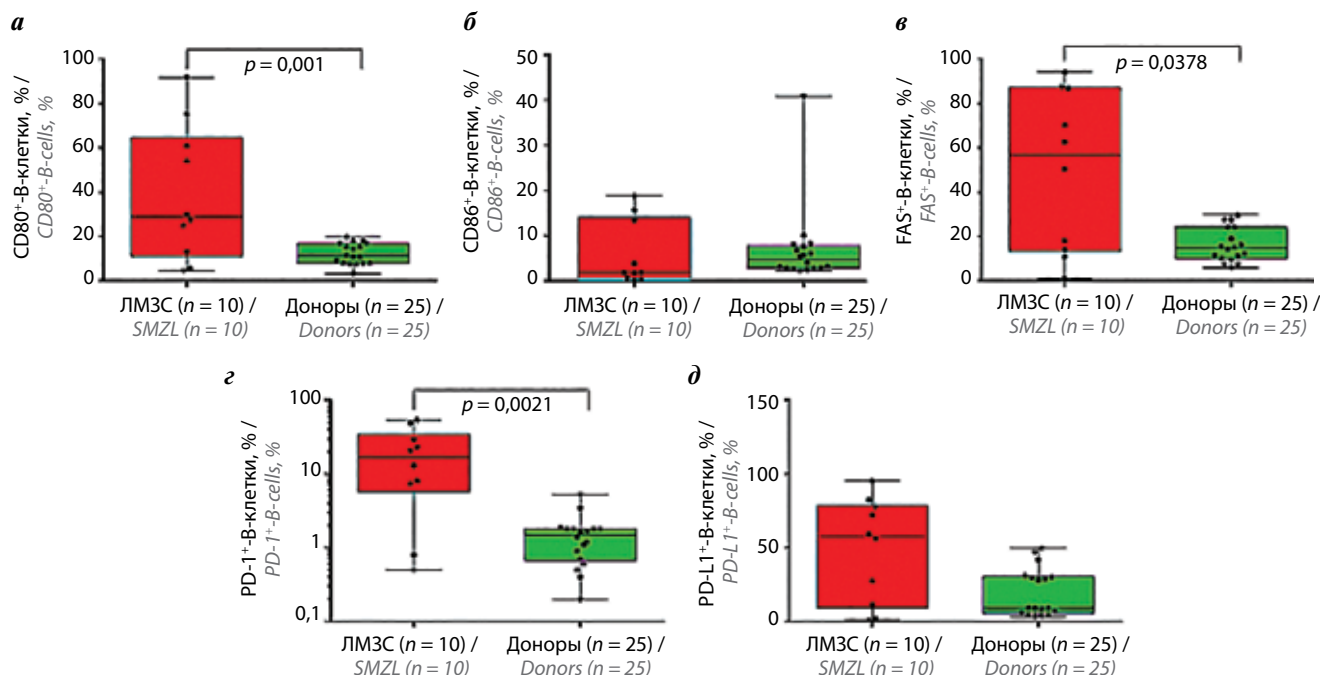


Рис. 5. Относительное количество В-клеток, экспрессирующих антигены, участвующие в формировании иммунологического синапса, в группе пациентов с лимфомой из клеток маргинальной зоны селезенки (ЛМЗС) и контрольной группе: а — CD80; б — CD86; в — FAS; г — PD-1; д — PD-L1

экспрессирующих PD-1 и PD-L1, у пациентов с индолентным течением и прогрессированием заболевания. Достоверных различий не получено, что, вероятно, обусловлено малым числом больных. Однако отмечено, что пациенты с прогрессированием заболевания имели большую долю Т-клеток с экспрессией PD-1, что указывает на более глубокое ингибирование

Т-клеточного звена, в отличие от индолентного течения заболевания (рис. 7).

Обсуждение

Результаты выполненного нами исследования демонстрируют, что опухолевые В-клетки имеют свои особенности и отличаются от В-клеток доноров (рис. 8).

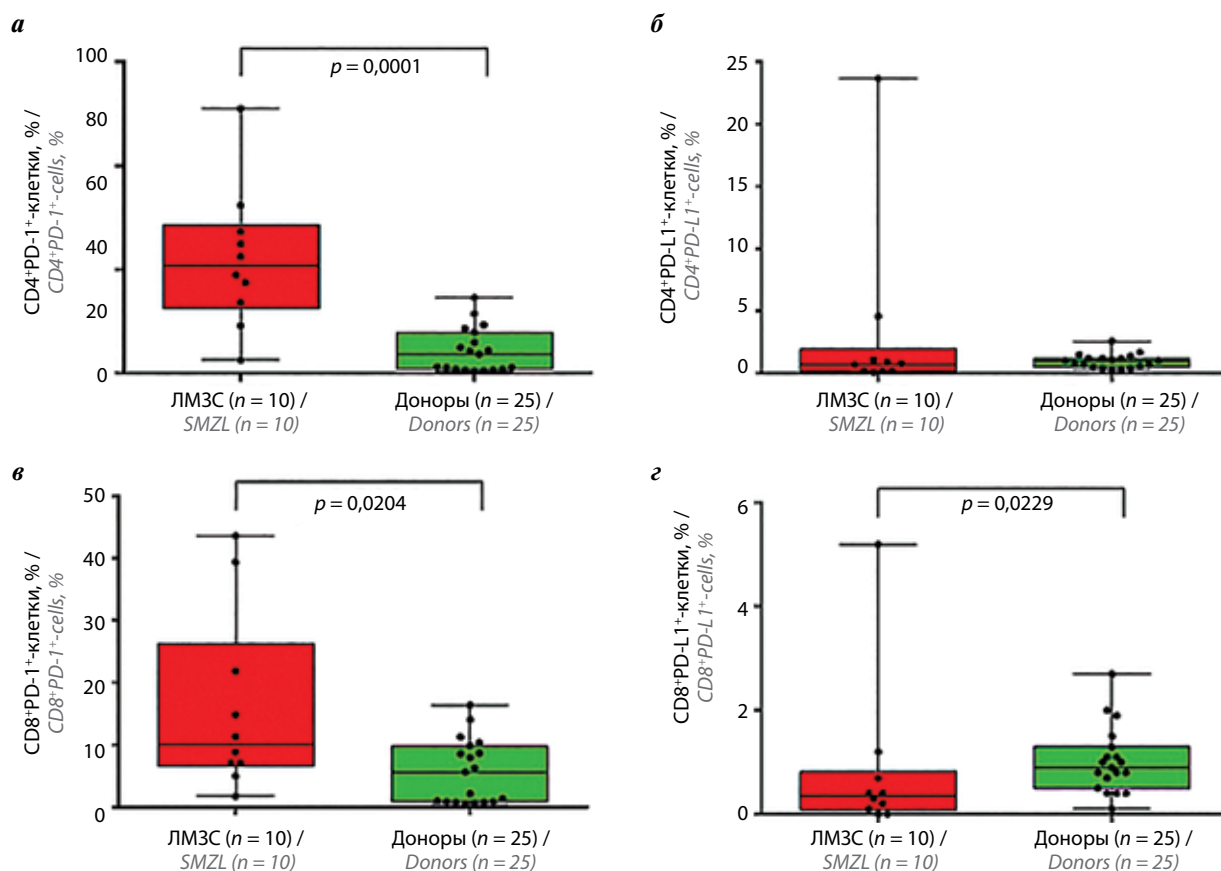


Рис. 6. Относительное количество Т-клеток, экспрессирующих PD-1 и PD-L1, в группе пациентов с лимфомой из клеток маргинальной зоны селезенки (ЛМЗС) и контрольной группе: а – CD4⁺PD-1⁺; б – CD4⁺PD-L1⁺; в – CD8⁺PD-1⁺; г – CD8⁺PD-L1⁺

Fig. 6. The relative number of T-cells expressing PD-1 and PD-L1 in the group of patients with splenic marginal zone lymphoma (SMZL) and the control group: а – CD4⁺PD-1⁺; б – CD4⁺PD-L1⁺; в – CD8⁺PD-1⁺; г – CD8⁺PD-L1⁺

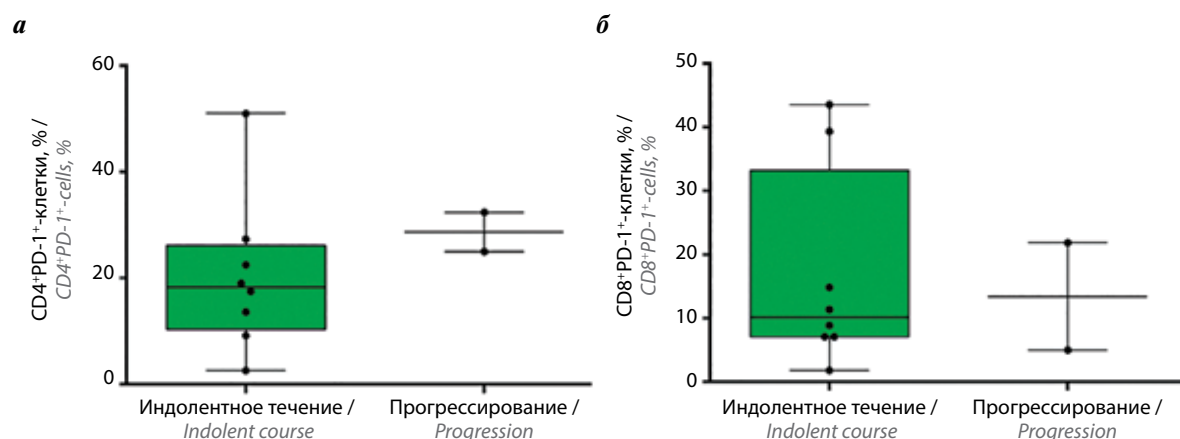


Рис. 7. Относительное количество Т-клеток, экспрессирующих PD-1, в группе пациентов с лимфомой из клеток маргинальной зоны селезенки с индолентным и прогрессирующим течением заболевания: а – CD4⁺PD-1⁺; б – CD8⁺PD-1⁺

Fig. 7. The relative number of T-cells expressing PD-1 in the group of patients with splenic marginal zone lymphoma with indolent course and progression: а – CD4⁺PD-1⁺; б – CD8⁺PD-1⁺

Так, относительное количество опухолевых В-клеток ЛМЗС, экспрессирующих антигены PD-1, CD80 и FAS, больше по сравнению с В-клетками доноров контрольной группы. Также отмечено, что доля В-клеток ЛМЗС с коэкспрессией PD-L1 была больше, чем у доноров ($p = 0,06$). Известно, что ЛМЗС происходит из В-клеток маргинальной зоны селезенки, что опре-

деляет их клинические и биологические особенности [1, 14, 15]. В-лимфоциты маргинальной зоны селезенки способны быстро и эффективно отвечать на патогены и обеспечивают первую линию защиты [31]. Иммунофенотип В-лимфоцитов маргинальной зоны отличается от других В-клеток высокой экспрессией антигена CD21, который обеспечивает взаимодействие

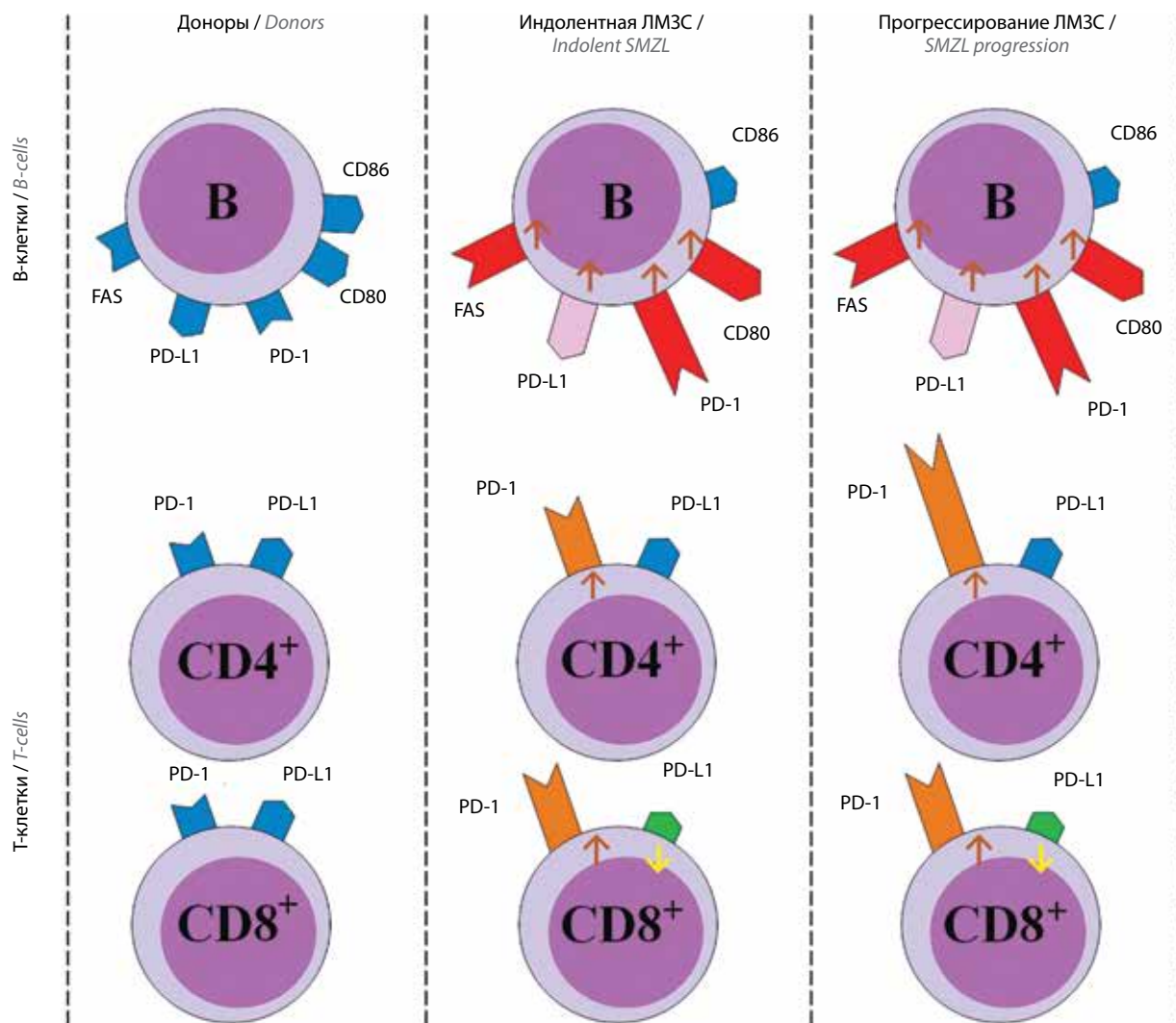


Рис. 8. Схематичное изображение экспрессии антигенов FAS, CD80, CD86, PD-1, PD-L1 на лимфоцитах у доноров и пациентов с лимфомой из клеток маргинальной зоны селезенки (ЛМЗС)

Fig. 8. Schematic representation of FAS, CD80, CD86, PD-1, PD-L1 expression on lymphocytes in donors and patients with splenic marginal zone lymphoma (SMZL)

В-клеточного рецептора с антигеном CD19 и участвует в формировании В-клеточного корецепторного комплекса, который создает значительное усиление иммунного ответа на распознаваемый антиген [32, 33]. Как и В1-лимфоциты, В-клетки маргинальной зоны экспрессируют на поверхности мембраны антиген CD9 (тетраспанин), который участвует в клеточной миграции и адгезии, и способны распознавать липополисахарид, что способствует быстрому преобразованию их в плазматические клетки [34]. В-лимфоциты маргинальной зоны с большей плотностью на мембране экспрессируют CD80 и CD86, что указывает на их активированное состояние [35]. Маркеры CD80, PD-L1, PD-L2 функционально связаны с В-клетками памяти. При наличии этих маркеров В-клетки памяти способны быстро дифференцироваться в плазмобласты при повторной стимуляции [36]. В маргинальной зоне селезенки сосредоточены В-клетки памяти [1], кото-

рые имеют большую плотность экспрессии коstimуляторных молекул (CD80 и CD86) и PD-L1/PD-L2 [11]. В недавней работе С. Vincent-Fabert и соавт. продемонстрировано, что, как и В-клетки памяти, В-клетки ЛМЗС способны экспрессировать PD-L1 [37]. Это также может указывать на то, что опухолевые клетки способны сохранять признаки и некоторые функции неопухолевых аналогов.

Таким образом, можно предположить, что наличие коstimуляторных молекул CD80 и CD86 позволяет опухолевым В-клеткам ЛМЗС активно взаимодействовать с Т-лимфоцитами, а экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках и PD-1 на Т-клетках вызывает ингибирование функции Т-клеток.

Также опухолевые клетки ЛМЗС имеют большую плотность экспрессии PD-1 и FAS по сравнению с В-клетками контрольной группы, что указывает на функциональную активность клеток ЛМЗС.

Известно, что на В-лимфоцитах селезенки обнаружена высокая экспрессия белка API1 (ингибитор апоптоза 1), который блокирует апоптоз как по внешнему, так и по внутреннему пути. Для лимфомы из клеток маргинальной зоны характерен дефект апоптоза за счет гиперэкспрессии белка API2 (ингибитор апоптоза 2), ингибирующего активированные каспазы [38, 39]. Поэтому, несмотря на экспрессию CD95, В-клетки ЛМЗС не подвергаются FAS-опосредованному апоптозу.

Как и в случае эпителиальных опухолей, ингибирование функции Т-клеток через межклеточное взаимодействие PD-1–PD-L1 имеет большое значение, и применение анти-PD-1- или анти-PD-L1-препаратов является потенциально важным следующим шагом в терапии ЛМЗС [31]. В настоящее время уже начаты клинические исследования по применению иммунотерапии при ЛМЗС (NCT02950220, NCT02332980).

Заключение

Таким образом, было подтверждено, что опухолевые В-клетки ЛМЗС имеют отличительные особенности, проявляющиеся в виде большого количества В-клеток с коэкспрессией FAS, CD80, PD-1 и PD-L1, по сравнению с В-клетками доноров. Данные особенности в экспрессии антигенов иммунологического синапса указывают на активированное состояние В-клеток ЛМЗС и позволяют им вступать в «иммунологический диалог» с Т-клетками и использовать взаимодействие PD-1–PD-L1 для уклонения от иммунного ответа. При прогрессировании ЛМЗС отмечена большая доля Т-клеток с экспрессией PD-1 по сравнению с Т-клетками пациентов с индолентным течением заболевания. Полученные данные показывают, что Т-клеточный иммунный ответ является одним из главных механизмов контроля над опухолевыми клетками ЛМЗС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 2017. Pp. 291–297.
2. Джулакян У.Л., Гриншпун Л.Д. Селезеночная лимфома из клеток маргинальной зоны (лимфоцитомы селезенки) у пожилых пациентов: клиника, диагностика, лечение. В кн.: Гериатрическая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах. Под ред. Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивника. М., 2012. [Julhakyen U.L., Grinshpun L.D. Splenic lymphoma form marginal zone cells (spleen lymphocytoma) in elderly patients: clinical features, diagnosis, treatment. In: Geriatric hematology. Blood diseases in the elderly patients. Eds.: L.D. Grinshpun, A.V. Pivnik. Moscow, 2012. Pp. 237–44. (In Russ.)].
3. Силаев М.А., Карагюлян С.Р., Буланов А.Ю. и др. Спленэктомия при массивной и гигантской спленоmegалии. Гематология и трансфузиология 2011;56(1):6–10. [Silaev M.A., Karagyulyan S.R., Bulanov A.Yu. et al. Splenectomy in massive and giant splenomegaly. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology 2011;56(1):6–10. (In Russ.)].
4. Джулакян У.Л., Обухова Т.Н., Капланская И.Б. Лимфоцитомы селезенки с перестройкой локуса гена *BCL-6/3q27*. Гематология и трансфузиология 2009;54(3):48–52. [Julhakyen U.L., Obukhova T.N., Kaplanskaya I.B. Splenic marginal zone lymphocytoma with rearrangement of *BCL6/3q27* gene. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology 2009;54(3):48–52. (In Russ.)].
5. Джулакян У.Л. Вирусные гепатиты и лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки: подходы к терапии. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2012;6(1):120–3. [Julhakyen U.L. Viral hepatitis and splenic marginal zone lymphoma: approaches to treatment. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Hematology Oncology. Basic Research and Clinical Practice 2012;6(1):120–3. (In Russ.)].
6. Джулакян У.Л., Бидерман Б.В., Гемджян Э.Г. и др. Молекулярный анализ генов иммуноглобулина в опухолевых В-клетках при лимфоме селезенки из клеток маргинальной зоны. Терапевтический архив 2015;87(7):58–63. [Julakyan U.L., Biderman B.V., Gemdzian E.G. et al. Molecular analysis of immunoglobulin genes in the tumor B cells in splenic marginal zone lymphoma. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive 2015;87(7):58–63. (In Russ.)].
7. Dunn G.P., Bruce A.T., Ikeda H. et al. Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape. Nat Immunol 2002;3(11):991–8. DOI: 10.1038/ni1102-991.
8. Vladimirova R., Popova D., Vikenteva E. et al. Chronic lymphocytic leukemia – microenvironment and B cells. Leuk Updat New Insights 2015. DOI: 10.5772/60761.
9. Якутик И.А., Аль-Ради Л.С., Джулакян У.Л. и др. Мутации в генах *BRAF* и *MAP2K1* при волосатоклеточном лейкозе и селезеночной В-клеточной лимфоме из клеток маргинальной зоны. Онкогематология 2016;11(1):34–6. [Yakutik I.A., Al'-Radi L.S., Julhakyen U.L. et al. *BRAF* and *MAP2K1* mutations in hairy cell leukemia and splenic marginal zone B-cell lymphoma. Oncohematology 2016;11(1):34–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-34-36.
10. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. Cell Press 2000;100:57–70. DOI: 10.1007/BF03091804.
11. Dakappagari N., Ho S.N., Gascoyne R.D. et al. CD80 (B7.1) is expressed on both malignant B cells and nonmalignant stromal cells in non-Hodgkin lymphoma. Cytom Part B Clin Cytom 2012;82(2):112–9. DOI: 10.1002/cyto.b.20631.
12. Chaperot L., Plumas J., Jacob M.C. et al. Functional expression of CD80 and CD86 allows immunogenicity of malignant B cells from non-Hodgkin's lymphomas. Exp Hematol 1999;27(3):479–88. DOI: 10.1016/S0301-472X(98)00059-9.
13. Bogolyubova A.V., Efimov G.A., Drutskaya M.S. et al. Cancer immunotherapy based on the blockade of immune checkpoints. Med Immunol 2015;17(5):395. DOI: 10.15789/1563-0625-2015-5-395-406.
14. Janeway C.A., Travers P., Walport M. et al. Immunobiology: the immune system in health and disease. Immuno Biol 2001;5(5):892. DOI: 10.1111/j.1467-2494.1995.tb00120.x.
15. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Yarilin A.A. Fundamentals of Immunology. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. (In Russ.)].
16. Traverse-Glehen A., Verney A., Baseggio L. et al. Analysis of BCL-6, CD95, PIM1,

- RHO/TTF and PAX5 mutations in splenic and nodal marginal zone B-cell lymphomas suggests a particular B-cell origin Leukemia. *Leukemia* 2007;21(8):1821. DOI: 10.1038/sj.leu.2404706.
17. Ho L., Davis R.E., Conne B. et al. MALT1 and the API2-MALT1 fusion act between CD40 and IKK and confer NF- κ B-dependent proliferative advantage and resistance against FAS-induced cell death in B cells. *Blood* 2005;105(7):2891–9. DOI: 10.1182/blood-2004-06-2297.
 18. Sharpe A.H., Pauken K.E. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway. *Nat Rev Immunol* 2018 Mar;18(3):153–67. DOI: 10.1038/nri.2017.108.
 19. Keir M.E., Butte M.J., Freeman G.J. et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Ann Rev Immunol* 2008;26:677–704. DOI: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331.
 20. Freeman G.J., Long A.J., Iwai Y. et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000;192(7):1027–34. DOI: 10.1084/jem.192.7.1027.
 21. Dong H., Zhu G., Tamada K. et al. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med* 1999;5(12):1365–9. DOI: 10.1038/70932.
 22. Armand P. Immune checkpoint blockade in hematologic malignancies. *Blood* 2015;125(22):3393–401. DOI: 10.1182/blood-2015-02-567453.
 23. Upadhyay R., Hammerich L., Peng P. et al. Lymphoma: immune evasion strategies. *Cancers (Basel)* 2015;7(2):736–62. DOI: 10.3390/cancers7020736.
 24. Xia Y., Jeffrey Medeiros L., Young K.H. Signaling pathway and dysregulation of PD1 and its ligands in lymphoid malignancies. *Biochim Biophys Acta* 2016;1865(1):58–71. DOI: 10.1016/j.bbcan.2015.09.002.
 25. Wherry E.J. T cell exhaustion. *Nat Immunol* 2011;12(6):492–9. DOI: 10.1038/ni.2035.
 26. Riches J.C., Davies J.K., McClanahan F. et al. T cells from CLL patients exhibit features of T-cell exhaustion but retain capacity for cytokine production. *Blood* 2013;121(9):1612–21. DOI: 10.1182/blood-2012-09-457531.
 27. Barber D.L., Wherry E.J., Masopust D. et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature* 2006;439(7077):682–7. DOI: 10.1038/nature04444.
 28. Zenz T. Exhausting T cells in CLL. *Blood* 2013;121(9):1485–6. DOI: 10.1182/blood-2013-01-475939.
 29. Wherry E.J., Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol* 2015;15(8):486–99. DOI: 10.1038/nri3862.
 30. Jiang Y., Li Y., Zhu B. T-cell exhaustion in the tumor microenvironment. *Cell Death Dis* 2015;6(6):e1792. DOI: 10.1038/cddis.2015.162.
 31. Thieblemont C. Improved biological insight and influence on management in indolent lymphoma. Talk 3: Update on nodal and splenic marginal zone lymphoma. *Hematology* 2017;1(1):371–8. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.371.
 32. Wang K., Wei G., Liu D. CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy. *Exp Hematol Oncol* 2012;1(1):36. DOI: 10.1186/2162-3619-1-36.
 33. Mills D.M., Stolpa J.C., Cambier J.C. Modulation of MHC class II signal transduction by CD19. *Adv Exp Med Biol* 2007;596:139–48. DOI: 10.1007/0-38746530-8_12.54.
 34. Martin F., Kearney J.F. B-cell subsets and the mature -preimmune repertoire. Marginal zone and B1 B cells as part of a “natural immune memory”. *Immunol Rev* 2000;175(1):70–9. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2000.imr017515.x.
 35. Oliver A.M., Martin F., Kearney J.F. IgM high CD21 high lymphocytes enriched in the splenic marginal zone generate effector cells more rapidly than the bulk of follicular B cells. *J Immunol* 1999;162(12):7198–207. DOI: 10.4049/jimmunol.170.5.2293.
 36. Zuccarino-Catania G.V., Sadanand S., Weisel F.J. et al. CD80 and PD-L2 define functionally distinct memory B cell subsets that are independent of antibody isotype. *Nat Immunol* 2014;15(7):631–7. DOI: 10.1038/ni.2914.
 37. Vincent-Fabert C., Soubeyran I., Saintamand A. et al. Splenic marginal zone B-cell lymphomas depends on programmed death-ligand 1 for clonal emergence and are controlled by T-cells for proliferation rate. *Hematologica*. Abstract PS1377.
 38. Morgan J.A., Yin Y., Borowsky A.D. et al. Breakpoints of the t(11;18)(q21;q21) in mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma lie within or near the previously undescribed gene *MALT1* in chromosome 18. *Cancer Res* 1999;59(24):6205–13.
 39. Dierlamm J., Baens M., Wlodarska I. et al. The apoptosis inhibitor gene *API2* and a novel 18q gene, *MLT*, are recurrently rearranged in the t(11;18)(q21;q21) associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Blood* 1999;93(11):3601–9.

Вклад авторов

Д.С. Бадмажапова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
И.В. Гальцева, Е.Е. Звонков: разработка дизайна исследования, окончательное утверждение статьи;
Ю.О. Давыдова, Н.М. Капранов: анализ полученных данных;
Т.Н. Моисеева, А.М. Ковригина, У.Л. Джулакян, К.И. Данишян, К.Р. Сабиров: получение данных для анализа;
Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко: окончательное утверждение статьи.

Authors' contributions

D.S. Badmazhapova: obtaining data for analysis, data analysis, article writing;
I.V. Galtseva, E.E. Zvonkov: design development, final approval of the manuscript;
Yu.O. Davydova, N.M. Kapranov: data analysis;
T.N. Moiseeva, A.M. Kovrigina, U.L. Julhakyan, K.I. Danishyan, K.R. Sabirov: obtaining data for analysis;
E.N. Parovichnikova, V.G. Savchenko: final approval of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.С. Бадмажапова / D.S. Badmazhapova: <https://orcid.org/0000-0002-4223-2366>
И.В. Гальцева / I.V. Galtseva: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>
Е.Е. Звонков / E.E. Zvonkov: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>
Ю.О. Давыдова / Yu.O. Davydova: <https://orcid.org/0000-0001-5932-0285>
Н.М. Капранов / N.M. Kapranov: <https://orcid.org/0000-0002-6512-910X>
Т.Н. Моисеева / T.N. Moiseeva: <https://orcid.org/0000-0001-9591-8508>
А.М. Ковригина / A.M. Kovrigina: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>
К.Р. Сабиров / K.R. Sabirov: <https://orcid.org/0000-0003-3677-0480>
Е.Н. Паровичникова / E.N. Parovichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

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 гематологии» Минздрава России. Протокол № 136 от 21.11.2018.

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 National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 136 dated 21.11.2018.

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

Раково-тестикулярный антиген MAGE-C1/CT7 при множественной миеломе: обзор литературы

Э.А. Макунина

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

Контакты: Элеонора Анатольевна Макунина Candy-BE@yandex.ru

Группа опухолеассоциированных антигенов, экспрессия которых в норме описана в плацентарных клетках и зародышевых клетках яичка, получила название «раково-тестикулярные антигены». В настоящее время идентифицировано более 40 семейств генов, кодирующих раково-тестикулярные антигены, и их экспрессия изучена при многих типах злокачественных заболеваний. Предполагается, что экспрессия раково-тестикулярных антигенов может способствовать развитию процесса опухолевой трансформации, в том числе и при гематологических заболеваниях. Особый интерес в патогенезе множественной миеломы представляет антиген MAGE-C1/CT7, экспрессия которого наиболее часто выявляется при данном заболевании. Согласно опубликованным данным экспрессия MAGE-C1/CT7 при множественной миеломе может выступать в качестве дополнительного маркера неблагоприятного прогноза заболевания, отражать эффективность химиотерапевтических подходов и, возможно, являться более ранним предиктором рецидива или прогрессии.

Ключевые слова: множественная миелома, раково-тестикулярные антигены, антиген MAGE-C1/CT7, прогностический фактор

Для цитирования: Макунина Э.А. Раково-тестикулярный антиген MAGE-C1/CT7 при множественной миеломе: обзор литературы. Онкогематология 2020;15(4):29–37.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-29-37



Cancer-testis antigen MAGE-C1/CT7 in multiple myeloma: literature review

E.A. Makunina

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

Group of tumor-associated antigens, which is normally expressed in placental cells and testicular germ cells, is called cancer-testis antigens. To date, more than 40 gene families have been identified that encode cancer-testis antigens, and their expression has been studied in many types of malignant diseases. It is assumed that the expression of cancer-testis antigens can contribute to the development of the tumor transformation process, including hematological diseases. Of particular interest in the pathogenesis of multiple myeloma is the MAGE-C1/CT7 antigen, the expression of which is most often detected in this case. According to data published by various authors, the expression of MAGE-C1 in multiple myeloma can be considered as an additional marker of a poor disease prognosis, represent the effectiveness of chemotherapy approaches, and, possibly, be an earlier predictor of relapse or progression.

Key words: multiple myeloma, cancer-testis antigens, antigen MAGE-C1/CT7, prognostic factor

For citation: Makunina E.A. Cancer-testis antigen MAGE-C1/CT7 in multiple myeloma: literature review. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(4):29–37. (In Russ.).

Введение

Множественная миелома (ММ) представляет собой заболевание, основой которого является многоэтапный процесс трансформации нормальных плазматических клеток (ПК) в злокачественные в результате накопления генетических поломок [1, 2]. Вследствие этого заболевание проходит различные узнаваемые клинические фазы, отличающиеся лабораторными параметрами и органными повреждениями (рис. 1).

Изучение генетической архитектуры позволило определить, что ММ дебютирует с фазы бессимптом-

ного накопления клональных ПК, называемой моноклональной гаммапатией неопределенного значения (МГНЗ). Этот этап характеризуется многолетним бессимптомным течением и обычно диагностируется при диспансеризации или обследовании по другим причинам. Свыше 50 % пациентов живут более 10 лет до присоединения клинических симптомов [3–5]. Вслед за МГНЗ определяется фаза тлеющей ММ, при которой количество ПК в костном мозге превышает 10 % и средний риск прогрессирования до симптоматической ММ составляет около 10 % в год в течение первых 5 лет [2, 6]. Непосредственно симптоматическая

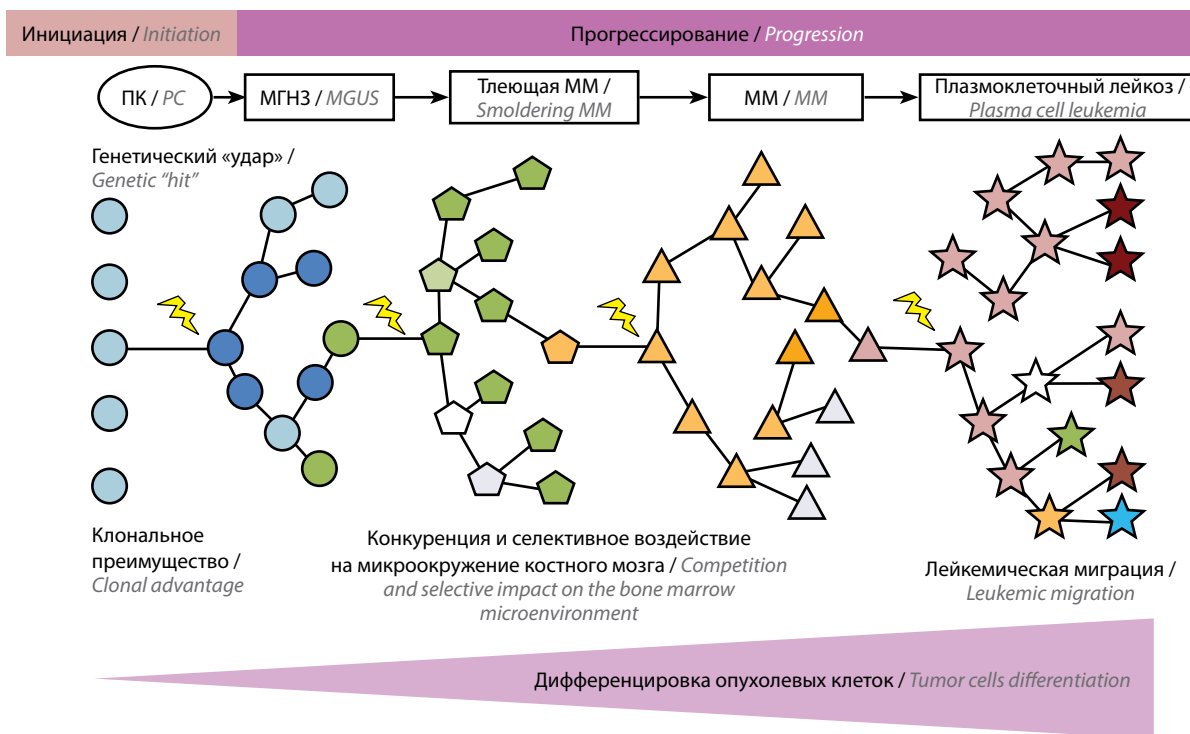


Рис. 1. Инициация и прогрессирование множественной миеломы (ММ) посредством клональной эволюции. ПК — плазматические клетки; МГНЗ — моноклональная гаммапатия неопределенного значения (адаптировано из [1])

Fig. 1. Initiation and progression of multiple myeloma (MM) through clonal evolution. PC — plasma cells; MGUS — monoclonal gammopathy of undetermined significance (adapted from [1])

ММ характеризуется пролиферацией клональных ПК, продукцией моноклонального парапротеина и повреждением органов-мишеней, составляющих совокупность CRAB-синдрома (гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия, очаги остеодеструкции) [4, 6–8]. Заключительная фаза представлена плазмоклеточным лейкозом, который характеризуется агрессивным течением и быстрым прогрессированием [1, 6, 9, 10].

Долгое время считалось, что развитие заболевания подчиняется теории линейной эволюции, предложенной Питером Новелом в 1976 г., следуя от фаз бессимптомного течения до терминальных. Эта теория основана на данных о формировании опухоли из одной клетки посредством последовательного накопления генетической изменчивости в исходном клоне и отбора более агрессивных субклонов с однородным мутационным ландшафтом [11]. Современные достижения молекулярной биологии позволили охарактеризовать и описать большинство изменений геномного профиля и их влияние на сигнальные пути. Основная проблема заключается в их правильной интерпретации относительно клинических данных и применении в практической медицине [2]. Недавние исследования с использованием секвенирования следующего поколения позволили представить более сложную геномную архитектуру заболевания, доказывающую клональную гетерогенность ММ за счет смещения клонального доминирования с течением времени. Эта неоднородность добавляет дополнительный уровень сложности прогрессирования миеломы, поскольку носит скорее

нелинейный характер, образуя явную схожесть с теорией Дарвина об эволюции вида [1, 12, 13].

Данная гипотеза описана разными авторами и предполагает приобретение новых мутаций не только линейно в доминантном клоне, но и на каждом этапе клеточной дифференцировки, способствуя прогрессированию заболевания посредством субклональной эволюции. Каждый субклон может нести новые мутации и различный фенотип, что приводит к различной чувствительности к лекарственным средствам. Быстрое приобретение генетических мутаций и структурных перестроек минорным клоном-предшественником обычно характеризует заболевание высокого цитогенетического риска [14].

Эти открытия объясняют снижение продолжительности противоопухолевого ответа при стандартных схемах лечения, что диктует необходимость поиска альтернативных подходов терапии. При этом у больных с длительно сохраняющейся ремиссией до применения следующей терапии возможно возвращение первичного доминантного клона, а следовательно, противоопухолевого ответа на предыдущие схемы. Конечная цель лечения — уничтожение всех клонов, включая субклональные популяции с различными биологическими характеристиками. Эта цель может быть достигнута при дальнейшем углубленном изучении геномного ландшафта заболевания и внедрении новых стратегий лечения [12, 13].

Такая неоднородность развития и течения заболевания является причиной того, что ММ остается одной

из самых трудноизлечимых злокачественных опухолей. Несмотря на то что введение новых терапевтических агентов позволило значительно улучшить показатели 5-летней общей выживаемости, прогноз при этом заболевании остается неблагоприятным [12, 15, 16].

Хронология изучения раково-тестикулярных антигенов

Идея о том, что иммунная система может распознавать и реагировать на определенные опухолевые белки (антигены), была предложена в конце XIX в. Уильямом Коли — хирургом из онкологического центра Memorial Sloan Kettering (Нью-Йорк, США). Он заметил, что некоторым событиям спонтанной прогрессии опухоли часто предшествовали инфекционные эпизоды [17]. Первоначально такие опухольсвязанные антигены были выявлены у пациентов со злокачественной меланомой, в нормальной ткани они были описаны лишь в плацентарных клетках и зародышевых клетках яичка, поэтому и были названы раково-тестикулярными антигенами (РТА). Лишь некоторые представители этой группы антигенов определяются в нормальных клетках других тканей, например поджелудочной железы, печени, селезенки, но уровень их экспрессии намного меньше, чем в тестикулярных клетках. В то же время аберрантная экспрессия в соматических клетках наблюдается при многих типах рака, в связи с чем РТА определены как класс опухолеассоциированных антигенов, перспективных для изучения при различных злокачественных новообразованиях, в том числе при ММ [17–24].

Активное изучение РТА началось в начале 90-х годов прошлого столетия после идентификации меланома-ассоциированного антигена MAGE-A1 (melanoma antigen gene family member A1). В последующем для поиска новых иммуногенных опухолеассоциированных антигенов использовались различные биологические и иммунологические методы, из которых наибольшей эффективностью обладал серологический анализ библиотек экспрессии рекомбинантных комплементарных ДНК (кДНК) (SEREX) [18, 25].

На сегодняшний день описано более 250 РТА. Более половины всех РТА составляют антигены, которые кодируются генами, локализующимися на X-хромосоме (РТ-X). Остальные кодируются генами аутосом (не-X-АГ). Антигены РТ-X обычно высокоэкспрессируются в митотически пролиферирующих половых клетках — сперматогониях. Злокачественные клетки имеют тенденцию экспрессировать одновременно несколько антигенов этой группы. Не-X-АГ распределены по всему геному, в яичках обычно экспрессируются в сперматоцитах, многие из них играют важную роль в мейозе. Их аберрантная экспрессия в злокачественных клетках может вызывать аномальную сегрегацию хромосом и анеуплоидию [19, 23, 26].

Экспрессия РТА регулируется такими механизмами, как метилирование ДНК и ацетилирование гистонов. Однако во время нарушения эпигенетического

программирования, возникающего во многих опухолях, может происходить деметилирование промотора, что вызывает гиперэкспрессию РТА [17, 19, 23].

Экспрессия РТА при различных нозологиях

Растущий интерес к РТА на сегодняшний день пока не позволяет до конца ответить на вопрос об их биологической роли как в зародышевой линии, так и в опухолевых клетках. Основная задача заключается в том, чтобы понять, являются ли эти белки побочным продуктом клеточной трансформации или же их экспрессия способствует опухолевому генезу [18, 23, 27, 28].

Долгое время изучение экспрессии РТА проводилось в опухолевых клетках, в основном солидных опухолей. Так, в исследовании M. Scanlan и соавт. по результатам детекции 41 раково-тестикулярного гена (РТГ) в аберрантных клетках 16 типов злокачественных заболеваний были разделены на 3 группы [20]:

- опухоли с высокой экспрессией, при которых выявляется экспрессия более 50 % РТГ с частотой более 20 %;
- опухоли с умеренной экспрессией — 30–50 % выявляемых РТГ с частотой экспрессии более 20 %;
- опухоли с низкой экспрессией — менее 30 % выявляемых РТГ.

Образцы опухолевых биоптатов, полученных от больных раком мочевого пузыря, молочной железы, предстательной железы, немелкоклеточного рака легкого, рака почки и меланомы, были оценены на предмет экспрессии более 20 различных семейств РТГ. Так, немелкоклеточный рак легкого и меланома были отнесены к группе злокачественных новообразований с высокой экспрессией РТГ. Более чем у 20 % больных немелкоклеточным раком легкого выявили экспрессию 17 (51 %) из 33 изучаемых РТГ. При меланоме данный показатель составил 17 (53 %) из 27.

Представителями 2-й группы заболеваний можно было считать рак молочной железы и рак предстательной железы: соответственно 12 (37 %) из 27 и 6 (30 %) из 20 исследуемых транскриптов РТГ имели частоту экспрессии более чем в 20 % случаев. Рак почки и рак толстой кишки были классифицированы в группу с низкой экспрессией РТГ. При раке почки более чем в 20 % опухолевых биоптатов транскрипты различных РТГ определялись в самом малом проценте — 3 (9 %) из 33. Также при раке толстой кишки только 4 (16 %) из 25 генов, на предмет которых были исследованы биоптаты, имели стабильную экспрессию более чем в 20 % случаев.

Биопсийный материал пациентов с раком пищевода, желудка, головы, шеи, яичников, гепатоцеллюлярной карциномой, саркомой, лейкозом или лимфомой был включен в анализ детекции 10–20 семейств генов. Гепатоцеллюлярная карцинома и рак мочевого пузыря были отнесены к группе высокой экспрессии РТГ. У больных карциномой 8 из 10 исследуемых генов были обнаружены более чем в 20 % образцов опухоли.

Одновременная экспрессия 11 (55 %) из 20 исследуемых транскриптов генов была выявлена более чем у 20 % больных раком мочевого пузыря. Рак пищевода, рак головы и шеи, рак яичников и саркома были классифицированы как опухоли, умеренно экспрессирующие РТГ.

Лейкозы и лимфомы, как и рак желудка, отнесли к группе с низкой экспрессией, частота детекции РТГ при этих заболеваниях составила 3/16 и 2/10 соответственно, при этом *MAGE-C1/CT7* (melanoma antigen gene family member C1) не выявлен ни в одном случае исследуемых гематологических заболеваний. Менее широко изучены злокачественные заболевания головного мозга и рак поджелудочной железы. Следует отметить, что данные, полученные в ходе этого исследования, было бы неверно расценивать как окончательные показатели частоты экспрессии РТГ при изучаемых видах опухолей с учетом отсутствия стандартизированной выборки больных, включенных в анализ [20].

Все большее число исследований в последние несколько лет были направлены на изучение экспрессии РТА при гематологических злокачественных заболеваниях. Иммуногистохимический (ИГХ) анализ экспрессии РТА при неходжкинских лимфомах, как и в предыдущем исследовании, позволил отнести эту нозологию к заболеваниям с низкой экспрессией РТА — лишь 11,3 % образцов экспрессировали по меньшей мере один РТА. Антигены семейств *MAGE-A* (6,6 %), *GAGE* (*G* antigen) (5,7 %) и *NY-ESO-1* (New York esophageal squamous cell carcinoma 1) (4,7 %) были наиболее часто экспрессируемыми. Однако какой-либо корреляции между выявленной экспрессией, клиническими параметрами и ответом на терапию не обнаружено. При этом на долю экспрессии *MAGE-C1/CT7* приходилось не более 4 % случаев [27, 29].

Как уже было сказано, для большинства гематологических заболеваний экспрессия РТА является редким событием. Однако при дальнейшем изучении был определен ряд антигенов, составивших исключение. К ним отнесли высокую экспрессию *MAGE-C1/CT7*, выявленную при ММ, а также экспрессию антигена *CT45* (cancer/testis antigen family 45), который был обнаружен при ИГХ-окрашивании клеток Березовского–Штернберга в 58 % (42 из 72) биопсийных образцов пациентов с классической лимфомой Ходжкина. Лимфома серой зоны (как случаи с признаками диффузной В-крупноклеточной лимфомы, так и варианты с признаками классической лимфомы Ходжкина) также демонстрировала высокую (64 %) экспрессию *CT45* [27, 29–32].

Раково-тестикулярный антиген *MAGE-C1/CT7*

В исследовании D. Atanackovic и соавт. у 29 % пациентов с I–II стадией впервые диагностированной ММ была выявлена экспрессия хотя бы одного представителя РТА, у больных с III стадией наличие экспрессии наблюдали в 60 % случаев [33]. При этом

наиболее часто определяемым РТА при ММ является *MAGE-C1/CT7*. В разных исследованиях приведены данные о том, что частота его экспрессии варьирует от 57 до 88,5 % [21, 23, 24, 30, 33–37]. При изучении образцов костного мозга больных ММ в рецидиве заболевания экспрессия *MAGE-C1* была определена в 61 % образцов [36].

MAGE-C1/CT7 был идентифицирован с помощью *SEREX* в клеточной линии меланомы (SK-MEL-37). Этот белок кодируется геном, расположенным на длинном плече X-хромосомы в локусе Xq26–Xq27.2 (рис. 2), что было подтверждено с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (рис. 3) [17, 38, 39].

В клетках здоровых тканей высокоуровневая экспрессия *MAGE-C1/CT7* наблюдается только в клетках яичек. Следовые количества матричной РНК (мРНК) при полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) были обнаружены в почках,

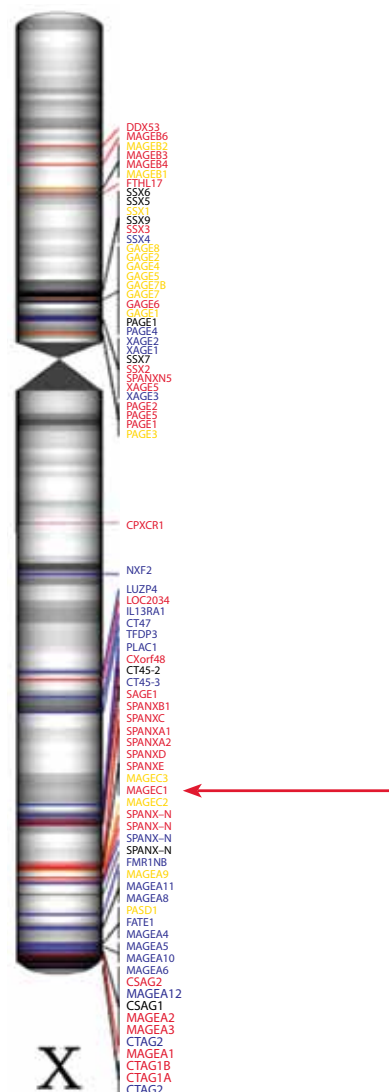


Рис. 2. Распределение раково-тестикулярных антигенов на X-хромосоме. Стрелкой указана локализация *MAGE-C1*

Fig. 2. Distribution of cancer-testis antigens on the X chromosome. The arrow indicates the localization of *MAGE-C1*

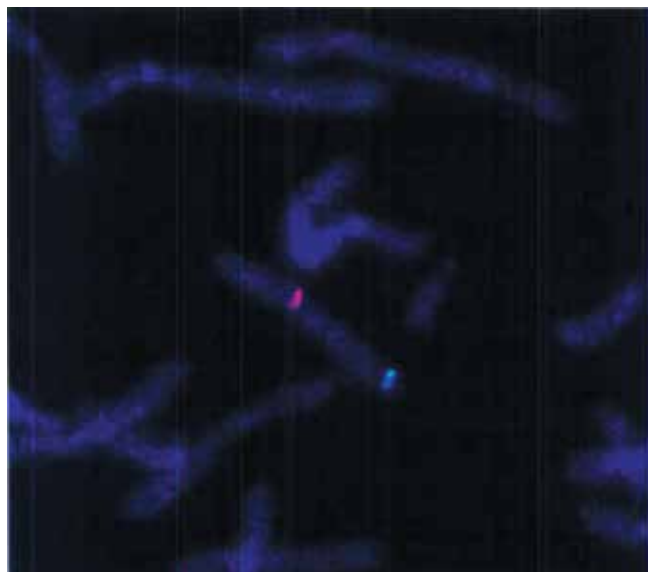


Рис. 3. Локализация гена MAGE-C1, определенная с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ*. Зонд на центромере (красный) и зонд MAGE-C1 (зеленый) демонстрируют специфические сигналы в Xq26–Xq27.2 [39]

Fig. 3. Localization of the MAGE-C1 gene determined by fluorescent *in situ* hybridization. Centromere probe (red) and MAGE-C1 probe (green) show specific signals in Xq26–Xq27.2 [39]

печени, плаценте и мозге плода, однако при секвенировании они оказались неспецифическими продуктами амплификации (рис. 4) [38].

Экспрессия MAGE-C1/CT7 при ММ рассматривается как специфически ограниченная аберрантными ПК [18, 22, 23, 30, 33, 37, 40]. Кроме этого, расположение белка MAGE-C1/CT7 в ПК характеризуется как внутриклеточное, обнаруживаемое в цитоплазме, или ядерное [17, 26, 30, 37]. Однако в исследовании M.V. Dhodapkar и соавт. была зарегистрирована детекция MAGE-C1/CT7 методом проточной цитофлуориметрии в ПК, не подвергшихся пермеабиллизации, что позволило интерпретировать этот факт как наличие экспрессии данного РТА на поверхности ПК. Кроме того, был обнаружен один образец мембранного окрашивания опухолевых клеток плазмодитомы методом ИГХ. Однако такие данные единичны, поэтому требуют дальнейшего изучения и подтверждения [41].

В исследовании A.A. Jungbluth и соавт. проводилась детекция MAGE-C1/CT7 двумя методами. Уровень транскрипции мРНК исследуемого гена определяли методом ПЦР-РВ в аберрантных ПК, а наличие белка MAGE-C1/CT7 в трепанобиоптатах выявляли с помощью ИГХ-анализа. Данные, полученные двумя методами, коррелировали между собой, также была продемонстрирована прямая зависимость выявления экспрессии MAGE-C1/CT7 от объема опухолевой массы. Частота выявления MAGE-C1/CT7 у пациентов с МГНЗ, включенных в исследование, составила всего 17 % методом ПЦР-РВ и 13 % ИГХ-методом, в то время как при I–II стадии симптоматической ММ показатель экспрессии составил уже 67 и 75 % соответственно, при III ста-

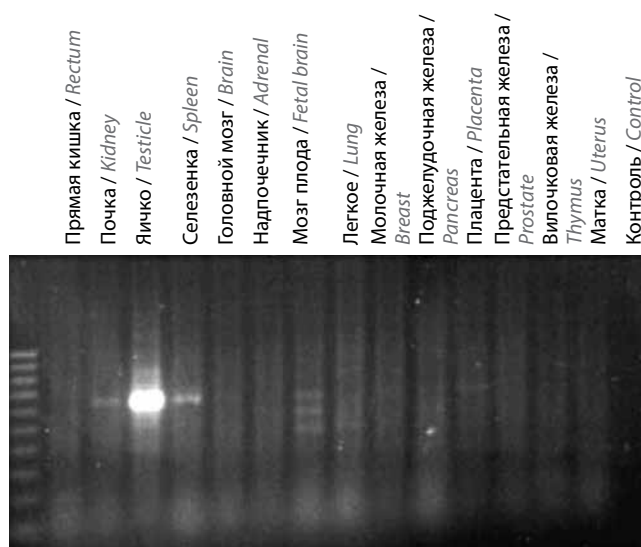


Рис. 4. Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени — анализ экспрессии CT7 в клетках здоровых тканей

Fig. 4. Real-time polymerase chain reaction — analysis of CT7 expression in healthy tissue cells

дии — более 82 %. Контрольные образцы трепанобиоптатов здоровых доноров не показали специфического окрашивания ПК при ИГХ [30]. Ограниченность экспрессии MAGE-C1/CT7 в пределах аберрантных ПК также была подтверждена при ИГХ-исследовании образцов клеточной линии неходжкинских лимфом. Анализ показал отсутствие детекции MAGE-C1/CT7 в В-клетках разных уровней дифференцировки [40].

В 2008 г. M. Tinguely и соавт. описали похожие результаты, полученные также методом ИГХ-анализа. Экспрессию MAGE-C1/CT7 выявили в 97 (57 %) из 169 образцов трепанобиоптатов пациентов с ММ и лишь в 2 из 8 гистологических образцов костного мозга пациентов с МГНЗ. Высокой степенью экспрессии этого антигена характеризовались 85 % положительных миеломных образцов. Анализ экспрессии белка MAGE-C1/CT7 в аберрантных ПК выявил цитоплазматическую (31 %), ядерную (7 %) или комбинированную (62 %) картину окрашивания [37].

Однако в одном из недавних исследований при детекции антигена MAGE-C1/CT7 методом проточной цитофлуориметрии в костном мозге и периферической крови у 12 больных ММ помимо пролиферирующей субпопуляции ПК экспрессия MAGE-C1/CT7 была обнаружена в клетках ранней стадии дифференцировки. Начиная с клеток-предшественников стабильно высокая экспрессия сохранялась на стадии про-В-и пре-В-лимфоцитов (CD34⁺/CD117⁺ и CD19⁺/CD10⁺) и ранних незрелых В-клеток (CD34⁺/CD19⁺/CD20dim⁺). Последующий анализ экспрессии в поздних незрелых В-клетках и клетках памяти выявил отсутствие положительного окрашивания, указывая на то, что белок MAGE-C1/CT7 не экспрессируется в этих типах клеток [24, 42]. Похожая картина была определена и в периферической крови. Циркулирующие клетки-предшественники

демонстрировали значительную экспрессию белка *MAGE-C1/CT7*, также сохраняющуюся до фазы ранних незрелых В-лимфоцитов, с последующим снижением по мере созревания В-клеток. В случае выявления популяции пролиферирующих ПК в периферической крови показатели экспрессии *MAGE-C1/CT7* соответствовали таковым в образцах костного мозга. Авторы высказали предположение, что первичные злокачественные клетки, экспрессирующие *MAGE-C1/CT7*, не ограничены локализацией в костном мозге и их миграция может способствовать образованию экстрамедуллярных плазмочитом, однако четких доказательств к настоящему времени не представлено [24].

Прямая зависимость между экспрессией *MAGE-C1/CT7* и индексом пролиферативной активности ПК была описана в ряде работ, позволяя установить связь экспрессии РТА с нарушением регуляции клеточного цикла. Предполагается, что наличие экспрессии этого антигена способствует выживанию злокачественных ПК, защищая их как от спонтанного, так и от лекарственного апоптоза [23, 30, 33, 34, 37, 40]. В том же исследовании М. Tinguely и соавт. была определена статистически достоверная корреляция частоты выявления экспрессии *MAGE-C1/CT7* с увеличением пролиферативной активности ПК. Наиболее высокий пролиферативный индекс был задокументирован при ядерной или смешанной экспрессии изучаемого РТА, в отличие от случаев цитоплазматической локализации или *MAGE-C1/CT7*-негативных образцов. Наличие экспрессии *MAGE-C1/CT7* не выявило какого-либо влияния на показатели общей выживаемости. Однако было замечено, что пациенты с экспрессией белка *MAGE-C1/CT7* в цитоплазме имели статистически значимую разницу в показателях общей выживаемости по сравнению с пациентами, в трепанобиоптатах которых определялось смешанное или внутриядерное окрашивание (48 и 33 мес соответственно) [37].

Вопрос о наличии взаимосвязи экспрессии *MAGE-C1/CT7* с различными клинико-лабораторными характеристиками ММ до сих пор остается дискуссионным. Так, в некоторых работах представлены сведения о наличии прямой корреляции возраста больного с уровнем экспрессии *MAGE-C1/CT7*, взаимосвязи экспрессии этого гена с уровнями гемоглобина и сывороточного альбумина (обратная корреляция), а также с такой цитогенетической аномалией, как *del(13q14)*. Однако статистическая достоверность этих результатов не была доказана, что требует дальнейшего изучения и подтверждения [21, 30, 33, 37]. В ряде работ была задокументирована статистически значимая прямая зависимость экспрессии *MAGE-C1/CT7* от уровней парапротеина и β 2-микроглобулина в крови, а также от числа ПК в костном мозге [21, 30, 33, 37, 42]. В свою очередь, F. de Carvalho и соавт. при анализе экспрессии гена *MAGE-C1/CT7* методом ПЦР-PB у 46 пациентов с ММ не обнаружили какой-либо корреляции уровня экспрессии с клиническими характеристиками забо-

левания. Исследуемый ген одинаково часто определялся в образцах костного мозга независимо от стадии заболевания по шкале ISS [23].

***MAGE-C1/CT7* как предиктор неблагоприятного прогноза ММ и маркер минимальной остаточной болезни**

Несмотря на то что довольно много исследований посвящено изучению наличия экспрессии РТА при различных нозологиях как на уровне РНК, так и на уровне белка, долгое время не было ни одного анализа экспрессии РТА в опухолевых клетках на фоне терапии или после ее завершения.

В 2009 г. D. Atanaskovic и соавт. провели анализ экспрессии *MAGE-C1/CT7* и 3 других РТА у больных ММ как минимум в 2 точках наблюдения на фоне стандартных химиотерапевтических подходов с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток или без нее, а также после аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТКМ). Медиана наблюдения составила 7 мес. Была выявлена обратная корреляция глубины ответа с частотой экспрессии РТА. Только в 20 % образцов костного мозга, полученных от пациентов с полной ремиссией, была выявлена экспрессия РТА, в группе больных с частичной ремиссией этот показатель составил 50 %, тогда как при резистентно-рецидивирующем течении заболевания частота экспрессии РТА составила 90 %.

Кроме этого, значимая ($p < 0,001$) корреляция наблюдалась между частотой детекции РТА и вариантом терапии. Так, после только химиотерапевтического лечения у 100 % пациентов по-прежнему определялась экспрессия хотя бы одного изучаемого РТА, тогда как применение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток снижало выявление экспрессии до 77 %. Однако самое значительное снижение выявления РТА наблюдалось после алло-ТКМ. При этом только *MAGE-C1/CT7* показал стойкое сохранение экспрессии в ПК даже на фоне терапии, изменению подвергался лишь уровень экспрессии этого гена [33]. Эта особенность *MAGE-C1/CT7* может быть использована в случаях контроля минимальной остаточной болезни у больных, достигших полной ремиссии после трансплантации [33, 34].

В связи с этим 99 образцов костного мозга от 19 больных ММ, которым была выполнена алло-ТКМ, проанализированы на предмет экспрессии *MAGE-C1/CT7* на протяжении 12 мес после трансплантации с периодичностью каждые 3 мес. По результатам исследования все пациенты были разделены на 3 группы. Пациенты с сохраняющейся полной ремиссией заболевания и стабильно низкими показателями экспрессии *MAGE-C1/CT7* составили 1-ю группу. Ко 2-й группе были отнесены пациенты, анализ экспрессии у которых показал постепенное снижение количества продукта гена *MAGE-C1/CT7* в течение периода наблюдения наряду со снижением клинических переменных, характеризующих объем опухолевой массы.

В 3-й группе больных наблюдалось повышение уровня *MAGE-C1/CT7*, коррелирующее с увеличением уровня парапротеина крови, что указывает на развитие рецидива заболевания. У части больных из 3-й группы повышение уровня РТА выявлялось до возникновения изменений в стандартных лабораторных показателях, позволяя предположить, что изменение уровня экспрессии могло предшествовать возникновению рецидива в более поздние сроки [33]. Похожие результаты были получены в исследовании Е.М. Tyler и соавт. [34].

В этом же исследовании была проведена оценка влияния экспрессии *MAGE-C1/CT7* на показатели безрецидивной выживаемости у 52 больных ММ, находящихся в состоянии частичной ремиссии на разных сроках после алло-ТКМ. У 75 % больных, высокоэкспрессировавших *MAGE-C1/CT7*, рецидив был констатирован в среднем в течение 14 мес после алло-ТКМ. В группе больных, у которых не была выявлена экспрессия *MAGE-C1/CT7*, наблюдалось благоприятное течение заболевания и только у 7 % пациентов задокументировано развитие рецидива в течение 41 мес ($p < 0,001$). Эти данные также подтверждают гипотезу о том, что *MAGE-C1/CT7* может являться более ранним показателем рецидива ММ [33].

В своей работе К. Shires и соавт. описали результаты мониторинга экспрессии *MAGE-C1/CT7* в периферической крови пациентов с ММ методом проточной цитофлуориметрии на фоне лечения. Они предполагали, что *MAGE-C1/CT7* также стабильно экспрессируется в клетках периферической крови на протяжении всего периода наблюдения, как и в клетках костного мозга, изменяя лишь уровень. Показатели экспрессии коррелировали с изменениями уровней парапротеина, β_2 -микроглобулина, при достижении полной ремиссии на фоне терапии наблюдалось снижение уровня экспрессии *MAGE-C1/CT7* более чем на 55 %. В 1 случае было задокументировано увеличение экспрессии до появления клинических признаков диагностируемого рецидива заболевания [24, 42].

Для оценки эффективности терапии бортезомибом F. de Carvalho и соавт. исследовали экспрессию *MAGE-C1/CT7*, используя клеточные линии миеломы. Для стабильной экспрессии на клеточную линию миеломы SKO-007 переносили короткие РНК, образующие шпильки, специфичные для *MAGE-C1/CT7* (контрольные клетки), часть этих клеток подвергали ингибированию. Контрольный образец, как и ингибированные клетки, подвергали воздействию бортезомиба в разной концентрации (10 и 15 нмоль) в течение 48 ч. Меньшее количество бортезомиба индуцировало апоптоз в исследуемых клеточных линиях, однако различий в процентном соотношении между ингибированными и контрольными клетками не обнаружено, в то время как при воздействии большей концентрации препарата наблюдалось увеличение апоптоза на 43 %

в ингибированных клетках по сравнению с контрольными клетками [40]. Таким образом, подавление экспрессии *MAGE-C1/CT7* может усиливать бортезомиб-индуцированный апоптоз в клеточной линии миеломы и указывать на то, что, вероятно, биологическая роль этого РТА связана с защитой опухолевых клеток от воздействия цитотоксических препаратов [36, 40].

Заключение

Имеющиеся данные о РТА *MAGE-C1/CT7* до сих пор не позволяют однозначно говорить о его роли в развитии злокачественных заболеваний, в частности ММ. Понимание влияния других РТА на клеточный цикл на сегодняшний день также ограничено. Остаются неизученными факторы, контролирующие экспрессию этих антигенов в соматических клетках здоровых тканей и опухолевых клетках. Несмотря на это, большинство авторов сходятся во мнении о том, что РТА могут способствовать прогрессии опухолей, а также выступать в качестве маркеров неблагоприятного течения заболевания. Работы, в которых изучалась экспрессия *MAGE-C1/CT7* при ММ, описывают результаты, позволяющие предположить, что этот антиген может выступать в качестве дополнительного лабораторного показателя при диагностике ММ, отражать эффективность терапевтических методов и являться маркером рецидива и прогрессирующего заболевания [18, 21, 23, 30, 33, 40]. Детекция *MAGE-C1/CT7* в мононуклеарах периферической крови методом проточной цитофлуориметрии может быть использована в качестве быстрого и малоинвазивного метода мониторинга минимальной остаточной болезни [42, 24].

Кроме того, набор этих антигенов весьма необычен в том смысле, что вызывает большой интерес относительно исследования их биологической роли и возможности использования их в терапии злокачественных заболеваний. С учетом данных об отсутствии экспрессии клетками яичка и плаценты главного комплекса гистосовместимости 1-го класса РТА не распознаются цитотоксическими Т-лимфоцитами.

В 1991 г. P. van der Bruggen и соавт. выделили аутологичные цитотоксические Т-лимфоциты из культуры облученных опухолевых клеток крови пациента с меланомой и продемонстрировали специфическую узнаваемость РТА этими Т-лимфоцитами *in vitro*, что позволило рассматривать РТА в качестве мишеней для вакцинотерапии различных злокачественных заболеваний. Несмотря на перспективность идеи о противоопухолевой вакцинотерапии, на сегодняшний день использование этих антигенов в качестве терапевтических мишеней не доказало свою успешность. Возможно, более глубокое изучение РТА позволит определить роль этих антигенов в патогенезе злокачественных заболеваний и помочь в разработке новых терапевтических подходов [17, 18, 30, 43, 44].

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

1. Prideaux S.M., Conway O'Brien E., Chevassut T.J. The genetic architecture of multiple myeloma. *Adv Hematol* 2014;2014:864058. DOI: 10.1155/2014/864058.
2. Morgan G.J., Walker B.A., Davies F.E. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer* 2012;12(5): 335–48. DOI: 10.1038/nrc3257.
3. Kyle R.A., Durie B.G.M., Rajkumar S.V. et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010;24(6):1121–7. DOI: 10.1038/leu.2010.60.
4. Paszekova H., Kryukov F., Kubiczko L. et al. High-risk multiple myeloma: different definitions, different outcomes? *Clin Lymph Myel Leuk* 2014;14(1):24–30. DOI: 10.1016/j.clml.2013.09.004.
5. Moreau P., Attal M., Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood* 2015;125(20):3076–84. DOI: 10.1182/blood-2014-09-568915.
6. Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2014;89(10):998–1009. DOI: 10.1002/ajh.23810.
7. Cavo M., Rajkumar S.V., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood* 2011;117(23):6063–73. DOI: 10.1182/blood-2011-02-297325.
8. Palumbo A., Rajkumar S.V., San Miguel J.F. et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014;32(6):587. DOI: 10.1200/jco.2013.48.7934.
9. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121(5):749–57. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04355.x.
10. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538–48. DOI: 10.1016/s1470-2045(14)70442-5.
11. Nowell P.C. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 1976;194(4260):23–8. DOI: 10.1126/science.959840.
12. Cornell R.F., Kassim A.A. Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. *Bone Marr Transplant* 2016;51(4):479–91. DOI: 10.1038/bmt.2015.307.
13. Furukawa Y., Kikuchi J. Molecular pathogenesis of multiple myeloma. *Int J Clin Oncol* 2015;20(3):413–22. DOI: 10.1007/s10147-015-0837-0.
14. Bahlis N.J. Darwinian evolution and tiding clones in multiple myeloma. *Blood* 2012;120(5):927–8. DOI: 10.1182/blood-2012-06-430645.
15. Clark C.A., Mosse C.A., Chen H. et al. Prospective trial of minimal residual disease assessment by multiparametric flow cytometry for multiple myeloma in the era of bortezomib-based chemotherapy. *Bone Marr Transplant* 2018;53(12):1589–92. DOI: 10.1038/s41409-018-0241-2.
16. Ocio E.M., Richardson P.G., Rajkumar S.V. et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia* 2014;28(3):525–42. DOI: 10.1038/leu.2013.350.
17. De Carvalho F., Vettore A.L., Colleani G.W.B. Cancer/Testis Antigen MAGE-C1/CT7: new target for multiple myeloma therapy. *Clin Develop Immunol* 2012;2012. DOI: 10.1155/2012/257695.
18. Shires K., van Wyk T. The role of Cancer/Testis Antigens in Multiple Myeloma pathogenesis and their application in disease monitoring and therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;132:17–26. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.09.010.
19. Simpson A.J.G., Caballero O.L., Jungbluth A. et al. Cancer/testis antigens, gametogenesis and cancer. *Nat Rev Cancer* 2005;5(8):615–25. DOI: 10.1038/nrc1669.
20. Scanlan M.J., Andrew J.G., Lloyd J. Old The cancer/testis genes: review, standardization, and commentary. *Cancer Immunol* 2004;4(1):1.
21. Zhang Y., Bao L., Lu J. et al. The clinical value of the quantitative detection of four cancer-testis antigen genes in multiple myeloma. *Mol Cancer* 2014;13(1):25. DOI: 10.1186/1476-4598-13-25.
22. He L., Ji J., Liu S. et al. Expression of cancer-testis antigen in multiple myeloma. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2014;34(2):181–5. DOI: 10.1007/s11596-014-1255-7.
23. De Carvalho F., Alves V.L.F., Braga W.M.T. et al. MAGE-C1/CT7 and MAGE-C2/CT10 are frequently expressed in multiple myeloma and can be explored in combined immunotherapy for this malignancy. *Cancer Immunol Immunother* 2013;62(1):191–5. DOI: 10.1007/s00262-012-1376-4.
24. Wienand K., Shires K. The use of MAGE C1 and flow cytometry to determine the malignant cell type in multiple myeloma. *PloS One* 2015;10(3):e0120734. DOI: 10.1371/journal.pone.0120734.
25. Chen Y.T., Scanlan M.J., Sahin U. et al. A testicular antigen aberrantly expressed in human cancers detected by autologous antibody screening. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(5):1914–8. DOI: 10.1073/pnas.94.5.1914.
26. Cho H.J., Caballero O.L., Gnjatich S. et al. Physical interaction of two cancer-testis antigens, MAGE-C1(CT7) and NY-ESO-1 (CT6). *Cancer Immun Arch* 2006;6(1):12.
27. Chen Y.T., Chadburn A., Lee P. et al. Expression of cancer testis antigen CT45 in classical Hodgkin lymphoma and other B-cell lymphomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(7):3093–8. DOI: 10.1073/pnas.0915050107.
28. Chen Y.T., Scanlan M.J., Venditti C.A. et al. Identification of cancer/testis-antigen genes by massively parallel signature sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(22):7940–5. DOI: 10.1073/pnas.0502583102.
29. Inaoka R.J., Jungbluth A.A., Gnjatich S. et al. Cancer/testis antigens expression and autologous serological response in a set of Brazilian non-Hodgkin's lymphoma patients. *Cancer Immunol Immunother* 2012;61(12):2207–14. DOI: 10.1007/s00262-012-1285-6.
30. Jungbluth A.A., Ely S., Di Liberto M. et al. The cancer-testis antigens CT7(MAGE-C1) and MAGE-A3/6 are commonly expressed in multiple myeloma and correlate with plasma-cell proliferation. *Blood* 2005;106(1):167–74. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4931.
31. Lim S.H., Austin S., Owen-Jones E. et al. Expression of testicular genes in haematological malignancies. *Br J Cancer* 1999;81(7):1162–4. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690824.
32. Andrade V.C.C., Vettore A.L., Felix R.S. et al. Prognostic impact of cancer/testis antigen expression in advanced stage multiple myeloma patients. *Cancer Immunol* 2008;8:2.
33. Atanackovic D., Luetkens T., Hildebrandt Y. et al. Longitudinal analysis and prognostic effect of cancer-testis antigen expression in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2009;15(4):1343–52. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-08-0989.
34. Tyler E.M., Jungbluth A.A., Gnjatich S. et al. Cancer-Testis Antigen 7 expression and immune responses following allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer Immunol Res* 2014;2(6):547–58. DOI: 10.1158/2326-6066.cir-13-0174.
35. Condomines M., Hose D., Raynaud P. et al. Cancer/testis genes in multiple myeloma: expression patterns and prognosis value determined by microarray analysis. *J Immunol* 2007;178(5):3307–15. DOI: 10.4049/jimmunol.178.5.3307.
36. Van Duin M., Broyl A., de Knegt Y. et al. Cancer testis antigens in newly diagnosed and relapse multiple myeloma: prognostic

- markers and potential targets for immunotherapy. *Haematologica* 2011;96(11):1662–9.
DOI: 10.3324/haematol.2010.037978.
37. Tinguely M., Jenni B., Knights A. et al. MAGE-C1/CT-7 expression in plasma cell myeloma: sub-cellular localization impacts on clinical outcome. *Cancer Sci* 2008;99(4):720–5.
DOI: 10.1111/j.1349-7006.2008.00738.x.
38. Chen Y.T., Gure A.O., Tsang S. et al. Identification of multiple cancer/testis antigens by allogeneic antibody screening of a melanoma cell line library. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(12):6919–23.
DOI: 10.1073/pnas.95.12.6919.
39. Lucas S., De Smet C., Arden K.C. et al. Identification of a new *MAGE* gene with tumor-specific expression by representational difference analysis. *Cancer Res* 1998;58(4):743–52.
40. De Carvalho F., Costa E.T., Camargo A.A. et al. Targeting MAGE-C1/CT7 expression increases cell sensitivity to the proteasome inhibitor bortezomib in multiple myeloma cell lines. *PloS One* 2011;6(11):e27707.
DOI: 10.1371/journal.pone.0027707.
41. Dhodapkar M.V., Osman K., Teruya-Feldstein J. et al. Expression of cancer/testis (CT) antigens MAGE-A1, MAGE-A3, MAGE-A4, CT-7, and NY-ESO-1 in malignant gammopathies is heterogeneous and correlates with site, stage and risk status of disease. *Cancer Immun Arch* 2003;3(1):9.
42. Shires K., Wienand K. Cancer testis antigen MAGE C1 can be used to monitor levels of circulating malignant stem cells in the peripheral blood of multiple myeloma patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 201;142(11):2383–96.
DOI: 10.1007/s00432-016-2231-3.
43. Van Der Bruggen P., Traversari C., Chomez P. et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 1991;254(5038):1643–7.
DOI: 10.1126/science.1840703.
44. Traversari C., van der Bruggen P., Luescher I.F. et al. A nonapeptide encoded by human gene *MAGE-1* is recognized on HLA-A1 by cytolytic T lymphocytes directed against tumor antigen MZ2-E. *J Exp Med* 1992;176(5):1453–7.
DOI: 10.1084/jem.176.5.1453.

ORCID автора / ORCID of author

Э.А. Макунина / E.A. Makunina: <https://orcid.org/0000-0001-6736-064X>

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.

Посвящается памяти Татьяны Михайловны Пискуновой

Полиморфизм генов *RHD* и *RHCE*: обзор зарубежной литературы и собственных публикаций

Л.Л. Головкина, Р.С. Каландаров

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

Контакты: Лариса Леонидовна Головкина largol@mail.ru

В статье представлен обзор литературы, посвященной полиморфизмам генов *RHD* и *RHCE*, кодирующим различные варианты антигенов *RhD* и *RhC*. Впервые приведены данные о полиморфизмах этих генов — типах слабого и парциального антигенов *RhD* и вариантах антигена *RhC*, встречающихся у россиян, в основном у пациентов с заболеванием системы крови. Суммированы молекулярно-серологические характеристики редких антигенов системы Резус. Описаны особенности методических подходов определения резус-фенотипа эритроцитов серологическими методами, направленных на избежание ошибок при интерпретации результатов исследования.

Ключевые слова: система Резус, типы антигена *RhD*, типы антигена *RhC*, резус-фенотип, проблема определения резус-принадлежности, сложно определяемая группа крови, серологический метод, генотипирование

Для цитирования: Головкина Л.Л., Каландаров Р.С. Полиморфизм генов *RHD* и *RHCE*: обзор зарубежной литературы и собственных публикаций. Онкогематология 2020;15(4):38–51.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-38-51



RHD and *RHCE* genes polymorphism: literature review

L.L. Golovkina, R.S. Kalandarov

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

The article provides a literature review about *RHD* and *RHCE* polymorphisms which encode different *RhD* and *RhC* antigen variants. The data about genes *RHD* and *RHCE* polymorphisms, *RhD* weak types, *RhD* partial types and *RhC* variants in Russians is presented for the first time. The molecular and serological characteristics of rare *RhD* and *RhC* antigens are summarized. The role of serological and molecular methods in Rhesus system antigens identifying is shown.

Key words: Rhesus system, antigen *RhD* types, antigen *RhC* types, *Rh*-phenotypes, problem of determining *Rh*-affiliation, difficult to determine blood group, serological method, genotyping

For citation: Golovkina L.L., Kalandarov R.S. *RHD* and *RHCE* genes polymorphism: literature review. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(4):38–51. (In Russ.).

Введение

Система Резус — 2-я по значимости для практической трансфузиологии и при этом самая полиморфная антигенная система эритроцитов. Она включает 59 антигенов и более 260 аллелей. В связи с этим для обеспечения безопасности гемотрансфузий, т.е. для правильного подбора донорской крови в целях профилактики аллоиммунизации реципиентов антигенами системы Резус эритроцитов доноров, необходимо знание существующих вариантов антигенов системы Резус (в частности, антигенов *RhD* и *RhC*) и, соответственно, полиморфизмов кодирующих их генов *RHD* и *RHCE*. Очевидна также необходимость изучения эффективности серологических и молекулярных методов

определения различных вариантов антигенов системы Резус для правильного определения резус-фенотипов доноров и больных.

Биосинтез антигенов системы Резус кодируется 2 генами — *RHD* и *RHCE*, расположенными на коротком плече хромосомы 1 (1p36.11) и имеющими по 10 экзонов [1]. Эти гены имеют высокую степень гомологии — 93,8 %, касающуюся всех интронов и кодирующих экзонов [2, 3]. Гены расположены близко друг к другу, но в обратной ориентации — $\{RHCE(5' \rightarrow 3') - (3' < 5')RHD\}$; ген *RHD* фланкирован 2 резусными боксами — повторяющимися последовательностями в 9000 пар оснований и с гомологией 98,6 % [4]. Между данными генами возможен обмен гомологичными участками — генная

конверсия, кроссинговер, способствующий формированию гибридных генов.

Ген *RHD* кодирует синтез антигена D (RhD), ген *RHCE* — синтез антигенов C/c (RhCc) и E/e (RhEe). Продукты генов *RHD* и *RHCE* являются полипептидами с молекулярной массой 30–32 кДа [5], состоящими из 417 аминокислот. Гидрофобные белки пронизывают мембрану эритроцита в 12 местах, образуя 6 петель, состоящих из внеклеточной, внутримембранной и внутриклеточной частей [6] и имеющих внутриклеточные N- и C-концевые последовательности.

Ген *RHD* определяет синтез белковой молекулы антигена RhD и его различные (в зависимости от аллеля *RHD*) варианты. Причинами формирования аллельных вариантов генов *RHCE* и *RHD* являются единичные или многочисленные мутации в кодирующих областях, сплайсинговые мутации или замещения частей гена *RHCE* на части гена *RHD* и, наоборот, с формированием гибридных генов *RHCE-D-CE* или *RHD-CE-D* [7].

В настоящей работе представлены современные данные литературы о полиморфизмах генов *RHD* и *RHCE*, в том числе суммированы результаты 6-летних работ лаборатории трансфузиологической иммуногематологии по изучению полиморфизмов данных генов у пациентов с заболеваниями системы крови.

Ген *RHD* и его полиморфизмы

В настоящее время выявлено более 260 аллельных вариантов гена *RHD*, возникающих за счет мутаций, которые приводят к качественным и/или количественным изменениям в серологически определяемой экспрессии антигена RhD [8].

Лиц, на эритроцитах которых присутствует антиген RhD, относят к резус-положительным, а тех, кто не имеет данного антигена, — к резус-отрицательным. Выявление антигена RhD происходит в 2 этапа: сначала применяют методики, основанные на прямой реакции агглютинации эритроцитов с иммуноглобулином класса M (IgM) (полными) анти-D-антителами, а при отрицательном результате проводят более чувствительные серологические реакции с использованием анти-D-антител класса IgG (неполные антитела).

Классический антиген RhD имеет сложное строение: его структура состоит из 37 составных частей (эпитопов) [9]. В зависимости от количества антигенных детерминант и эпитопов принято выделять, кроме классического, еще 3 основных варианта антигена RhD: слабый антиген RhD — RhD weak (количество антигенных детерминант на эритроците снижено по сравнению с классическим антигеном, возможна выработка анти-D-антител) [10], парциальный антиген RhD — RhD partial, у которого отсутствует какой-либо из эпитопов (лица с таким антигеном D могут вырабатывать антитела к отсутствующим у них эпитопам) [11], и антиген RhDEL [8, 12]. Эритроциты с антигеном RhDEL при использовании серологических методов обычно идентифицируют как RhD-отрицательные; его выявляют,

как правило, с помощью методов адсорбции-элюции [13]. У носителей этого антигена возможен синтез анти-D-антител.

Слабые антигены RhD. В настоящее время описано более 161 типа антигена RhD weak (161 types RhD weak), которые обозначают как RhD weak type 1...161 или по нуклеотидным заменам в гене (<http://www.rhesusbase.info>) [14]. Появление новых фенотипов RhD weak обусловлено изменениями нуклеотидных последовательностей или в самом гене *RHD*, или в его ближайшем окружении. Мутационные процессы чаще происходят в виде замены единичных нуклеотидов и возникают в экзонах (смысловые мутации), что приводит к единичным или множественным заменам аминокислот во внутриклеточной или трансмембранной части белка RhD [15, 16].

F.F. Wagner и соавт. представили доказательства взаимосвязи между смысловыми мутациями в гене *RHD* и снижением экспрессии антигена RhD вследствие нарушения интеграции резусного белка в мембрану эритроцитов [15]. Количество встраиваемых в мембрану эритроцита молекул белка RhD зависит от локализации аминокислотных замен в нем: чем ближе к внутриклеточной части молекулы белка RhD происходят аминокислотные замены, тем больше антигенных детерминант формируется на самой мембране и тем легче выявлять их серологическими методами.

Количество антигенных детерминант зависит от гаплотипа и варьирует от 13 283 на эритроцитах с фенотипом CcDee до 24 509 на эритроцитах с фенотипом CcDEe, при этом плотность эпитопов RhD на эритроцитах колеблется среди эритроцитов одного и того же типа RhD weak [17]. Количество детерминант антигена RhD на одном эритроците у людей с RhD weak варьирует в широких пределах — от 60 до 3800; установлены связь типов RhD weak с определенным гаплотипом и постоянство этого феномена [4].

Изучение филогенеза гена *RHD* человека привело к пониманию того, что существует 4 главных кластера гена, которые выделяют по аллелям, отличающимся от обычных аллелей гена *RHD* и включающим варианты антигена RhD с дополнительными аминокислотными заменами: DIV, DAU, D weak type 4 и евразийский [18]. Установлена молекулярная основа различных аллелей, обуславливающих разные варианты слабого антигена RhD. Так, для *RHD weak type 2* характерны нуклеотидные замены с.G1154C; для *RHD weak type 15* — с.G845A [15]; для *RHD weak type 20* — с.T1250C [19]. У этих лиц фенотип системы Резус был определен как ccdee, Ccdee, CCdee и ccdEe.

Антиген DAR1 (RhDAR, RhD weak type 4.2) принадлежит к кластеру антигена RhD weak type 4. Варианты антигена RhDAR и RhD weak type 4.2 были выявлены у лиц с анти-D-антителами. Эти 2 варианта антигена имеют одни и те же 3 замены нуклеотидов в гене *RHD* и 3 аминокислотные замены (с.C602G(p.T201R), с.T667G(p.F223V), с.T1025C(p.I342T)), но отличаются только по одной единичной синонимичной мутации

гена (с.G957A), кодирующей синтез р.V319V и не влияющей на экспрессию RhD [17, 20]. Следовательно, антигены RhD weak type 4 и RhDAR являются вариантами антигена RhD с идентичным фенотипом и почти идентичным генотипом, хотя первый относят к слабому варианту антигена RhD, а второй — к парциальному антигену RhD.

Мутация *RHD(G255R)* была описана в базе GenBank под номером JQ405074 в 2012 г. и Y. Fichou и соавт. в 2013 г. [21] с характерной заменой нуклеотидов с.G763A, которая приводила к замене глицина на аргинин в кодоне 255. Серологическую характеристику эритроцитов донора с этой мутацией описали A. Doescher и соавт. в RhesusBase [14] в том же году: присутствие антигена RhD можно было четко подтвердить в реакции агглютинации с неполными анти-D-антителами — сила реакции колебалась от 2+ до 3+ с моноклональными антителами от разных гибридом, с полными анти-D-антителами сила реакции составила 1+.

Формирование гена *RHD*D weak type 67* связано с заменой с.C722T (GenBank FM201787, 2008), что приводит к появлению аминокислоты изолейцина в кодоне 241 — р.T241I. Аллель относят к евразийскому D-кластеру. Серологические свойства антигена RhD weak type 67 в базе данных, однако, не были описаны.

Существуют расовые и популяционные различия в частоте встречаемости типов антигена RhD weak. Антигены RhD weak типов 1, 2, 3 в 93 % случаев встречаются среди лиц европеоидной расы [15]. Антиген RhD weak type 3 чаще встречается у жителей Загребского региона Хорватии [22], очень редкий RhD weak type 38 (Gly278Asp) — у португальцев [23], RhD weak type 42 — у жителей Квебека, потомков переселившихся в Канаду европейцев [24].

К евразийскому D-кластеру относят также парциальные антигены RhDNB и RhDVII. Оба этих парциальных антигена ассоциированы с гаплотипом CDe и появляются вследствие единичных точечных мутаций. Антиген RhDNB впервые был подробно описан в 2002 г. [25]. Кодирующий его ген по терминологии ISBT обозначается как *RHD*25* или *RHD*DNB*. Этот ген появляется в результате нуклеотидной замены с.1063G>A и характеризуется отсутствием эпитопов 6, 31 (в антигене по сравнению с обычным резусным протеином происходит замена глутамина на серин в позиции 355 — р.Gly355Ser). Антиген RhDVII был обнаружен в 1995 г. [26]; наименования кодирующего гена по ISBT — *RHD*07.01* или *RHD*DVII.1*. Данный антиген образуется вследствие появления аллеля гена с нуклеотидной заменой с.329T>C и отличается от обычного антигена RhD отсутствием эпитопа 8 (происходит замена лейцина на пролин в позиции 110 — р.Leu110Pro) [27].

Вариантом антигена RhD, не распознаваемым моноклональными анти-D-реактивами, но идентифицируемым методами адсорбции-элюции, является RhDEL (RhDel), часто встречающийся у представителей

монголоидной расы [8, 28]. Молекулярная основа данного варианта гена *RHD* — делеция 1013 пар оснований между интронами 8 и 9, выпадение почти всего экзона 9 и присутствие аллеля 1227A [29]. Этот антиген иногда нельзя выявить даже методами адсорбции-элюции [13], хотя его азиатский тип имеет все эпитопы RhD-белка [30]. Антиген RhDEL имеет клиническое значение, так как вызывает аллоиммунизацию у RhD-отрицательных реципиентов [31].

T. Wagner и соавт. принадлежит первое упоминание делеции 4 нуклеотидов — с.802-38delctc — в интроне 5 гена *RHD*, повлекшей формирование фенотипа RhDEL с количеством RhD-детерминант 26 на 1 эритроцит, что было описано как *RHD(IVS5-38delctc)* [32] (по классификации ISBT *RHD*01N.58*). Для эритроцитов с фенотипом RhDEL характерно малое количество антигенных детерминант без утраты каких-либо эпитопов, но это малое количество является иммуногенным для RhD-отрицательных реципиентов. Фенотип RhDEL относят к евразийскому кластеру.

В России изучение вариантов антигена RhD было начато в прошлом столетии Т.М. Пискуновой. Именно она в 1970-х годах первой провела работу по изучению серологических свойств эритроцитов с ослабленной экспрессией антигена RhD [33, 34] и отметила их разную агглютинабельность. Продолжением исследований Т.М. Пискуновой являются работы Л.Л. Головкиной и соавт., в которых впервые в России были опубликованы сведения о частоте вариантов слабого антигена RhD у россиян по результатам генотипирования 63 человек в 2016 г. [35].

Исследования Л.Л. Головкиной и соавт. по изучению причин ослабления экспрессии антигена RhD у россиян позволят дать иммуногенетическую характеристику российской популяции. По данным представленных к настоящему времени работ [35–39] можно констатировать выявление у обследованных 206 россиян 9 типов гена *RHD*D weak* (табл. 1). Чаще всего у обследованных лиц выявляли типы *RHD*D weak type 3* (57,76 %) и *RHD*D weak type 1* (26,20 %), в том числе в 1 случае *RHD*D weak type 1.1* (0,49 %). Остальные 7 типов гена *RHD*D weak* имели следующие частоты: *RHD*D weak type 2* — 12,14 %, *RHD*D weak type 15* — 1,45 %, *RHD*D weak type 4.2 (DAR)*, *RHD*D type 6*, *RHD*D type 67*, *RHD(G255R)*, *RHD(IVS5-38del4)* — по 0,49 % каждый. Авторами также были изучены серологические свойства соответствующих слабых вариантов антигена RhD (табл. 2). Полученные данные дополнили сведения по серологической характеристике редких аллельных вариантов слабого антигена RhD. Было показано, что эритроциты с разными типами антигена RhD weak демонстрировали разнообразие серологических свойств, вплоть до отсутствия реакции агглютинации с анти-D-реактивами [36], а разные серологические методы показывали различную эффективность идентификации слабых вариантов RhD (табл. 3). Наиболее эффективен для определения антигенов RhD weak

непрямой антиглобулиновый тест в гелевых колонках, но и он не всегда позволял идентифицировать некоторые типы слабого RhD, в частности варианты RhD weak type 15. В связи с этим для повышения чувствительности серологических тестов был предложен новый методический подход выявления таких типов RhD weak, основанный на применении отдельных неполных моноклональных анти-D-антител, а не их смеси [36]. В исследованиях авторов при определении RhD weak type 15 наряду с реактивом ЭритроТест™-Цоликлон анти-D (активным компонентом которого является смесь 4 моноклональных антител, направленных против разных эпитопов антигена D – 6.5, 6.3, 6.2) применяли отдельные, наиболее активные в плане выявления антигена RhD моноклональные антитела G7 и G47, относящиеся к классу иммуноглобулинов IgG1 и направленные, соответственно, против эпитопов 6.3 и 6.2.

Следует отметить, что определенное несовершенство серологических методов также доказывает необходимость применения генетического типирования и его широкого внедрения в практическую трансфузиологию в целях профилактики аллоиммунизации реципиентов и развития у них посттрансфузионных осложнений.

Парциальные варианты антигена RhD были обнаружены у 2 пациенток с заболеванием системы крови (табл. 4). Молекулярное исследование обнаружило у одной из них ген *RHDNB*, у другой – ген *RHDVII* (у этой больной в сыворотке крови были выявлены аллоиммунные анти-D-антитела). Интересно отметить, что у пациентки с антигеном RhDVII был редкий резус-фенотип – CCD^wEe. Серологически в обоих случаях парциальные антигены RhD проявляли себя как слабые варианты антигена RhD (табл. 5). Заподозрить присутствие парциальных антигенов RhD можно было только по расхождению результатов 2 серологических методов исследования: слабой реакции агглютинации с Цоликлонами и сильной реакции агглютинации в гелевом методе. Следовательно, применение только гелевой технологии может привести к отсутствию идентификации парциальных антигенов на эритроцитах, что повлечет за собой неправильные рекомендации по выбору доноров эритроцитсодержащих компонентов больным с частичной утратой эпитопов антигена RhD и их аллоиммунизацию вследствие трансфузии донорских эритроцитов с полным набором эпитопов антигена RhD.

Таким образом, присутствие парциальных антигенов RhD можно заподозрить по расхождению результатов

Таблица 1. Типы слабых вариантов антигена D (n = 206)

Table 1. Types of D antigen weak types (n = 206)

Вариант антигена RhD RhD antigen types	Тип гена <i>RHD</i> * <i>D weak</i> <i>RHD</i> * <i>D weak</i> gene type	Полиморфизм Polymorphism	Фенотип Phenotype	Число обследованных лиц Number of persons examined
RhD weak type 1	<i>D weak type 1</i>	c.T809G p.Val270Gly	CcD ^w ee	54
RhD weak type 2	<i>D weak type 2</i>	c.G1154C p.Gly385Ala	ccD ^w Ee	25
RhD weak type 3	<i>D weak type 3</i>	c.C8G p.Ser3Cys	CcD ^w ee ccD ^w ee CCD ^w ee	112 3 4
RhD weak type 4.2 (DAR)	<i>D weak type 4.2 (DAR)</i>	c.C602G p.T201R c.T667G p.F223V c.T1025G p.I342T	ccD ^w ee	1
RhD weak type 6	<i>D weak type 6</i>	c.G29A p.Arg10Gln	CcD ^w ee	1
RhD weak type 15	<i>D weak type 15</i>	c.G845A p.Gly282Asp	CCD ^w ee Ccdee ccdEe	1 1 1
RhD weak type 67	<i>D weak type 67</i>	c.C722T p.Thr241Ile	ccD ^w Ee	1
RhD weak type G255R	<i>D weak type G255R</i>	c.G763A p.Gly255Arg	CcD ^w ee	1
RhD weak type IVS5-38del4	<i>D weak type IVS5-38del4</i>	c.802-38delctc (нет данных) c.802-38delctc (no data)	CcD ^w ee	1

Таблица 2. Серологическая характеристика эритроцитов с разными типами антигена RhD weak

Table 2. Serological characteristics of erythrocytes with RhD weak different types

№	Тип RhD weak (количество антигенных детерминант) RhD weak type (number of antigenic determinants)	Реакция прямой агглютинации с анти-D IgM Direct agglutination reaction with anti-D IgM			Реакция непрямой агглютинации с анти-D IgG Indirect agglutination reaction with anti-D IgG	
		Метод 1 (время появления агглютинации) Method 1 (time of agglutination occurrence)	Метод 2 (разведение антител) Method 2 (antibody dilution)	Метод 3 (IgM + IgG) (сила агглютинации) Method 3 (IgM + IgG) (agglutination strength)	Метод 4 (время появления агглютинации) Method 4 (time of agglutination occurrence)	Метод 5 (сила агглютинации) Method 5 (agglutination strength)
1	RhD weak type 1 (533–1285)	2'–3'	1:2–1:32	1+...3+	1'–3'	1+...3+
2	RhD weak type 2 (448–950)	Отрицательная Negative	1:8–1:64	1+...2+	2'–3'	4+
3	RhD weak type 3 (1333–2650)	1'–3'	1:8–1:1024	2+...4+	20''–2'	3+...4+
4	RhD weak type 4.2 (DAR) (1617–2288)	2'	1:32	2+	2'	4+
5	RhD weak type 6 (1053)	3'	1:64	3+	1'	4+
6	RhD weak type 15 (133–297)	Отрицательная Negative	Отрицательная Negative	Отрицательная Negative	2'	4+
7	RhD weak type 67 (н/д) RhD weak type 67 (n/d)	Отрицательная Negative	1:2	1+	2'	3+
8	RhD weak type RH G255R (н/д) RhD weak type RH G255R (n/d)	Отрицательная Negative	1:2	Отрицательная Negative	2'	4+
9	RhD weak type IVS5 (н/д) RhD weak type IVS5 (n/d)	Отрицательная Negative	Отрицательная Negative	Н/д N/d	4'	4+

Примечание. Здесь и в табл. 3: метод 1 – агглютинация на плоскости с Цоликлонами анти-D; метод 2 – реакция солевой агглютинации с Цоликлонами анти-D IgM класса; метод 3 – агглютинация анти-D в гелевом методе; метод 4 – классическая непрямая проба Кумбса; метод 5 – непрямая проба Кумбса в гелевом методе. Ig – иммуноглобулин; н/д – нет данных.
Note. Here and in the table 3: method 1 – agglutination on flat surface with anti-D monoclonal antibodies; method 2 – reaction of saline agglutination with IgM anti-D monoclonal antibodies; method 3 – agglutination with anti-D monoclonal antibodies in the gel method; method 4 – classical indirect Coombs' test; method 5 – indirect Coombs' test in the gel method. Ig – immunoglobulin; n/d – no data.

Таблица 3. Чувствительность серологических методов выявления разных типов слабого антигена RhD (RhD weak)

Table 3. Sensitivity of serological methods for detecting different types of weak RhD antigen (RhD weak)

D Weak	Значения Values	Метод исследования Detecting method				
		1	2	3	4	5
type 1	%	66,7	80	66,7	92,85	100
type 2	%	12,5	75	37,5	87,5	100
type 3	%	96,3	100	100	100	100
type 15	Абсолютные Absolute values	0/3	0/3	0/3	1/3	1/3

серологических методов исследования, однако точно определить вариант отсутствующего эпитопа можно только при молекулярно-генетическом исследовании.

RhD-отрицательный фенотип. В зависимости от причин появления резус-отрицательного фенотипа принято различать истинную и ложную RhD-негативности. Молекулярную основу истинной RhD-негативности

составляют изменения в геномной организации, а ложная RhD-негативность обусловлена лимитированием возможностей серологических методов исследования. Только сочетание серологических методов с молекулярными методами исследования позволяет понять истинные механизмы формирования RhD-отрицательного фенотипа у людей.

Таблица 4. Молекулярные основы формирования парциальных антигенов RhD_{NB} и RhD_{VII}

Table 4. Molecular basis for RhD_{NB} and RhD_{VII} partial antigens formation

Обозначение Designation	Наименование ISBT ISBT name	Гаплотип Haplotype	Механизм Mechanism	Замена нуклеотида (аминокислоты) Nucleotide (amino acid) substitution
RhD _{NB}	<i>RHD*25</i> <i>RHD*DNB</i>	CDe	Единичная точечная мутация Single point mutation	c.1063G>A (p.Gly-355Ser)
RhD _{VII}	<i>RHD*07.01</i> <i>RHD*DVII. 1</i>	CDEe	Единичная точечная мутация Single point mutation	c.329T>C (p.Leu-110Pro)

Причины появления истинного RhD-отрицательного фенотипа кроются в возникновении изменений в геноме, следствием которых выступает либо полное отсутствие экспрессии белковой молекулы антигена RhD на поверхности эритроцитов, либо экспрессия неполноценного антигена RhD, не выявляемого серологическими методами исследования. Антигены системы Резус могут экспрессироваться только при условии присутствия на мембране эритроцитов другого белка — Rh-ассоциированного гликопротеина (RhAG, Rh50), являющегося продуктом гена *RHAG*, расположенного на хромосоме 6 (6p11-p21) [40]. Вместе они представляют семейство резусных белков, входящих в большой резусный комплекс, включающий дополнительные гликопротеины: CD47, гликофорины A и B, гликопротеины с антигенами систем LW и Fy [41], белок Band 3 [42]. Доказано, что белковая молекула протеина RhAG представляет собой обязательный посттранскрипционный фактор, влияющий на экспрессию резусных белков [43]. Гликопротеин RhAG необходим для транспортировки Rh-белков к эритроцитарной мембране. Для нормального взаимодействия белков RhAG и Rh необходимы как C-, так и N-концевые последовательности белков Rh [41].

Гены *RHD* фланкированы 2 фрагментами ДНК, названными резусными боксами (Rhesus boxes). Высокая степень гомологии ДНК резусных боксов

способствует неравновесному кроссинговеру между ними, выпадению целого гена *RHD* и появлению 2 гаплотипов *cde* [4]. Описанный D-отрицательный фенотип встречается в основном у представителей европеоидной расы и передается по наследству. Его имеют около 17 % россиян [44], а у представителей негроидной расы делеция целого гена *RHD* встречается в 43 % случаев [45]. Приобретенный D-отрицательный фенотип может формироваться при возникновении функционально неактивных аллелей гена *RHD* вследствие бессмысленных мутаций (например, *RHD* (Q41X), *RHD* (Y330X) [46]), выпадения каких-либо его нуклеотидов (например, *RHD* (488del4), который характеризуется выпадением 4 нуклеотидов в экзоне 4 [46]) или целых экзонов, что приводит к неспособности измененных генов кодировать синтез полноценного резусного белка.

RhD-отрицательный фенотип может формироваться вследствие замен единичных нуклеотидов в гене *RHD*, которые способствуют появлению стоп-кодона. Примером может служить появление гена *RHCE*ceHAR*, когда в нормальном гене *RHD* происходит единичная замена цитозина на тимин в позиции 121 белковой молекулы [46], вследствие замены экзона 5 гена *RHce* эквивалентным экзоном гена *RHD* [7, 47]. Доказано, что антиген R0Har является иммуногенным для RhD-отрицательных реципиентов [47].

Для представителей негроидной расы характерно появление генотипа RHD+ с RhD-отрицательными аллелями (RhD-отрицательный фенотип) вследствие отсутствия активности гена *RHD*, обусловленного в основном 2 молекулярными механизмами:

- появлением псевдогена *RHD* (*RHDψ*) (43–66 %), возникающего вследствие вставки 37 пар оснований на границе интрона 3 и экзона 4, приводящей к сдвигу рамки считывания, появлению стоп-кодона в экзоне 6 [45]. Псевдоген *RHDψ* у лиц европеоидной расы встречается с частотой 1:14 748 [48];
- возникновением гибридных генов *RHD-CE-D* (15 %) вследствие генной конверсии между экзонами генов *RHD* и *RHCE*. Такие гибридные гены не способны кодировать синтез антигена RhD на поверхности мембраны эритроцитов. Они часто ассоциированы с гаплотипом CdeS [4].

В 2015 г. Л.Л. Головкиной и соавт. выполнено определение фенотипа системы Резус у 3205 человек, из них RhD-отрицательный фенотип был выявлен у 481 (15 %) [49]. Генотипирование для идентификации причины RhD-отрицательного фенотипа было проведено у 9 человек. По реакции агглютинации на плоскости с моноклональным анти-D-антителом все исследуемые образцы эритроцитов были идентифицированы как RhD-отрицательные. Фенотип и серологические характеристики эритроцитов приведены в табл. 6. Генотипирование позволило выявить у этих лиц присутствие гена *RHD*: у № 1 — *RHDψ*, у № 2, 3 — *D weak type 2*, у № 4, 5 и 6 — *D weak type 15*. Пациенты № 7–9 ген *RHD*

Таблица 5. Серологическая характеристика парциальных антигенов RhD^{DNB} и RhD^{VII}Table 5. Serological characterization of RhD^{DNB} and RhD^{VII} partial antigens

Тип RhD partial RhD partial type	Фенотип Phenotype	Серология Serology					
		Время появления мелкой агглютинации с анти-D супер Time of fine agglutination appearance with anti-D super	Солевая агглютинация Saline agglutination		Непрямая проба Кумбса Indirect Coombs' test		Гелевый метод IgM + IgG Diaclon Gel method IgM + IgG Dia- clon
			титр в опыте titer	титр в контроле control titer	Время появления мелкой агглютинации на плоскости Time of fine agglutination appearance on flat surface	В геле с антигло- булиновой сывороткой LISS/Coombs In a gel with antiglobulin serum LISS/Coombs	
RhD partial type DNB	CCD ^{wee}	2–3 мин 2–3 minutes	256	4000	2 мин 2 minutes	4+	3+
RhD partial type VII	CCD ^{weE}	Химера Chimera	512	4000	25 с 25 sec	4+	3+

Таблица 6. Фенотипы и генотипы D-отрицательных обследованных лиц

Table 6. Phenotypes and genotypes of D-negative subjects

№	Обследуемое лицо Examined person	Генотип Genotype		Фенотип Phenotype
		RHD	RHCE	
1	З. Z.	Dψ	cc*ee	ccdee
2	Б. B.	D weak type 2	cc*Ee	ccdEe
3	А. A.	D weak type 2	cc*Ee	ccdEe
4	Ч. Ch.	D weak type 15	CC*ee	CCdee
5	М. M.	D weak type 15	Cc*ee	Ccdee
6	Л. L.	D weak type 15	cc*Ee	ccdEe
7	П. P.	D—	Cc*ee	Ccdee
8	И. I.	D—	Cc*ee	Ccdee
9	К. K.	D—	Cc*ee	Ccdee
10	А. A.	RHnull		—

не имели. Генотип локуса *RHCE* у всех обследованных лиц соответствовал определенному фенотипу.

Таким образом, авторам удалось выявить 1 случай истинного (*RHDψ*) и 5 случаев ложного RhD-отрицательного фенотипа (*RHD weak type 2* ($n = 2$) и *RHD weak type 15* ($n = 3$)). Во всех 5 случаях подтверждена

ассоциация вариантов слабого антигена RhD с присутствием антигенов RhC или RhE. Как показали результаты исследований, в гелевых картах не всегда можно определить слабые варианты антигена RhD. Некоторые антигены RhD weak были выявлены только с помощью классической непрямой пробы Кумбса с идентификацией фиксации неполных анти-D-антител в гелевых картах, содержащих антиглобулин, в то время как агглютинация эритроцитов, нагруженных неполными анти-D-антителами, при использовании обычной антиглобулиновой сыворотки на плоскости отсутствовала.

В 2015 г. Л.Л. Головкиной и соавт. [50, 51] удалось обнаружить еще одну больную с истинным RhD-отрицательным фенотипом — Rhnull, о чем речь пойдет ниже.

Резус-дефицитные фенотипы. Поскольку для нормального взаимодействия белков RhAG и Rh необходимы как C-, так и N-концевые последовательности белков Rh, то нарушение связей между ними также приводит к отсутствию синтеза самих резусных протеинов и формированию резус-дефицитных фенотипов. Примером может служить так называемый фенотип Rhnull, при котором на эритроцитах отсутствуют все антигены системы Резус. Существуют 2 генетические причины появления данного фенотипа, касающиеся изменений исключительно в генах *RH* и *RHAG*:

- Аморфный тип Rhnull является следствием делеции гена *RHD* и появления гомозиготности по молчащим аллелям в локусе *RH* из-за мутаций в гене *RHCE* (делеция 2 нуклеотидов в кодонах 322 и 323 экзона 7 и замена триплета нуклеотидов TCA на одиночный цитозин), приводящих к разрыву рамки считывания генетического материала. Синтезированный на основе такого транскрипта потенциальный белок состоял из 398 вместо 417 аминокислот и имел 10 вместо 12 трансмембранных цепей [41].

- Регуляторный тип фенотипа Rhnull встречается чаще, чем аморфный, и является следствием гомозиготности по супрессорному мутантному аллелю гена *RHAG*, подавляющему экспрессию антигенов Rh на мембране эритроцитов. Все мутации в гене *RHAG*, приводящие к сдвигу рамки считывания (сплайсинговые [41] или бессмысловые [52] мутации), приводят к незавершенной или поздней конечной трансляции белковой молекулы, т.е. к синтезу неполноценного протеина, неспособного формировать функционирующий комплекс с белковой молекулой системы Резус. Лица с фенотипом Rhnull регуляторного типа передают своему потомству нормально функционирующие гены системы Резус, поскольку сами гены *RHD* и *RHCE* не повреждены.

В лаборатории трансфузиологической иммунологии НМИЦ гематологии Л.Л. Головкиной и соавт. впервые в России удалось выявить редкий фенотип Rhnull регуляторного типа у больной с менингиомой головного мозга [50]. Определение фенотипа эритроцитов пациентки с помощью моноклональных антител специфичностей анти-D, -C, -C^w, -c, -E, -e на плоскости и в гелевых картах выявило отсутствие всех антигенов системы Резус (фенотип —/— или Rhnull). Молекулярным методом выявлен генотип *CcDee*, что указывало на отсутствие повреждения генов локусов *RHD* и *RHCE*. Все это позволило высказать предположение о наличии регуляторного типа фенотипа Rhnull. Методом прямого секвенирования был определен ген *RHAG*, результаты сравнивали с референсной последовательностью из GenBank. Секвенирование было выполнено A. Doesher (Red Cross Transfusion Service, Ольденбург, Германия). Она выявила новую мутацию в экзоне 4 гена *RHAG* в позиции 571 (с.С571Т), которая привела к формированию раннего стоп-кодона

(p.191R (R191)), и дополнительную мутацию в экзоне 5 с.724G>A [51]. Антиэритроцитарные антитела IgM в сыворотке больной отсутствовали. При постановке непрямой пробы Кумбса в гелевых картах сыворотка агглютинировала все образцы стандартных эритроцитов (реакцию оценивали на 3+) скрининговой и идентификационной панелей, но не реагировала с собственными эритроцитами. Непрямая проба Кумбса в классической постановке с теми же эритроцитами была отрицательной. Полученные результаты авторы трактовали как присутствие антирезусных антител IgG низкой avidности.

Ген *RHCE* и его полиморфизмы

В настоящее время определены более 50 аллелей гена *RHCE*. Поскольку гены *RHD* и *RHCE* происходят из общего предшественника и имеют высокую степень гомологии (93,8 %), то возможно, что полиморфизм гена *RHCE* еще мало изучен, и количество вариантов должно быть больше.

Полиморфизм гена *RHCE* обусловлен заменами 5 нуклеотидов: 1 замена (с.С48G) в экзоне 1, 3 замены (с.А178С, с.G203А, с.Т307С) в экзоне 2 и 1 замена (с.с.676G) в экзоне 5. Нуклеотидные варианты с.307С и с.с.676G принято считать референсными. Эти единичные нуклеотидные замены (single nucleotide polymorphism, SNP) приводят к заменам следующих аминокислот: цистеина на триптофан в позиции 16 трансмембранного домена резусного белка (p.Cys16Trp), изолейцина на лейцин в позиции 60 (p.Iso60Leu) и серина на аспарагин в позиции 68 (p.Ser68Asn) 2-го трансмембранного домена резусного белка. Четвертая аминокислотная замена серина на пролин в позиции 103 белка (p.Ser103Pro) на 2-й экстрацеллюлярной петле белковой молекулы определяет, какой антиген будет экспрессирован на мембране — RhC или Rhc (табл. 7).

Таблица 7. Специфичные аминокислоты антигенов системы Резус

Table 7. Specific amino acids of Rhesus antigens

Антиген Antigen	Номер позиции аминокислоты в резусных белках (локализация полиморфизма — номер заменяемого нуклеотида в гене) Amino acid position number in Rh proteins (polymorphism localization — number of the replaced nucleotide in the gene)				
	16 (с.48 экзон 1) 16 (c.48 exon 1)	60 (с.178 экзон 2) 60 (c.178 exon 2)	68 (с.203 экзон 2) 68 (c.203 exon 2)	103* (с.307 экзон 2) 103* (c.307 exon 2)	226** (с.676 экзон 5) 226** (c.676 exon 5)
Ce	Trp	Leu	Asn	Pro	Ala
Ce	Cys	Ile	Ser	Ser	Ala
cE	Trp	Leu	Asn	Pro	Pro
CE	Cys	Ile	Ser	Ser	Pro
D	Trp	Ile	Ser	Ser	Ala

*Фенотип RhC/c зависит от типа аминокислоты в позиции 103 белка (p.Ser103Pro).

**Фенотип RhE/e зависит от типа аминокислоты в позиции 226 белка (p.Ala226Pro) [2].

*The RhC/c phenotype depends on amino acid type at position 103 of the protein (p.Ser103Pro).

**The RhE/e phenotype depends on amino acid type at position 226 of the protein (p.Ala226Pro) [2].

Остальные аминокислотные замены ассоциированы с конформационными изменениями. Полиморфизм антигена Rhe/E обусловлен SNP в экзоне 5 гена *RHCE* (с.G676C), что приводит к синтезу аланина или пролина в позиции 226 (p.Ala226Pro) на 4-й экстрацеллюлярной петле резусного белка [2].

В настоящее время расшифрованы молекулярные основы существования многочисленных аллельных вариантов гена *RHCE*, возникновение которых связано с нуклеотидными заменами в тех или иных экзонах и интронах. Такие нуклеотидные замены способствуют качественным и количественным изменениям в экспрессии антигенов RhC/c и RhE/e. Измененные антигены RhC и Rhe встречаются наиболее часто. У представителей европеоидной расы изменения антигена RhC чаще связаны с заменами аминокислот на первой экстрацеллюлярной петле антигена RhCe и формированием аллельных антигенов RhC^w и RhC^x [53].

Формирование антигена RhC^w (*RHCE*Ce.08*) происходит при замене нуклеотида 122 аденина на гуанин экзона 1 гена *RHCE* (с.A122G), что приводит к замене глутамин на аргинин в позиции 41 экстрацеллюлярной части первой петли резусного белка (p.Gln41Arg) [54].

Появление антигена RhC^x (*RHCE*Ce.09*) связано с заменой гуанина на аденин нуклеотида 106 экзона 1 гена *RHCE* (с.A106G), что приводит к замене аланина на треонин в позиции 36 экстрацеллюлярной части первой петли резусного белка (p.Ala36Thr) [54].

Эпитопы резусного белка представлены пространственными структурами и состоят из нескольких экстра- и даже трансмембранных частей. Поэтому замена даже одной аминокислоты в любой части резусного белка (даже трансмембранной) может привести либо к формированию нового антигена, либо к воздействию на экспрессию уже существующего антигена. Примером может служить антиген RhVS (RH:20, e^s), формирование которого является следствием SNP в экзоне 5 гена *RHCE*, что приводит к замене аминокислоты лейцина на валин в положении 245 8-го трансмембранного домена белковой молекулы (p.Leu245Val). Замена аминокислот в этой позиции приводит к конформационным (пространственным) изменениям, которые нарушают строение эпитопа и способствуют появлению антигена Rhe-VS (RH:20, e^s) с ослабленной экспрессией [55].

Молекулярные основы формирования аллельных вариантов и полиморфизмов генов *RHCE* и *RHD* похожи. Как отмечалось выше, причины их появления обусловлены единичными или многочисленными миссенс-мутациями, сплайсинговыми мутациями или сегментарными заменами частей гена *RHCE* на части гена *RHD*, т. е. формированием гибридных генов *RHCE-D-CE* [7]. SNP в гене *RHCE* обычно обуславливают изменения не только в экстрацеллюлярной части белковой молекулы, но и в трансмембранном и цитоплазматическом сегментах, что приводит к формированию новых антигенов, обозначаемых как редко встречающиеся, или к ослаблению экспрессии классических антигенов.

Ослабление выраженности антигенов обычно обусловлено конформационными изменениями белка RhCE, нарушением сплайсинга транскрипта гена *RHCE* и сниженной трансляцией. В результате этих процессов снижается способность белкового продукта интегрироваться в мембрану эритроцитов или затрудняется его взаимодействие с другими белками резусного комплекса [56].

Наиболее частые изменения представлены заменами единичных нуклеотидов в гене, и чаще эти замены происходят в экзонах 1, 3 и 4 гена *RHCE* (новые аллели обозначают по аминокислотным заменам, например *RHce* (Arg10Trp)). У 12 из 18 обнаруженных R. Bugert и соавт. новых аллелей гена *RHCE* единичные замены аминокислот в результате таких изменений в гене затрагивали трансмембранную часть белка. Было замечено, что изменения в гене *RHCE* чаще затрагивают синтез антигена RhC, и аминокислотные замены, появляющиеся в результате миссенс-мутаций, были обычно рассеяны по всей белковой молекуле антигена [56]. Такую же рассеянность аминокислотных замен вследствие миссенс-мутаций наблюдали у антигена Rhe, в то время как замены аминокислот антигенов Rhc и RhE были сгруппированы в специфическом регионе [57]. Интересно отметить, что некоторые аллельные варианты антигенов, выявляемые в методах прямой агглютинации, являются следствием сплайсинговых мутаций и разрушения стоп-кодонов, т. е. в их основе лежат генетические процессы, аналогичные изменениям в гене *RHD* при образовании *RHDEL*-аллелей [58].

Единичные замены нуклеотидов могут происходить и в некодирующих регионах гена (в промоторе или интронах). Так, SNP в промоторе или вблизи сплайсинговых участков могут влиять на процесс трансляции белка. Например, изменения в нетранслируемом регионе (untranslated region, UTR), расположенном на 10 нуклеотидов выше стартового кодона, приводит к появлению нового аллельного варианта — *RHce* (5'-UTRc.-10C>T), а ингибирование связывания рибосом с матричной РНК (мРНК) снижает трансляцию белка. Еще один механизм может быть иллюстрирован появлением аллеля *RHce* (IVS3-5G): он образуется в результате замены в позиции —5 от конца интрона 3, в результате чего сплайсинг происходит менее продуктивно, снижается экспрессия кодируемого белка на мембране эритроцита (количественный эффект) или может происходить нарушение сплайсинга транскрипта, что приводит к синтезу поврежденно-го белка (качественный эффект) [7].

Генетические причины ослабления экспрессии антигенов не всегда удастся выявить. Это может быть следствием нарушения экспрессии мРНК.

Экспрессию антигенов RhCcEe на эритроцитах определяют методом прямой агглютинации с применением только полных специфических антител. При таком подходе отрицательный результат реакции агглютинации может быть принят за отсутствие

антигенов, т.е. слабо экспрессированные белки можно пропустить. Использование методик на основе гелевой технологии позволяет избежать подобной ситуации. Однако применение только одной гелевой технологии не позволяет выявлять варианты антигенов любых систем. Улучшить ситуацию помогает подход с применением нескольких методов, например определение антигенов на плоскости, в пробирках или в гелевых картах. В работах Л.Л. Головкиной и соавт. продемонстрировано, что только сочетание как минимум 2 разных методик позволяет заподозрить присутствие измененных антигенов RhC. Обязательным условием должно быть также использование минимум 2 видов реагентов от разных производителей или специфических моноклональных антител от разных клонов гибридом. Расхождение результатов или ослабление агглютинации эритроцитов с каким-либо реактивом может указывать на присутствие полиморфизмов антигенов RhCcEe.

В 2014–2016 гг. Л.Л. Головкиной и соавт. был определен резус-фенотип у 4470 пациентов с заболеванием

Таблица 8. Фенотипы антигенов системы Резус у россиян (период с 01.01.2014 по 14.06.2016)

Table 8. Phenotypes of Rhesus antigens in Russians (period from 01.01.2014 to 14.06.2016)

Фенотип Phenotype	Число обследованных лиц Number of persons examined	%
CcDEe	718	16,06
CcDee	1552	34,72
CcDEE	3	0,07
ccDEe	628	14,05
ccDee	77	1,72
ccdEe	1	0,02
Ccdee	40	0,9
CCdee	1	0,03
C ^w cDEe	29	0,65
C ^w CDEe	—	—
C ^w cDee	92	2,06
C ^w CDDee	126	2,82
CcdEe	1	0,02
CCDEe	1	0,02
CCDee	1087	24,32
CCDEE	1	0,02
CcD ^w Ee	2	0,04
ccD ^w ee	1	0,02
CCD ^w ee	7	0,16
ccD ^w Ee	12	0,27
CcD ^w ee	91	2,04
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>4470</i>	<i>100</i>

системы крови [59]. Исследования проводили параллельно методами прямой агглютинации эритроцитов с Цоликлонами и в гелевых картах. При этом антиген RhC^w выявили в 247 (5,52 %) образцах приблизительно с одинаковой частотой в сочетании с антигенами Rhc и RhC (121 образец — 2,7 % и 126 образцов — 2,82 % соответственно) (табл. 8). В то же время принято считать, что антиген RhC^w значительно чаще сочетается с RhC, чем с Rhc.

Почти во всех случаях полную агглютинацию с анти-С-моноклональными антителами фиксировали как с Цоликлонами на плоскости на 1-й минуте, так и в гелевых колонках на 4+. Расхождение результатов реакции агглютинации с реактивами анти-С было зафиксировано в 3 образцах эритроцитов (табл. 9): в 2 случаях отрицательный результат с Цоликлонами, в 1 случае мелкая агглютинация с Цоликлонами формировалась на 4-й минуте, при этом во всех 3 случаях положительный результат на 4+ идентифицировали в геле. Поскольку расхождение результатов 2 методик могло быть связано с отсутствием некоторых эпитопов антигена RhC на эритроцитах этих индивидуумов, то для изучения типа полиморфизма гена *RHCE* этим лицам было выполнено исследование на молекулярном уровне: методами полимеразной цепной реакции с аллель-специфическими праймерами (ПЦР-АСП) и прямым секвенированием экзонов 1 и 2 гена *RHCE* (см. табл. 9). Методом ПЦР-АСП у 2 больных (с отрицательной реакцией с Цоликлонами анти-С) выявлено присутствие аллеля *RHCE*С*, а прямое секвенирование определило полиморфизм с.А106G экзона 1, ассоциированный с аллельным вариантом *RHCE*Ce.09*, контролирующей синтез антигена RhC^x. В обоих этих случаях антиген RhC^x сочетался с антигеном Rhc.

У больной с ослабленной экспрессией антигена RhC методом ПЦР-АСП также был выявлен вариант *RHCE*С*, прямое секвенирование показало присутствие гуанина в позиции 106 (с.106G), что характерно для обычного гена *RHCE*С*.

У одной больной с острым лимфобластным лейкозом был установлен фенотип антигенов системы Резус как RhC^wcDee. Пациентке было выполнено 2 трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от доноров с фенотипом RhC^wCDee. На +34-й день после 2-й алломиелотрансплантации на фоне множественных трансфузий фенотип больной определяли как RhCcDee. Для установления истинной групповой принадлежности было выполнено генотипирование. Методом ПЦР-АСП определен генотип *RHCE*CCee*, прямым секвенированием — типичный для варианта *RHCE*Ce.08* полиморфизм с.А122G и типичные для варианта *RHCE*С* полиморфизмы с.48G в экзоне 1 и с.307C в экзоне 2, оба в гомозиготном состоянии, т.е. у больной был констатирован полный донорский химеризм.

Для проверки возможности генетически выявить у RhC^w-положительных лиц замены нуклеотидов,

Таблица 9. Серологическая характеристика образцов эритроцитов с вариантами антигена RhC

Table 9. Serological characterization of erythrocyte samples with RhC antigen variants

ФИО Name	Состояние здоровья Health status	Взаимодействие со специфическими реактивами Reaction with specific reagents				Полный резусный фенотип Complete Rh phenotype
		Цоликлон анти-С Anti-C monoclonal antibodies	Гель анти-С Anti-C gel	Анти-с Anti-c	Анти-С ^w Anti-C ^w	
Л.В.А. L.V.A.	Гемофилия В Hemophilia B	Отр. Neg.	4+	4+	Отр. Neg.	C ^c cDee*
В.Н.Г. V.N.G.	ХЛЛ CLL	Отр. Neg.	4+	4+	Отр. Neg.	C ^c cDEe
С.А.Е. S.A.E.	ОЛЛ, ТКМ ALL, HSCT	100 %	4+	4+	100 %	C ^w cDee
Е.А.В. E.A.V.	Здоров Healthy	100 %	4+	Отр. Neg.	100 %	C ^w CDee
Ш.Е.В. Sh.E.V.	Здоров Healthy	99 % с фоном несклеенных эритроцитов 99 % with non-glued erythrocyte	4+	Отр. Neg.	100 %	C ^w CDee
К.А.П. K.A.P.	Миелофиброз Myelofibrosis	100 %	4+	4+	100 %	C ^w cDee
О.А.В. O.A.V.	Здоров Healthy	100 %	4+	4+	100 %	C ^w cDee
С.Л.И. S.L.I.	Остеомиелит Osteomyelitis	100 % мелкая на 4–5-й минуте 100 % fine at 4–5 minutes	4+	4+	Отр. Neg.	CcDEe
К.А.В. K.A.V.	Здоров Healthy	100 %	4+	4+	Отр. Neg.	Ccdee

*Результаты реагирования эритроцитов с Цоликлонами анти-D, анти-E и анти-e представлены в виде фенотипа.

Примечание. ХЛЛ – хронический лимфолейкоз; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ТКМ – трансплантация костного мозга; отр. – отрицательный результат.

*The results of erythrocytes reaction with anti-D, anti-E and anti-e monoclonal antibodies are presented as a phenotype.

Note. CLL – chronic lymphocytic leukemia; ALL – acute lymphoblastic leukemia; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; neg. – negative result.

Таблица 10. Результаты прямого секвенирования экзона 1 гена RHCE

Table 10. Results of direct sequencing of RHCE gene exon 1

ФИО Name	Номер кодона Codon number	Полиморфизм нуклеотидов экзона 1 Exon 1 nucleotide polymorphism	Аминокислотные замены Amino acid substitutions	Трактовка результатов Interpretation of results
Л.В.А. L.V.A.	CD16 CD36	TGG/TGC (c.48) GCT/ACT (c.106)	Trp/Cys (p.16) Ala/Thr (p.36)	C ^c c
В.Н.Г. V.N.G.	CD16 CD36	TGG/TGC (c.48) GCT/ACT (c.106)	Trp/Cys (p.16) Ala/Thr (p.36)	C ^c c
С.А.Е. S.A.E.	CD16 CD41	TGC/TGC (c.48) CAA/CGA (c.122)	Cys/Cys (p.16) Gln/Arg (p.41)	C ^w C
Е.А.В. E.A.V.	CD16 CD41	TGC/TGC (c.48) CAA/CGA (c.122)	Cys/Cys (p.16) Gln/Arg (p.41)	C ^w C
Ш.Е.В. Sh.E.V.	CD16 CD41	TGC/TGC (c.48) CAA/CGA (c.122)	Cys/Cys (p.16) Gln/Arg (p.41)	C ^w C
К.А.П. K.A.P.	CD16 CD41	TGG/TGC (c.48) CAA/CGA (c.122)	Trp/Cys (p.16) Gln/Arg (p.41)	C ^w c
О.А.В. O.A.V.	CD16 CD41	TGG/TGC (c.48) CAA/CGA (c.122)	Trp/Cys (p.16) Gln/Arg (p.41)	C ^w c
С.Л.И. S.L.I.	CD16 CD36	TGG/TGC (c.48) GCT/GCT (c.106)	Trp/Cys (p.16) Ala/Ala (p.36)	Cc
К.А.В. K.A.V.	CD16 CD36 CD41	TGG/TGC (c.48) GCT/GCT (c.106) CAA/CAA (c.122)	Trp/Cys (p.16) Ala/Ala (p.36) Gln/Gln (p.41)	Cc

характерные для варианта *RHCE*Ce.09.01* (с.106G), Л.Л. Головкина и соавт. генотипировали 5 человек с антигеном RhC^w (табл. 10). Методом ПЦР-АСП было подтверждено присутствие варианта *RHCE*C^w*, прямым секвенированием также был выявлен полиморфизм с.А122G, типичный для варианта *RHCE*Ce.08*.

В целом частота встречаемости вариантов гена *RHCE*C* у россиян (на 4470 обследованных) составила: аллель *RHCE*Ce.09* – 0,0448 % (резус-фенотипы: C^wcDEe – 1 (0,0224 %); C^wcDee – 1 (0,0224 %)); аллель *RHCE*Ce.08* – 5,52 % (резус-фенотипы: C^wcDee – 92 (2,058 %); C^wcDEe – 29 (0,649 %); C^wcDee – 126 (2,82 %)).

Таким образом, впервые представлена серологическая характеристика антигена RhC^x и его частота у россиян.

Заключение

Результаты многочисленных исследований доказывают значительное многообразие вариантов генов *RHD* и *RHCE*. Впервые представлены результаты ис-

следований встречаемости и распространенности разных полиморфизмов этих генов у россиян, в основном у пациентов с заболеванием системы крови. Определены оптимальные серологические методы выявления различных вариантов антигенов системы Резус со сниженной экспрессией. Присутствие вариантов антигенов RhD и RhC можно заподозрить по расхождению результатов серологических методов исследования. Несовершенство серологических методов доказывает необходимость применения генетического типирования и его широкого внедрения в практическую работу иммуногематологических лабораторий. Подчеркнута решающая роль генотипирования в определении вариантов резус-антигенов. Эти данные найдут применение и в практической трансфузиологии, так как будут способствовать выполнению персонализированной трансфузионной терапии компонентами крови и повышению безопасности гемотрансфузий, обеспечению профилактики аллоиммунизации реципиентов и развития у них посттрансфузионных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cherif-Zahar B., Mattei M.G., Le van Kim C. et al. Localization of the human Rh blood group gene structure to chromosome region 1p34.3–1p36.1 by *in situ* hybridization. Hum Genet 1991;86: 398–400. DOI: 10.1007/BF00201843.
2. Scott M.L. The complexities of the Rh system. Vox Sang 2004;87(suppl 1):S58–62. DOI: 10.1111/j.1741-6892.2004.00431.x.
3. Okuda H., Suganuma H., Kamesaki T. et al. The analysis of nucleotide substitutions, gaps, and recombination events between *RHD* and *RHCE* through complete sequencing. Biochem Biophys Res Commun 2000;274(3):670–83. DOI: 10.1006/bbrc.2000.3206.
4. Wagner F.F., Flegel W.A. *RHD* gene deletion occurred in the Rhesus box. Blood 2000;95:3662–8. DOI: 10.1016/S0887-7963(01)80058-4.
5. Agre P., Saboori A.M., Asimos A. et al. Purification and partial characterization of the M, 30,000 integral membrane protein associated with the erythrocyte Rh(D) antigen. J Biol Chem 1987;262(36):17497–503.
6. Hermand P., Mouro I., Huet M. et al. Immunochemical characterization of Rhesus proteins with antibodies raised against synthetic peptides. Blood 1993;82(2):669–76.
7. Beckers E.A., Faas B.H., von der Borne A.E. et al. The R0HAR Rh:33 phenotype results from substitution of exon 5 of the *RHCE* gene by corresponding exon of the *RHD* gene. Br J Haematol 1996;92(3):751–7. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.382918.x.
8. Daniels G. Variants of RhD – current testing and clinical consequences. Br J Haematol 2013;161:461–70. DOI: 10.1111/bjh.12275.
9. Scott M. Section 1A. Rh serology. Coordinators report. Transfus Clin Biol 2002;9:23–9. DOI: 10.1016/s1246-7820(01)00211-7.
10. Agre P.C., Davies D.M., Issitt P.D. et al. A proposal to standardize terminology for weak D antigen. Transfusion 1992;32:86–7. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1992.32192116441.x.
11. Tippett P., Sanger R. Further observations of subdivisions of the Rh antigen D. Arztl Lab 1977;23:476–80.
12. Kwon D.H., Sandler S.G., Flegel W.A. DEL phenotype. Immunohematology 2017;33(3):125–32.
13. Shao C.P., Maas J.H., Su Y.Q. et al. Molecular background of Rh D-positive, D-negative, D(el) and weak D phenotypes in Chinese. Vox Sang 2002;83(2):156–61. DOI: 10.1046/j.1423-0410.2002.00192.x.
14. Rhesus base website <http://www.uni-ulm.de/fwagner/RH/RB>.
15. Wagner F.F., Gassner C., Muller T.H. et al. Molecular basis of weak D phenotypes. Blood 1999;93(1):385–93.
16. Avent N.D., Madgett T.E., Lee Z.E. et al. Molecular biology of Rh protein and relevance to molecular medicine. Exp Rev Mol Med 2006;8:1–20. DOI: 10.1017/S1462399406010969.
17. Wagner F.F., Frohmajer A., Ladewig B. et al. Weak D alleles express distinct phenotypes. Blood 2000;95:2699–708. DOI: 10.1016/S0887-7963(01)80057-2.
18. Flegel W.A., von Zabern I., Doescher A. et al. D variants at the RhD vestibule in the weak D type 4 and Eurasian D clusters. Transfusion 2009;49(6):1059–69. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02102.x.
19. Witter B. Die Verteilung von Antigen-dichten und weak D-Allelen im Rhesusphänotyp ccD.Ee. Open Access Repository der Universität Ulm. Dissertation, 2001. Available at: <http://vts.uni-ulm.de/doc.asp?id=765>.
20. Hemker M.B., Ligthart P.C., Berger L. et al. DAR, a new RhD variant involving exons 4, 5, and 7, often in linkage with ceAR, a new Rhce variant frequently found in African blacks. Blood 1999;94(12):4337–42.
21. Fichou Y., Le Marechal C., Jamet D. et al. Establishment of a medium-throughput approach for the genotyping of RHD variants and report of nine novel rare alleles. Transfusion 2013;53:1821–8. DOI: 10.1111/trf.12009.
22. Dogic V., Bingulac-Popovic J., Babic I. et al. Distribution of weak D types in Croatian population. Transfus Med 2011;21:278–9. DOI: 10.1111/j.1365-3148.2011.01071.x.
23. Rodrigues M.J., Rodrigues F., Tilley L. et al. Several new examples of weak D type 38 in the Portuguese population. Transfusion 2006;46(suppl.):141A–2A (abstract). DOI: 10.1111/j.1537-995.2006.01023_1.x.
24. St-Louis M., Richard M., Cote M. et al. Weak D type 42 cases found in individuals of European descent. Immunohematology 2011;27(1):20–4.
25. Wagner F.F., Eicher N.I., Jorgensen J.R. et al. DNB: a partial D with anti-D frequent in Central Europe. Blood 2002;100(6):2253–6. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0742.
26. Rouillac C., Le Van Kim C., Beolet M. et al. Leu110 Pro substitution in the RhD polypeptide is responsible for the D^{III} category blood group phenotype. Am J Hematol 1995;49(1):87–8. DOI: 10.1002/ajh.2830490115.

27. Flegel W.A., Hillesheim B., Kerowgan M. et al. Lack of heterogeneity in the molecular structure of RHD category VII. *Transfusion* 1996;36:50.
28. Fukumori Y., Hori Y., Ohnoki S. et al. Further analysis of Del (D-elute) using polymerase chain reaction (PCR) with RHD gene-specific primers. *Transfus Med* 1997;7(3):227–31. DOI: 10.1046/j.1365-3148.1997.d01-31.x.
29. Chen J.C., Lin T.M., Chen Y.L. et al. RHD 1227A is an important genetic marker for RhD (el) individuals. *Am J Clin Pathol* 2004;122(2):193–8. DOI: 10.1309/3XMF-2NV5-707T-JE7X.
30. Gu J., Wang D.X., Shao C.P. et al. Molecular basis of DEL phenotype in the Chinese population. *BMC Med Genet* 2014;15:54. DOI: 10.1186/1471-2350-15-54.
31. Yasuda H., Ohto H., Ishikawa Y. Secondary anti-D immunization by DEL red blood cells. *Transfusion* 2005;45(10):1581–4. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2005.00579.x.
32. Wagner T., Koermoczi G.F., Buchta G. et al. Anti-D immunization by DEL red blood cells. *Transfusion* 2005;45(4):520–6. DOI: 10.1111/j.0041-1132.2005.04256.x.
33. Пискунова Т.М. Изучение некоторых изоантигенов крови человека и создание кадров доноров и резерва замороженной крови редких групп. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1970. [Piskunova T.M. The research of some human blood isoantigens and the creation of donor staffs and of frozen rare groups blood reserve. Abstract for dissertation for the candidate of medical sciences. Moscow, 1970. (In Russ.).]
34. Пискунова Т.М. Редкий фактор крови Du. Проблемы гематологии 1973;(5):3–9. [Piskunova T.M. The rare blood factor Du. *Problemy gematologii = Problems of Hematology* 1973;(5):3–9. (In Russ.).]
35. Головкина Л.Л., Стремоухова А.Г., Пушкина Т.Д. и др. Молекулярно-серологические характеристики типов слабого антигена D системы Резус. Терапевтический архив 2016;88:78–83. [Golovkina L.L., Stremoukhova A.G., Pushkina T.D. et al. Molecular-serological characteristics of antigen weak D types of Rhesus system. *Terapevticheskiy archiv = Therapeutic Archive* 2016;88:78–83. (In Russ.).] DOI: 10.17116/terarkh201688778-83.
36. Головкина Л.Л., Стремоухова А.Г., Пушкина Т.Д., Оловникова Н.И. Случай выявления антигена системы Резус – Dweak 15-го типа. Гематология и трансфузиология 2014;59(4):23–4. [Golovkina L.L., Stremoukhova A.G., Pushkina T.D., Olovnikova N.I. Case of exposure of Rhesus system D weak antigen type 15. *Hematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2014;59(4):23–4. (In Russ.).]
37. Головкина Л.Л., Стремоухова А.Г., Пушкина Т.Д. и др. Случай выявления антигена weak D type 4.2 (категория DAR) системы Резус. Онкогематология 2015;10(3):70–2. [Golovkina L.L., Stremoukhova A.G., Pushkina T.D. et al. Case of exposure of Rhesus system D weak antigen type 4.2 (category DAR). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2015;10(3):70–2. (In Russ.).] DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-70-72.
38. Головкина Л.Л., Каландаров Р.С., Пшеничникова О.С. и др. Выявление распространенных и новых редких типов слабого антигена RhD у больных заболеваниями системы крови и здоровых лиц. Онкогематология 2019;14(3):52–9. [Golovkina L.L., Kalandarov R.S., Pshenichnikova O.S. et al. Identification of common and new rare types of weak RhD antigen in patients with blood diseases and healthy person. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(3):52–9. (In Russ.).] DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-3-52-59.
39. Golovkina L.L., Kalandarov R.S., Stremoukhova A.G. et al. Distribution of weak D types in Russians. *HLA* 2016;87(4):287.
40. Chou S.T., Westhoff C.M. The Rh and RhAG blood group systems. *Immunohematology* 2010;26(4):178–86.
41. Cherif-Zahar B., Matassi G., Raynal V. et al. Rh-deficiency of the regulatory type caused by splicing mutation in the human RH50 gene. *Blood* 1998;92(7):2535–40.
42. Avent N.D. New insight into the Rh system: structure and function. *ISBT Science Series* 2007;2:35–43.
43. Mouro-Chanteloup I., D'Ambrosio A.M., Gane P. et al. Cell-surface expression of RhD group polypeptide is posttranscriptionally regulated by the RhAG glycoprotein. *Blood* 2002;100(3):1038–47.
44. Дашкова Н.Г. Система обеспечения иммунологической безопасности гемоконпонентной терапии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. [Dashkova N.G. System providing immunological safety of blood transfusion. Abstract for dissertation for the doctor of medical sciences. Moscow, 2006. (In Russ.).]
45. Singleton B.K., Green C.A., Avent N.D. The presence of an RHD pseudogene containing 37 base pair duplication and a nonsense mutation in Africans with the RhD negative blood group phenotype. *Blood* 2000;95(1):12–8.
46. Avent N.D., Martin P.G., Armstrong-Fisher S.S. et al. Evidence of genetic diversity underlying RhD, weak D (Du), and partial D phenotypes as determined by multiplex polymerase chain reaction analysis of the *RHD* gene. *Blood* 1997;89(7):2568–77.
47. Beckers E.A., Porcelijn L., Ligthart P. et al. The R0Har antigenic Complex is associated with a limited number of D epitopes and alloanti-D production: a study of three unrelated persons and their families. *Transfusion* 1996;36(2):104–8. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1996.36296181919.x.
48. Wagner F.F., Frohmajer A., Flegel W.A. RHD positive haplotypes in D-negative Europeans. *BMC Genet* 2001;2:10. DOI: 10.1186/1471-2156-2-10.
49. Головкина Л.Л., Стремоухова А.Г., Пушкина Т.Д. и др. Молекулярные основы D-отрицательного фенотипа (обзор литературы и описание случаев). Онкогематология 2015;10(3):64–9. [Golovkina L.L., Stremoukhova A.G., Pushkina T.D. Molecular basis of D-negative phenotype (review of literature and description of cases). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2015;10(3):64–9. (In Russ.).]
50. Головкина Л.Л., Стремоухова А.Г., Пушкина Т.Д. и др. Первый случай выявления фенотипа Rh null системы Резус в России. Справочник заведующего КДЛ 2015;10:14–20. [Golovkina L.L., Stremoukhova A.G., Pushkina T.D. First case of Rhesus system Rh null phenotype identifying in Russia. *Spravochnik zaveduyushchego KDL = Directory of Head of CDL* 2015;10:14–20. (In Russ.).]
51. Golovkina L.L., Stremoukhova A.G., Pushkina T.D. et al. RHD variants including regulatory type RHnull in Russians. *Haematologica* 2016;101(51):877.
52. Hyland C.A., Cherif-Zahar B., Cowley N. et al. A novel single missense mutation identified along the RH50 gene in a composite heterozygous Rhnull blood donor of the regulatory type. *Blood* 1998;91:1458–63.
53. Denomme G.A., Westhoff C.M. The Rh System. In: *Technical Manual*. 18th edn. Ed. M.K. Fung. 2014. Pp. 317–336.
54. Mouro I., Colin Y., Sistonen P. et al. Molecular basis of the RhC^w (Rh8) and RhC^x (Rh9) blood group specificities. *Blood* 1995;86(3):1196–201.
55. Daniels G. The molecular genetics of blood group polymorphism. *Hum Genet* 2009;126(6):729–42. DOI: 10.1007/s00439-009-0738-2.
56. Bugert R., Scharberg E., Geisen C. et al. RhCE protein variants in Southwestern Germany detected by serologic routine testing. *Transfusion* 2009;49:1793–802. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02220.x.
57. Doescher A., Vogt C., Bittner R. et al. RHCE alleles detected after weak/or discrepant results in automated Rh blood grouping of blood donors in Northern Germany. *Transfusion* 2009;49:1803–11. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02221.x.
58. Gassner C., Doescher A., Drnovsek T.D. et al. Presence of RHD in serologically D–, C/E+ individuals: a European multicenter study. *Transfusion* 2005;45:527–38. DOI: 10.1111/j.0041-1132.2004.04211.x.
59. Головкина Л.Л., Суринов В.Л., Пшеничникова О.С. и др. Выявление аллельных вариантов антигена RhC у гематологических больных по результатам серологического и молекулярного исследований. Трансфузиология 2019;20(4):315–22. [Golovkina L.L., Surin V.L., Pshenichnikova O.S. Identifying of RhC antigen allelic variants in hematological patients by serological and molecular investigations results. *Transfusiology* 2019;20(4):315–22. (In Russ.).]

Вклад авторов

Л.Л. Головкина: сбор, анализ иностранной литературы, обобщение собственных результатов исследования, написание текста рукописи;
Р.С. Каландаров: сбор и обобщение данных иностранной литературы.

Authors' contributions

L.L. Golovkina: collection, analysis of foreign literature, generalization of own research results, article writing;
R.S. Kalandarov: collecting and summarizing foreign literature.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Л. Головкина / L.L. Golovkina: <https://orcid.org/0000-0002-9423-2640>
Р.С. Каландаров / R.S. Kalandarov: <https://orcid.org/0000-0002-7730-8367>

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.

Вторичный гемофагоцитарный синдром у взрослых больных

Анализ 91 наблюдения

В.Г. Потапенко^{1,2}, А.В. Климович¹, М.Ю. Первакова², С.В. Лапин², О.В. Голощапов², А.К. Титов³, Е.А. Суркова²,
Е.С. Павлюченко⁴, Н.А. Потихонова⁵, Н.В. Виноградова⁶, Е.В. Догужиева⁶, Г.В. Каченя⁶, Д.Д. Авдошина⁶,
И.П. Федуняк⁶, В.В. Рябчикова¹, Т.Г. Кулибаба⁷, А.В. Рысев⁸, Е.В. Карягина⁹, Н.В. Медведева¹

¹СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница №31»; Россия, 197110 Санкт-Петербург, проспект Динамо, 3;

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России;
Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4;

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

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

⁶СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина»; Россия, 191167 Санкт-Петербург, ул. Миргородская, 3;

⁷ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург,
Университетская набережная, 7–9;

⁸ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»;
Россия, 192242 Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3;

⁹СПб ГБУЗ «Городская больница №15»; Россия, 198205 Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 4

Контакты: Всеволод Геннадьевич Потапенко potapenko.vsevolod@mail.ru

Введение. Вторичный гемофагоцитарный синдром (ВГФС) — реакция избыточного системного воспаления, которая может быть осложнением онкологического, инфекционного или аутоиммунного заболевания. В отсутствие иммуносупрессивной терапии большинство больных погибают от полиорганной недостаточности.

Цель исследования — клиничко-лабораторная характеристика группы больных с ВГФС.

Материалы и методы. Исследование выполнено в период с июня 2009 г. по июнь 2019 г. Для верификации ВГФС использовали критерии HLH-2004 и H-Score. Изучены клинические и лабораторные проявления, а также результаты терапии больных с ВГФС. Все пациенты с коллагенозами и опухолевыми заболеваниями, приведшими к ВГФС, получали иммуносупрессивную и цитостатическую терапию, больные с лихорадкой — противомикробную терапию.

Результаты. Проанализированы данные 91 больного (41 мужчина, 50 женщин), медиана возраста — 58 (2–90) лет. Причинами развития ВГФС были гемобластозы ($n = 52$), инфекции ($n = 11$), аутоиммунные заболевания ($n = 5$), аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток ($n = 13$); причина не установлена у 10 больных. Фебрильная лихорадка без очага инфекции и эффекта от антибактериальной терапии наблюдалась у 96 % больных. Морфологическая картина гемофагоцитоза на миелограмме выявлена у 83 % больных. Органные поражения в виде респираторного дистресс-синдрома, различной неврологической симптоматики, печеночной недостаточности, полисерозита, сыпи, сердечно-сосудистой недостаточности в различных сочетаниях отмечены у 83 % больных, спленомегалия — у 56 %. Биохимические проявления включали цитолитический, холестатический синдромы, повышение концентраций триглицеридов и ферритина крови. Медианы результатов анализов: аланинаминотрансфераза — 92 (39,2–1060,8) МЕ/л; аспартатаминотрансфераза — 105 (40–4177) МЕ/л; билирубин — 50,5 (22–559) мкмоль/л; щелочная фосфатаза — 225 (120,9–989) МЕ/л; триглицериды — 3,2 (1,95–8,6) мкмоль/л; общий ферритин — 10 000 (597–255 000) нг/мл; снижение уровня гликозилированного ферритина — 20,45 (0–37,8) %. Иммуносупрессивная терапия проведена 71 больному. Общая выживаемость составила 27 % при медиане наблюдения 540 дней.

Заключение. Основными проявлениями ВГФС были лихорадка, слабость, одышка, неврологическая симптоматика, повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, концентрации триглицеридов, ферритина со снижением гликозилированной фракции. Ранняя диагностика и проведение иммуносупрессивной терапии явились основными факторами выживаемости больных с ВГФС.

Ключевые слова: гемофагоцитарный синдром, ферритин, гликозилированный ферритин, воспаление, этопозид, вирус Эпштейна–Барр

Для цитирования: Потапенко В.Г., Климович А.В., Первакова М.Ю. и др. Вторичный гемофагоцитарный синдром у взрослых больных. Анализ 91 наблюдения. Онкогематология 2020;15(4):52–64.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-52-64



Secondary hemophagocytic syndrome in adult patients. Study of 91 patients

V.G. Potapenko^{1,2}, A.V. Klimovich¹, M.Yu. Pervakova², S.V. Lapin², O.V. Goloshchapov², A.K. Titov³, E.A. Surkova², E.S. Pavluchenko⁴,
N.A. Potikhonova⁵, N.V. Vinogradova⁶, E.V. Doguzhieva⁶, G.V. Kachenya⁶, D.D. Avdoshina⁶, I.P. Fedunyak⁶, V.V. Ryabchikova¹,
T.G. Kulibaba⁷, A.V. Rysev⁸, E.V. Karyagina⁹, N.V. Medvedeva¹

¹City Clinical Hospital No. 31; 3 Prospekt Dinamo, Saint-Petersburg 197110, Russia;

²I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint-Petersburg 197022, Russia;

³National Medical Research Centre for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia;

⁴I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015, Russia;

⁵Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Biomedical Agency; 16 2-ya Sovetskaya St., Saint-Petersburg 191024, Russia;

⁶S.P. Botkin Clinical Hospital of Infectious Diseases; 3 Mirgorodskaya St., Saint-Petersburg 191167, Russia;

⁷Saint-Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint-Petersburg 199034, Russia;

⁸I.I. Dzhanelidze Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Medicine; 3 Budapeshtskaya St., Saint-Petersburg 192242, Russia;

⁹City Hospital No. 15; 4 Avangardnaya St., Saint-Petersburg 198205, Russia

Background. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (sHLH) is a hyperinflammatory reaction provoked by some trigger (cancer, autoimmune or infection). The majority of affected patients are at high risk of fatal multiple organ failure without getting immunosuppressive treatment.

Objective. Clinical and laboratory profile of sHLH patients.

Materials and methods. Retrospective study included clinical, instrumental and lab data from the 91 patients followed between June 2009 and June 2019. Diagnosis sHLH had been based on HLH-2004 and H-Score criteria. The analyzed parameters had been fever chart, liver and spleen enlargement, changes in the bone marrow; values levels of glutamic pyruvic transaminase, serum glutamic oxaloacetic transaminase, alkaline phosphatase, bilirubin, triglycerides, total ferritin with percentage of glycosylation. All patients with rheumatic disorders or malignancies had received either immunosuppressive or cytotoxic therapy. Febrile patients received anti-infective treatment according to the local routine protocols.

Results. The data from 91 patients (41 male and 50 female) had been analyzed. Median age was 58 (2–90) years. The sHLH trigger-diseases spectrum included leukemia/lymphoma ($n = 52$), infection diseases ($n = 11$), autoimmune disorders ($n = 5$), allogenic bone marrow transplantation ($n = 13$), unidentified ($n = 10$). A fever with an unknown origin and refractory to antibacterial treatment had been observed in 87 (96 %) patients. Morphological hemophagocytic evidences in the bone marrow had been found in 83 %. Breath shortening, liver failure, neurologic disturbances, systemic effusions, rash, heart failure had been registered in 83 % patients. Detected splenomegaly presented in 56 %. Laboratory changes, median were as following: serum glutamic-pyruvic transaminase (alanine aminotransferase, SGPT) – 92 (39.2–1060.8) IU/L; serum glutamic oxaloacetic transaminase (aspartate aminotransferase, SGOT) – 105 (40–4177) IU/L; alkaline phosphatase – 225 (120.9–989) IU/L; bilirubin – 50.5 (22–559) $\mu\text{mol/L}$; triglycerides – 3.2 (1.95–8.6) mmol/L; total ferritin – 10000 (597–255000) ng/mL with glycosylation percentage – 20.45 (0–37.8) %. 71 patients received various of HLH-directed therapy courses. The overall survival rate was 27 %, median follow-up – 540 days.

Conclusion. The main clinical and instrumental findings in sHLH are fever, refractory to anti-infective treatment, elevation of transaminases, serum alkaline phosphatase, triglycerides, total ferritin with low glycosylated fraction. Early diagnosing and immunosuppression are the main factors of survival.

Key words: haemophagocytic syndrome, ferritin, glycosylated ferritin, inflammation, etoposide, Epstein–Barr virus

For citation: Potapenko V.G., Klimovich A.V., Pervakova M.Yu. et al. Secondary hemophagocytic syndrome in adult patients. Study of 91 patients. *Onkologematologiya = Oncohematology* 2020;15(4):52–64. (In Russ.).

Введение

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, или гемофагоцитарный синдром (ГФС), — тяжелый полиэтиологический воспалительный процесс. Патфизиологически при ГФС под действием пускового фактора происходит избыточная активация цитотоксических лимфоцитов, натуральных киллеров и макрофагов с последующим развитием лавинообразной гиперцитокинемии и тяжелого тканевого повреждения с исходом в функциональную недостаточность пораженных тканей. ГФС проявляется лихорадкой, увеличением печени и селезенки, развитием полиорганной недостаточности, цитопении и вторичных инфекций.

Первичный ГФС — аутомно-рецессивное генетически обусловленное заболевание, которое обычно развивается у детей раннего возраста [1]. Вторичный ГФС (ВГФС) может возникнуть в любом возрасте. Алгоритмы лечения первичного и вторичного ГФС, несмотря на общие черты патогенеза, различаются.

Наиболее эффективным протоколом лечения первичного ГФС у детей является HLH-1994, согласно которому химиотерапия проводится в течение нескольких месяцев. В протокол входят этопозид, циклоспорин А и дексаметазон, подавляющие реакцию воспаления за счет противовоспалительного и проапоптотического воздействия. Лечение причины способно привести к разрешению синдрома, но если она неясна или лечение неэффективно, то необходима терапия, направленная на ВГФС.

Терапия взрослых больных, в том числе дозы препаратов и длительность, к настоящему времени не разработана, поэтому обычно используют протокол, применяемый в педиатрической практике, с уменьшением дозы этопозиде [2]. При ВГФС описана также эффективность терапии дексаметазоном и большими дозами иммуноглобулинов [2, 3]. Наиболее частыми причинами ВГФС являются злокачественные опухоли и инфекционные процессы (инфицирование вирусом

Эпштейна—Барр (ВЭБ), лейшманиоз и др.), а также ревматические заболевания (болезнь Стилла и др.). Приблизительно у 20 % больных причина остается невыясненной [4, 5]. При гемобластозах частота выявления ВГФС достигает 2,8 % [6, 7], у больных острым миелоидным лейкозом, получающих индукционную терапию, — 9 % [8].

Цель исследования — клиническая и лабораторная характеристика, результаты лечения группы больных с ВГФС.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 91 больного, у которых в период с июня 2009 г. по июнь 2019 г. на основании устойчивой к противомикробным мероприятиям лихорадки без выявленного очага инфекции, стойких цитопений, поражения легочной ткани и/или центральной нервной системы был заподозрен и подтвержден диагноз ВГФС. Для подтверждения диагноза применяли критерии HLH-2004 [9] (табл. 1) и H-Score [10] (табл. 2). Для подсчета H-Score использовали калькулятор (<http://saintantoine.aphp.fr/Score/>).

Таблица 1. Критерии диагноза первичного гемофагоцитарного синдрома HLH-2004

Table 1. HLH-2004 diagnostic criteria for primary hemophagocytic syndrome

Обнаружение мутаций генов, ассоциированных с гемофагоцитарным синдромом, и/или выявление 5 из 8 признаков: Gene mutations associated with hemophagocytic syndrome and/or presence of 5 out of 8 parameters:
1) лихорадка; fever;
2) спленомегалия; splenomegaly;
3) би- или панцитопения; bi- or pancytopenia;
• концентрация гемоглобина <90 г/л (<100 г/л у детей в возрасте <4 нед); hemoglobin <90 g/L (<100 g/L in infants <4 weeks);
• количество тромбоцитов <100 × 10 ⁹ /л; platelets <100 × 10 ⁹ /L;
• количество нейтрофилов <1 × 10 ⁹ /л; neutrophils <1 × 10 ⁹ /L;
4) гипертриглицеридемия (≥3,0 ммоль/л или ≥265 мг/дл) и/или гипофибриногенемия (≤1,5 г/л); hypertriglyceridemia (≥3.0 mmol/L or ≥265 mg/dL) and/or hypofibrinogenemia (≤1.5 g/L);
5) морфологическая картина гемофагоцитоза в биоптатах костного мозга, селезенки или лимфатических узлов. Нет признаков злокачественной опухоли; hemophagocytosis in bone marrow or spleen or lymph nodes. No evidence of malignancy;
6) низкая или отсутствующая активность натуральных киллеров (в соответствии с локальной лабораторной стандартизацией); low or no natural killer cell activity (according to local laboratory reference);
7) сывороточная концентрация ферритина ≥500 нг/мл; serum ferritin concentration ≥500 ng/mL;
8) повышение сывороточной концентрации растворимой молекулы CD25 ≥2400 Ед/мл increase in serum soluble CD25 concentration ≥2400 U/mL

Таблица 2. Критерии диагноза вторичного гемофагоцитарного синдрома H-Score

Table 2. H-Score diagnostic criteria for secondary hemophagocytic syndrome

Параметр Parameter	Балл (значение параметра) No. of points (criteria for scoring)
Известная иммуносупрессия* Known underlying immunosuppression*	0 (нет) или 18 (есть) 0 (no) or 18 (yes)
Температура тела, °C Temperature, °C	0 (<38,4), 33 (38,4–39,4) или 49 (>39,4) 0 (<38.4), 33 (38.4–39.4), or 49 (>39.4)
Органомегалия Organomegaly	0 (нет), 23 (гепато- или спленомегалия) или 38 (гепато- и спленомегалия) 0 (no), 23 (hepatomegaly or splenomegaly), or 38 (hepatomegaly and splenomegaly)
Количество угнетенных ростков кроветворения** No. of cytopenias**	0 (1 росток), 24 (2 ростка) или 34 (3 ростка) 0 (1 lineage), 24 (2 lineage), or 34 (3 lineage)
Концентрация ферритина сыворотки, нг/мл Ferritin, ng/mL	0 (<2000), 35 (2000–6000) или 50 (>6000) 0 (<2000), 35 (2000–6000), or 50 (>6000)
Концентрация триглицеридов сыворотки, ммоль/л Triglyceride, mmol/L	0 (<1,5), 44 (1,5–4) или 64 (>4) 0 (<1.5), 44 (1.5–4), or 64 (>4)
Концентрация фибриногена плазмы, г/л Fibrinogen, g/L	0 (>2,5) или 30 (≤2,5) 0 (>2.5) or 30 (≤2.5)
Концентрация аспартат-аминотрансферазы сыворотки, МЕ/л Aspartate aminotransferase, U/L	0 (<30) или 19 (≥30) 0 (<30) or 19 (≥30)
Гемофагоцитоз в аспирате костного мозга Hemophagocytosis on bone marrow aspirate	0 (нет) или 35 (есть) 0 (no) or 35 (yes)

*Инфицирование вирусом иммунодефицита человека или длительная иммуносупрессивная терапия (например, глюкокортикостероиды, циклоспорин А, азатиоприн).

**Уровень гемоглобина 92 г/л, и/или уровень лейкоцитов ≤5 × 10⁹/л, и/или уровень тромбоцитов ≤110 × 10⁹/л.

**HIV positive or receiving long-term immunosuppressive therapy (ie, glucocorticoids, cyclosporin A, azathioprine).

**Defined as a hemoglobin level 92 g/L, and/or leukocyte count ≤5 × 10⁹/L, and/or platelet count ≤110 × 10⁹/L.

В анализ включены следующие характеристики: пол, возраст больных, заболевания, расцененные как причина развития ВГФС, период от появления жалоб до верификации диагноза, клеточность костного мозга, частота морфологического феномена гемофагоцитоза. Морфологический феномен костного мозга оценивали качественно или количественно с подсчетом

фагирующих макрофагов относительно общей клеточности.

Проанализированы следующие показатели крови, взятые в течение суток от диагностики ВГФС: сывороточные концентрации общего и гликозилированного ферритина, билирубина, триглицеридов, активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы. Проанализированы исследования органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, выполненные в течение 7 дней до установления диагноза ВГФС. Исследования органов грудной клетки проводили с помощью проекционной рентгенографии, органов брюшной полости — ультразвука и компьютерной рентгенографии.

Наиболее частыми лабораторными проявлениями ВГФС, доступными для ретроспективного анализа, были гепатоцитолитический или холестатический синдром. За продромальный период ВГФС принят промежуток от появления необъяснимого цитолиза или холестаза до органной дисфункции или дебюта лихорадки, рефрактерной к противомикробным мероприятиям.

В настоящем исследовании при использовании критериев протокола HLH-2004 (см. табл. 1) анализ активности НК-клеток периферической крови не проводился и уровень растворимой молекулы CD25 в сыворотке не оценивался ввиду технической недоступности выполнения тестов. Для биохимического анализа крови использовали методы и реагенты, применяемые в повседневной клинической практике [11]. Процент гликозилированного ферритина сыворотки крови устанавливали методом, предложенным M. Worwood и соавт., адаптированным В.Г. Потапенко и соавт. [12, 13].

В целях унифицированной оценки размеров рассчитывали площадь продольного среза селезенки и косой вертикальный размер правой доли печени [14]. В связи с различными возрастными нормами в анализ включали только результаты больных старше 18 лет.

Все пациенты с лихорадкой получали противомикробную терапию препаратами широкого спектра по правилам, принятым в конкретном лечебном учреждении. Все больные гемобластозами ($n = 52$; 57 %) получали химиотерапию в соответствии с российскими клиническими рекомендациями [15–17].

Диагноз «активная инфекция ВЭБ» установлен на основании персистенции антител класса G к раннему и антител класса M к капсидному антигенам ВЭБ, синдрома системной воспалительной реакции и лимфопролиферативного синдрома в соответствии с критериями M. Okano и соавт. [18]. Из 5 больных у 1 пациента диагноз подтвержден выявлением встроенных транскриптов ВЭБ (EBER) в гистобиоптате селезенки, у 1 — обнаружением ранних и латентных антигенов ВЭБ в биоптате печени [18].

Лечение ВГФС проводили в соответствии с российскими и зарубежными рекомендациями по терапии больных ГФС [2, 9, 19]. Дозу препаратов выбирали и корректировали в зависимости от возраста, общесоматического статуса, коморбидности и переносимости.

Эффективность терапии оценивали по клинической (достижение апиреksии, улучшение общего самочувствия) и лабораторной (нормализация концентрации ферритина и билирубина, активности АЛТ и АСТ) динамике проявлений ВГФС.

Ответ расценивали как стойкий при сохранении положительной клинической и лабораторной динамики в течение месяца. Критерием рецидива ВГФС считали сочетание ухудшения самочувствия и возобновления лихорадки, возврата биохимических отклонений (цитолитического, холестатического синдромов, гиперферритинемии, гипертриглицеридемии) и органических нарушений.

Общесоматический статус при диагностике ВГФС оценивали в соответствии с критериями ECOG [20].

Для анализа результатов терапии ВГФС весь период наблюдения был разделен на 2 части: с июня 2009 г. по сентябрь 2014 г. и с октября 2014 г. по июнь 2019 г. Лечебные подходы были одинаковы, однако во 2-м периоде в повседневной практике стали применяться фракционный анализ ферритина, липидов, подсчет фагирующих макрофагов на миелограмме, что привело к улучшению диагностики.

Причины ухудшения состояния больных определялись следующим образом. У больных с ВГФС диагноз сепсиса устанавливали на основании системной воспалительной реакции (температура тела $>38^{\circ}\text{C}$ или $<36^{\circ}\text{C}$; пульс $>90/\text{мин}$; одышка $>20/\text{мин}$; число лейкоцитов в крови $>12 \times 10^9/\text{л}$, или $<4 \times 10^9/\text{л}$, или незрелых форм $>10\%$) и очага инфекции [21]. Прогрессирование гемобластоza диагностировали на основании стандартных критериев ответа [15–17]. Декомпенсацию ВГФС констатировали при нарастании полиорганной недостаточности, гиперферритинемии в отсутствие локализованного очага инфекции и прогрессирования гемобластоza.

При статистическом анализе для оценки распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро–Уилка. Статистическую значимость различных значений для бинарных показателей определяли с помощью критерия Фишера. Результаты считали статистически достоверными при уровне значимости $<5\%$ ($p < 0,05$). Сравнения 2 групп по количественным шкалам проводили с помощью критерия Манна–Уитни. Для описания количественных показателей рассчитаны медианы. Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10.

Результаты

Демографические данные, этиология ВГФС. Изучены данные 91 больного (41 мужчина и 50 женщин).

Медиана возраста составила 58 (2–90) лет. Медиана суммы баллов по критериям HLH-2004 – 4 (2–6), по H-Score – 219 (105–321).

Этиологические факторы развития ВГФС представлены в табл. 3.

Таблица 3. Этиологические факторы вторичного гемофагоцитарного синдрома

Table 3. Etiology of secondary hemophagocytic syndrome

Диагноз Diagnosis	n	%
Гемобластозы: Hematological malignancies:	52	57
диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома diffuse large B cell lymphoma	11	
диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома + ВИЧ diffuse large B cell lymphoma + HIV	2	
множественная миелома multiple myeloma	10	
острый миелоидный лейкоз acute myeloid leukemia	9	
лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	5	
Т-клеточная неходжкинская лимфома T-cell non-Hodgkin lymphoma	4	
хронический лимфоцитарный лейкоз chronic lymphocytic leukemia	4	
лимфома Беркитта Burkitt's lymphoma	2	
ВИЧ-ассоциированная лимфома Беркитта HIV-associated Burkitt's lymphoma	1	
лимфома маргинальной зоны marginal zone lymphoma	1	
острый В-лимфобластный лейкоз acute B-lymphoblastic leukemia	1	
фолликулярная лимфома 1–2-го цитологического типа follicular lymphoma grade 1–2	1	
фолликулярная лимфома 3-го цитологического типа follicular lymphoma grade 3	1	
Аутоиммунные заболевания: Autoimmune diseases:	5	6
болезнь Стилла, ревматоидный артрит, недифференцированный, аутоиммунный гепатит, полимиозит Still's disease, rheumatoid arthritis, undifferentiated autoimmune hepatitis, polymyositis	5	
Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in:	13	14
остром миелоидном лейкозе acute myeloid leukemia	5	
миелодиспластическом синдроме myelodysplastic syndrome	2	
остром лимфобластном лейкозе acute lymphoblastic leukemia	2	
нейробластоме neuroblastoma	2	
хроническом миелоцитарном лейкозе, апластической анемии chronic myelocytic leukemia, aplastic anemia	2	

Инфекции: Infection:	11	12
вирус Эпштейна–Барр Epstein–Barr virus	5	
бактериальная пневмония bacterial pneumonia	1	
бактериальная пневмония на фоне ВИЧ bacterial pneumonia associated with HIV	1	
сепсис как осложнение острого миелоидного лейкоза на фоне ВИЧ и гепатита С sepsis as a complication of acute myeloid leukemia associated with HIV and hepatitis C	1	
ВИЧ + лимфома Беркитта HIV + Burkitt's lymphoma	1	
лейшманиоз leishmaniasis	1	
острая респираторная вирусная инфекция + множественная миелома acute respiratory viral infection + multiple myeloma	1	
Не известен Unknown	10	11

Примечание. ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.
Note. HIV – human immunodeficiency virus.

Длительность продромального периода, клинические данные. Фебрильная лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$ была у 87 (96 %) больных. Период времени от появления лихорадки до установления диагноза ВГФС известен у 73 пациентов, медиана времени – 4 нед (от 1 дня до 44 нед). Лабораторные ретроспективные данные доступны у 26 пациентов с гемобластозами: у 20 больных появлению лихорадки предшествовал период бессимптомного холестаза и/или цитолиза (медиана 3,5 нед (1–19 нед)). У 6 больных лихорадка появилась одновременно с изменениями в анализах крови.

Медиана времени появления лихорадки и цитолитического (холестатического) синдрома, соответствующего ВГФС (без прогрессирования гемобластоза), после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток составила 30 (10–130) дней.

На момент диагностики ВГФС большинство больных находились в тяжелом состоянии: ECOG 4 – у 38 (44 %) пациентов, ECOG 3 – у 24 (27 %), ECOG 2 – у 20 (23 %), ECOG 1 – у 5 (6 %); данные отсутствовали у 5 пациентов.

Лабораторно-инструментальные проявления. Среди биохимических отклонений преобладали гипертриглицеридемия, выраженная гиперферритинемия со снижением уровня гликозилированного ферритина относительно общего, повышение активности сывороточных концентраций аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (табл. 4). При сравнении медиан выявлено, что уровень АСТ статистически значимо превышает уровень АЛТ ($p = 0,045$; критерий Манна–Уитни).

Все показатели, за исключением процента гликозилированного ферритина, по мере нарастания активности ВГФС повышались, а при проведении эффективной иммуносупрессивной терапии – снижались. Для процента гликозилированного ферритина наблюдалась обратная зависимость.

Таблица 4. Результаты биохимического анализа крови у больных с вторичным гемофагоцитарным синдромом

Table 4. Blood biochemistry in patients with secondary hemophagocytic syndrome

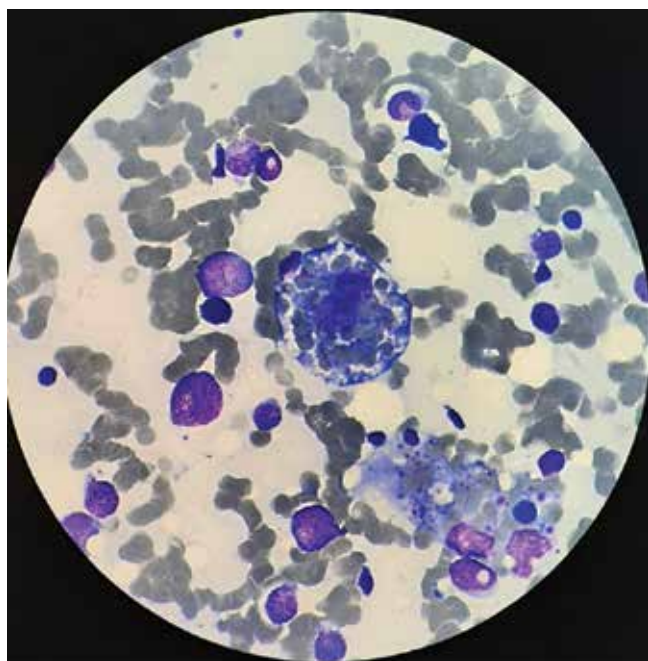
Показатель Parameter	Норма Norm	Патологический результат, % (n/N) Abnormal result, % (n/N)	Медиана (межквартильный интервал) Median (interquartile range)
Ферритин Ferritin	10–250 нг/мл 10–250 ng/mL	98,8 (88/89)	10 000 (597–255 000) нг/мл 10 000 (597–255 000) ng/mL
ГФ GF	38,6–84,6 %	75,8 (44/58)	20,45 (0–37,8) %
Триглицериды Triglycerides	<1,84 мкмоль/л <1.84 μmol/L	79,7 (55/69)	3,2 (1,95–8,6) мкмоль/л 3.2 (1.95–8.6) μmol/L
АСТ SGOT	0–37 МЕ/л 0–37 IU/L	68,6 (57/83)	105 (40–4177) МЕ/л 105 (40–4177) IU/L
АЛТ SGPT	0–41 МЕ/л 0–41 IU/L	55,4 (46/83)	92 (39,2–1060,8) МЕ/л 92 (39.2–1060.8) IU/L
Общий билирубин Total bilirubin	3,4–20,5 мкмоль/л 3.4–20.5 μmol/L	62,5 (55/88)	50,5 (22–559) мкмоль/л 50.5 (22–559) μmol/L
ГГТП GGTP	5–55 МЕ/л 5–55 IU/L	96,8 (31/32)	182,5 (65–926) МЕ/л 182.5 (65–926) IU/L
ЩФ* AIP*	80–120 МЕ/л 80–120 IU/L	73,5 (39/53)	199 (120,9–989) МЕ/л 199 (120.9–989) IU/L

*В связи с различными возрастными нормами у детей и подростков в анализ включены результаты пациентов старше 18 лет.

Примечание. ГФ – гликозилированный ферритин; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ГГТП – γ-глутамилтранспептидаза; ЩФ – щелочная фосфатаза.

*Due to different age norms in children and adolescents, the analysis includes only results of patients over 18 years of age.

Note. GF – glycosylated ferritin; SGOT – serum glutamic oxaloacetic transaminase (aspartate aminotransferase, AST); SGPT – serum glutamic-pyruvic transaminase (alanine aminotransferase, ALT); GGTP – γ-glutamyl transpeptidase; AIP – alkaline phosphatase.



Костный мозг. Гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с инфицированием вирусом Эпштейна–Барр. Макрофаг, фагирующий эритроциты, ×1000. Окраска по Маю–Грюнвальду–Романовскому. Фото из архива Н.А. Потихоновой

Bone marrow. Hemophagocytic syndrome associated with Epstein–Barr virus infection. Erythrocyte phage macrophage, ×1000. May–Grunwald–Romanovsky staining. Photo from N.A. Potikhonova archives

Цитологический анализ костного мозга с оценкой морфологического феномена гемофагоцитоза был выполнен у 74 (81,3 %) больных. Гемофагоцитоз (см. рисунок) обнаружен у 62 (83,0 %) пациентов. У 19 (25,6 %) пациентов проведен подсчет количества фагирующих макрофагов относительно общего числа клеток костного мозга: медиана составила 3 (0,4–81) %.

Результаты оценки клеточности аспирата костного мозга известны у 52 (70,2 %) больных. У 29 (55 %) больных аспират гипоклеточный, у 4 (9 %) – гиперклеточный, у 19 (36 %) – нормоклеточный.

При ультразвуковом и рентгенологическом исследовании выявлены увеличение печени у 34,4 % и спленомегалия у 59 % больных: медиана площади максимального продольного среза селезенки – 124,7 (61,2–290,9) см², медиана косого вертикального размера правой доли печени – 17,5 (15,3–34,0) см. Частота гепатомегалии и спленомегалии у больных с ВГФС представлена в табл. 5.

Признаками поражения органов и систем чаще всего были цитолитический и холестатический синдромы, а также поражение серозных оболочек, легких и нервной системы, которые выявлялись в той или иной степени у всех больных. Клинические проявления поражения органов и систем при ВГФС приведены в табл. 6.

Таблица 5. Частота гепатомегалии и спленомегалии у больных с вторичным гемофагоцитарным синдромом
Table 5. The incidence of hepatomegaly and splenomegaly in patients with secondary hemophagocytic syndrome

Показатель Parameter	n	%
Размер селезенки <i>Spleen size</i>		
Спленомегалия Splenomegaly	43	59
Размер селезенки нормальный Normal spleen size	32	41
Всего <i>Total</i>	75	100
Размер печени <i>Liver size</i>		
Гепатомегалия Hepatomegaly	42	34,4
Размер печени нормальный Normal liver size	22	65,6
Всего <i>Total</i>	64	100

Таблица 6. Клинические проявления поражения органов и систем при вторичном гемофагоцитарном синдроме
Table 6. Clinical manifestations of organ and system damage in secondary hemophagocytic syndrome

Орган/ система Organ/system	Симптом Symptom	Число выявленных случаев, % (n/N) Number of cases, % (n/N)
Печень Liver	Нет No	100 (55/55)
Серозная оболочка Serous membrane	Нет No	57,1 (40/70)
Легкие Lungs	Одышка Dyspnea	52,3 (44/84)
Нервная система Nervous system	Фокальный дефицит, кома, судороги Focal deficit, coma, seizures	41,6 (35/84)
Кожа Skin	Бессимптомная пятнистая сыпь, эпидермолиз Asymptomatic spotted rash, epidermolysis	16,6 (14/84)
Сердечно- сосудистая система The cardio- vascular system	Артериальная гипотония, фибрилляция предсердий, желудочков Arterial hypotension, atrial and ventricular fibrillation	9,1 (8/87)

У 20 (21,9 %) больных диагноз ВГФС был установлен ретроспективно, и направленная терапия не проводилась. Иммуносупрессивная терапия со сменой препаратов в случае отсутствия эффекта проведена 71 (78 %) пациенту. У всех больных с положительным эффектом клиническое улучшение наступало в течение суток от начала лечения.

На этапе диагностического поиска 37 (40,6 %) больных эмпирически получали глюкокортикостероидные гормоны в дозе 1–3 мг/кг/сут в пересчете на преднизолон. Длительность терапии варьировала от нескольких дней (пульс-терапия метилпреднизолоном) до нескольких недель. Стойкие клинический и лабораторный эффекты достигнуты у 7 (18 %) больных: с дебютом коллагеноза ($n = 3$), лимфомы Ходжкина ($n = 2$), острого миелоидного лейкоза ($n = 1$), бактериальной пневмонии ($n = 1$). Дальнейшие антибиотикотерапия, программное лечение гемобластозов привели к элиминации активности провоцирующих ВГФС факторов.

Иммуномодулирующая терапия препаратами нормального человеческого иммуноглобулина проводилась в рамках терапии ВГФС у 21 (28,6 %) больного (медиана дозы 1 (0,1–2) г/кг массы тела). Стойкий эффект достигнут у 4 (19 %) больных, еще у 4 (19 %) отмечена временная положительная динамика в виде снижения концентрации ферритина, С-реактивного белка. У 13 (62 %) больных эффект отсутствовал.

Восемь (8,7 %) больных получали лечение ритуксимабом ($n = 1$), руксолитинибом ($n = 1$), этанерцептом ($n = 1$), тофацитинибом ($n = 1$), анакинрой ($n = 1$), тоцилизумабом ($n = 2$), циклоспорином А ($n = 4$), а также плазмообменом ($n = 1$). Стойкий эффект в виде улучшения самочувствия, достижения апирексии, разрешения цитолиза и цитопении достигнут у 2 пациентов: при лечении циклоспорином ВГФС-ассоциированной с прогрессированием и химиорезистентностью Т-клеточной лимфомы, а также от введения тоцилизумаба при ВГФС после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. У 1 больного с активной ВЭБ-инфекцией в связи с рецидивом ВГФС после этопозидсодержащей химиотерапии выполнена спленэктомия с достижением стойкой ремиссии.

Этопозид в качестве препарата лечения ВГФС получили 29 (31,8 %) из 91 больного, у 11 (37,9 %) из них опухолевые заболевания отсутствовали, у 6 (20,6 %) был гемобластоз в ремиссии, у 12 (41,5 %) – прогрессия опухоли крови. Этопозид вводили в дозе 50–150 мг/м², медиана – 1 (1–10) введение. Несмотря на тяжесть состояния больных, переносимость этопозиды была удовлетворительной: нарастания признаков полиорганной недостаточности не зафиксировано. Стойкий эффект в виде достижения апирексии, нормализации печеночных показателей, разрешения органной дисфункции достигнут у 9 (31 %) больных. У 12 (41 %) больных достигнут кратковременный клинический

(апирексия) или лабораторный эффект: уменьшение гиперферритинемии, цитолиза, холестаза, органной недостаточности. У 8 (28 %) пациентов разрешения ВГФС как ведущей причины тяжести состояния после введения этопозиды не отмечено.

Летальность. В исследуемой группе летальность в течение первых 30 дней с момента установления диагноза ВГФС составила 60 % ($n = 55$), в течение 90 дней — 68 % ($n = 62$), общая — 76 % ($n = 70$). Медиана наблюдения — 540 дней. Медиана выживаемости — 15 дней.

В группе больных ($n = 20$), которым направленная на ВГФС терапия не проводилась, летальность составила 96 %, при этом у 5 пациентов ВГФС был ассоциирован с химиорезистентным гемобластомом. Медиана выживаемости после установления диагноза больных с ВГФС без терапии составила 2 (1–30) дня.

В течение 1-го периода наблюдения диагноз ВГФС установлен у 20 больных. У 9 (45 %) пациентов диагноз был верифицирован ретроспективно, и лечение, направленное на ВГФС, не проводилось. Выживаемость в 1-м периоде составила 9 % ($n = 2$). В течение 2-го периода лечение получили 59 (83 %) из 71 больного, при этом доля выживших увеличилась до 27 % ($n = 19$) ($p = 0,2$; двусторонний критерий Фишера).

У 6 (6,6 %) больных с ВГФС и нарастающей полиорганной недостаточностью этопозид вводили как «средство отчаяния», однако смерть наступила в течение первых 3 сут вопреки достижению апирексии, снижению сывороточных концентраций ферритина и уменьшению цитолиза и гипербилирубинемии. Ведущие причины тяжести состояния больных на момент смерти приведены в табл. 7.

Обсуждение

Вторичный гемофагоцитарный синдром — реакция избыточного воспаления, которая проявляется устойчивой лихорадкой и нарастающей полиорганной недостаточностью. Определяющими факторами положительного прогноза являются своевременная диагностика и проведение терапии ВГФС, в том числе цитостатической.

Статистические данные о причинах развития ВГФС отличаются в разных работах. Так, в исследовании Р. Brito-Zerón и соавт. у 35 % из 151 пациента с ВГФС было диагностировано аутоиммунное заболевание, у 32 % — опухолевое [22]. В работе J. Li и соавт. из 103 больных соотношение составило 13,6 и 47,6 % соответственно [4]. Наиболее вероятно, это обусловлено специализацией учреждений и врачей, которые принимали участие в исследованиях.

Основной причиной ВГФС в проанализированной группе явились опухолевые заболевания крови. Пусковой момент опухолеассоциированного ВГФС до конца неясен. Потенциально важное звено патогенеза ВГФС при гемобластомах — активная секреция цитокинов опухолевыми клетками, описанная у пациентов

Таблица 7. Ведущие причины тяжести состояния пациентов на момент гибели, n (%)

Table 7. Leading causes of the patient severity at the time of death, n (%)

Причина Cause	ВГФС активен sHLH is active	ВГФС в стадии разрешения sHLH is resolving
Полиорганная недостаточность: Multiple organ failure:		
ВГФС-ассоциированная полиорганная недостаточность sHLH-associated multiple organ failure	19 (38,8)	6 (31,6)*
сепсис sepsis**	16 (32,8)	4 (21)
прогрессирование гемобластома hematological malignancies progression	9 (18,4)	5 (26,4)
Другие причины: Other causes:		
тяжелые нарушения сердечного ритма severe cardiac arrhythmia	2 (4)	1 (5,2)
кровотечение hemorrhage	3 (6)	0
острое нарушение мозгового кровообращения acute cerebrovascular accident	0	3 (15,8)
Всего Total	49 (100)	19 (100)
Нет данных No data		2

*Причиной смерти данных пациентов представляются необратимые органические изменения, появившиеся до начала направленной на ВГФС терапии.

**Микробиологически верифицирован у 7 (35 %) пациентов.

Примечание. ВГФС — вторичный гемофагоцитарный синдром.

*The cause of death of these patients seems to be irreversible organ changes that appeared before the initiation of sHLH-directed therapy.

**Microbiologically verified in 7 (35 %) patients.

Note. sHLH — secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis.

с гемобластомами [23–25]. У больных с ремиссией опухоли ВГФС может провоцировать инфекция [8, 26]. Применение ряда препаратов сопроводительного лечения, например липидсодержащего парентерального питания, также может быть ассоциировано с развитием ВГФС [27]. До 12,2 % больных в ранние сроки после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток могут иметь клинические признаки, сходные с ВГФС, как возможное проявление происходящей у них перестройки иммунной системы или результата объемной сопроводительной терапии [28].

В исследуемой группе больных основными признаками, позволившими предположить ВГФС, стали лихорадка без локализованного очага инфекции и ответа на противомикробную терапию в сочетании с цитолитическим синдромом и гиперферритинемией.

Диагностика ВГФС в начале развития может быть затруднена, поскольку за исключением генетических тестов симптомы, используемые как диагностические критерии, могут появляться лишь по мере нарастания гиперцитокинемии. Например, в работе К. Mazodier и соавт. выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между сывороточными концентрациями провоспалительного интерлейкина 18 и ферритина, триглицеридов, активности лактатдегидрогеназы. Обратная связь обнаружена между интерлейкином 18 и количеством тромбоцитов и гемоглобина [29]. В работе D. T. Teashey и соавт. показано, что у больных после иммунотерапии степень гиперцитокинемии является предиктором развития и тяжести цитокинового шторма [30].

Критерии протокола HLH-2004, которые часто используются для диагностики, обладают низкой специфичностью и применимы не ко всем больным. Например, их использование невозможно у пациентов, получающих химиотерапию [31, 32]. Предложенные позже критерии H-Score значительно функциональнее, поскольку учитывают больше параметров [10]. Вероятно, в будущем появятся новые критериальные схемы, поскольку настоящее исследование, наряду с работами других авторов, показало, что, помимо признаков, вошедших в критерии HLH-2004 и H-Score, у многих пациентов отмечается повышение активности γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы и концентрации общего билирубина [33–35].

Одной из особенностей ВГФС является цитолитический синдром, при этом концентрация АСТ выше, чем АЛТ. У АСТ по сравнению с АЛТ избирательность ниже, поскольку АСТ содержится во многих органах и тканях. Преобладание АСТ над АЛТ, вероятнее всего, говорит о системности поражения при ВГФС и страдании не только печени, но и других органов и тканей [36].

Одним из наиболее значимых биохимических показателей при ВГФС является ферритин. При ВГФС сывороточная концентрация ферритина существенно превышает характерные значения для физиологического воспаления [33, 35, 37, 38]. Считается, что одной из причин выраженной гиперферритинемии при ВГФС бывает тканевое повреждение, в результате которого в крови больного оказывается большое количество тканевого ферритина [12]. В опубликованных работах не выявлено прямой связи сывороточной концентрации ферритина с клиническим состоянием больного [34]. Однако есть данные, что быстрое кратное увеличение концентрации ферритина при отсутствии контроля над ВГФС считается важным признаком, который может предшествовать скорой декомпенсации полиорганной недостаточности [31].

У части больных с доказанным ВГФС, несмотря на лихорадку и цитолиз, сывороточная концентрация ферритина повышена незначительно, что может объясняться особенностями лабораторной диагностики. Наиболее распространенным методом определения

уровня ферритина в настоящее время является иммуноферментный анализ. В случае чрезвычайно высокой концентрации ферритина возможно получение ложного низкого результата за счет так называемого «хук-эффекта». Для преодоления «хук-эффекта» рекомендуется выполнить несколько определений концентрации ферритина в разведенной сыворотке [39]. Использование автоматизированных биохимических анализаторов за счет технических особенностей методики значительно повышает вероятность истинного результата.

Выявление морфологического феномена гемофагоцитоза, вопреки названию синдрома, является второстепенным диагностическим признаком ВГФС. В проанализированной группе у 17 % больных отсутствовали признаки гемофагоцитоза на миелицитограмме. Обнаружение фагоцитирующих клеток в пунктате костного мозга считается одним из самых ненадежных и малоспецифичных критериев ГФС, поскольку морфологическая картина гемофагоцитоза может сопровождать воспалительные и репаративные процессы [40–42] или же отсутствовать на начальном этапе при ГФС [43, 44]. Частота выявления феномена гемофагоцитоза при ВГФС, по разным данным, колеблется от 25 до 100 %, что зависит от длительности процесса, а также от настороженности морфолога [45].

В проведенном исследовании выявлено снижение клеточности костного мозга у 55 % больных. Наиболее вероятно, это объясняется выраженной гиперцитокинемией, приводящей к угнетению кроветворения аналогично механизму тяжелой анемии хронического воспаления [46].

Анализ данных исследуемой группы показал, что у большинства пациентов с ВГФС выявлен выпот в одной или нескольких серозных полостях, при этом объем выпота был минимальный, визуализируемый лишь инструментально. Развитие отека легочной ткани, выпотов в серозные полости, по всей вероятности, связано с дисфункцией эндотелия и повышенной проницаемостью капилляров. Данные явления были описаны как результат гиперцитокинемии и полиорганной недостаточности при сепсисе [47, 48].

Помимо лихорадки частыми клиническими симптомами ВГФС оказываются одышка, неврологическая симптоматика, кожные высыпания, отечный синдром [2, 33, 34, 27]. Более половины больных в описанной группе также переносили тяжелые органические поражения. Сведения прижизненной гистологической диагностики ограничены, однако, по данным литературы, в биоптатах пораженных органов у больных с ВГФС выявлялись отек и лимфоцитарная инфильтрация тканей [9, 34, 49, 50]. Таким образом, возможной причиной органной дисфункции является асептическое воспаление, вызванное гиперцитокинемией с последующим возможным присоединением инфекции.

Большая часть исследуемой группы больных получала терапию, направленную на лечение ВГФС. Чаще всего в качестве терапии 1-й линии использовались

глюкокортикостероиды. Результаты настоящего, а также других исследований, за исключением случаев ВГФС, ассоциированных с коллагенозами, показывают, что терапия глюкокортикостероидами малоэффективна и приводит к усугублению иммунодефицита [22, 35].

Внутривенный иммуноглобулин — малотоксичное иммуномодулирующее средство. Механизм его действия при ВГФС к настоящему времени не выяснен [3]. Раннее назначение препарата повышает эффективность его применения, при этом нет единого подхода к выбору лечебной дозы. Как показано в работах С. Larroche и соавт., U. Emmenegger и соавт., применение внутривенного иммуноглобулина в высоких дозах (медиана 1,6 (0,4–19) г/кг массы тела) привело к разрешению ВГФС у 75 % больных; исключение составили случаи ВЭБ- и опухолеассоциированного ВГФС [51, 52]. В описанной группе применялись меньшие дозы (1 (0,1–2) г/кг массы тела) и эффективность оказалась меньше, хотя в группу включены и больные с прогнозируемо низким ответом. Необходимо провести крупные исследования для определения эффективных доз внутривенного иммуноглобулина.

Согласно большинству опубликованных данных этопозид признается наиболее эффективным препаратом для лечения ВГФС [22, 53]. Показано, что одним из звеньев в цепи патогенеза ВГФС является дефект апоптоза иммунокомпетентных клеток [54]. Этопозид способен активировать Fas-рецептор и протеазы семейства каспаз, что усиливает апоптоз и ведет к элиминации иммунокомпетентных клеток и уменьшению гиперцитокинемии [38, 54, 55]. В настоящее время за стандарт лечения первичного ГФС у детей принят протокол HLH-1994, в котором базовым препаратом является этопозид в дозе 150 мг/м², 10 парентеральных введений в течение 8 нед. У взрослых больных единого подхода к выбору дозы нет. Поэтому, основываясь на данных небольших исследований, эксперты Международного гистиоцитарного общества для лечения ВГФС у взрослых рекомендуют меньшие дозы этопозидов — 50–100 мг/м² не более 1–2 раз в неделю, при этом длительность терапии не определена [2]. У единичных больных с тяжелым ВГФС, осложнившимся ревматоидным артритом, описана эффективность более низких доз (по 50 мг перорально в первые 3 дня, далее по 20–30 мг/сут под контролем количества нейтрофилов на гемограмме) [56].

Резистентность к этопозиду считается фактором плохого прогноза. У таких больных описана эффективность спленэктомии, приема циклоспорина А, антиинтерлейкиновых препаратов (тоцилизумаб, анакинра и др.) [4, 57].

В целом долгосрочная выживаемость больных с ВГФС может составлять от 0 до 93,75 % в зависимости от причин ВГФС [26, 35, 58, 59]. Как показано в работе S.M. Gratton и соавт., общесоматический статус, тяжесть и обратимость органических повреждений к моменту начала иммуносупрессивной терапии являются важными факторами прогноза [60]. Таким образом, представляется, что тяжелое состояние пациентов к началу иммуносупрессивного лечения, скорее всего, стало одной из причин низкой выживаемости в описанной группе. Ряд больных, включенных в данное исследование, по всей видимости, умерли в результате декомпенсации необратимой полиорганной недостаточности, несмотря на достижение апирексии, уменьшение ферритинемии и улучшение печеночных проб. Длительность дифференциально-диагностических процедур привела к существенной отсрочке начала иммуносупрессивной химиотерапии и развитию необратимых изменений органов-мишеней.

Высокая летальность больных описанной группы обусловлена и преобладанием ВГФС, ассоциированного с гемобластомом. Данная группа характеризуется худшим прогнозом за счет как ВГФС, так и нередкого рефрактерного течения заболевания системы крови. ВГФС в качестве маркера химиорезистентности гемобластома был описан и в других работах [4, 22, 61, 62].

Непосредственной причиной смерти большинства больных исследуемой группы с нарастанием активности ВГФС явилась полиорганная недостаточность. С учетом тяжести состояния, нейтропении, а также проводившихся иммуносупрессивной терапии и механической респираторной поддержки нельзя исключить и сепсис как причину их смерти. Несмотря на то что повышение выживаемости в описанной группе статистически недостоверно, повышение качества диагностики, раннее начало терапии и увеличение числа выживших позволяют ожидать улучшения прогноза больных с ВГФС.

Таким образом, основными клиническими и лабораторными проявлениями ВГФС в описанной группе оказались рефрактерная к противомикробной терапии лихорадка и выраженная гиперферритинемия. У большинства больных отмечалось бессимптомное нарушение работы печени. У половины пациентов были дыхательная недостаточность и различная неврологическая симптоматика. При отсутствии эффекта от лечения триггерного состояния максимальный терапевтический результат достигнут после внутривенного введения больших доз нормального человеческого иммуноглобулина, а также при применении этопозидов.

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

1. Масчан М.А. Молекулярно-генетическая диагностика и дифференцированная терапия гистиоцитарных пролиферативных заболеваний у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. С. 1–62. [Maschan M.A. Molecular genetic diagnosis and differentiated therapy of histiocytic proliferative diseases in children. Dissertation of doctor of medical sciences. Moscow, 2011. Pp. 1–62. (In Russ.)].
2. La Rosée P., Horne A., Hines M. et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019;133(23):2465–77. DOI: 10.1182/blood.2018894618.
3. Rhoades C.J., Williams M.A., Kelsey S.M., Newland A.C. Monocyte-macrophage system as targets for immunomodulation by intravenous immunoglobulin. *Blood Rev* 2000;14(1):14–30. DOI: 10.1054/blre.1999.0121.
4. Li J., Wang Q., Zheng W. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical analysis of 103 adult patients. *Medicine* (Baltimore) 2014;93(2):100–5. DOI: 10.1097/MD.0000000000000022.
5. Костик М.М., Дубко М.Ф., Масалова В.В. и др. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома активации макрофагов у детей с ревматическими заболеваниями. Современная ревматология 2015;9(1):55–9. [Kostik M.M., Dubko M.F., Masalova V.V. et al. Modern approaches to the diagnosis and treatment of the syndrome of macrophage activation in children with rheumatic diseases. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology* 2015;9(1):55–9. (In Russ.)].
6. Machaczka M., Vaktina S.J., Klimkowska M., Hagglund H. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. *Leuk Lymphoma* 2011;52(4):613–9. DOI: 10.3109/10428194.2010.551153.
7. Sano H., Kobayashi R., Tanaka J. et al. Risk factor analysis of non-Hodgkin lymphoma associated haemophagocytic syndromes: a multicentre study. *Br J Haematol* 2014;165(6):786–92. DOI: 10.1111/bjh.12823.
8. Delavigne K., Bérard E., Bertoli S. et al. Hemophagocytic syndrome in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy. *Haematologica* 2014;99(3):474–80. DOI: 10.3324/haematol.2013.097394.
9. Henter J.I., Horne A., Aricó M. et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(2):124–31. DOI: 10.1002/pbc.21039.
10. Fardet L., Galicier L., Lambotte O. et al. Development and validation of the HScore, a Score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(9):2613–20. DOI: 10.1002/art.38690.
11. Клиническая оценка лабораторных тестов. Под ред. Н.У. Тиц. М.: Медицина, 1986. 480 с. [Clinical evaluation of laboratory tests. Ed.: N.U. Titz. Moscow: Meditsina; 1986. 480 p. (In Russ.)].
12. Worwood M., Cragg S.J., Williams A.M. et al. The clearance of ¹³¹I-human plasma ferritin in man. *Blood* 1982;60(4):827–33.
13. Потапенко В.Г., Пervaкова М.Ю., Лапин С.В. и др. Роль фракционного анализа ферритина в диагностике вторичного гемофагоцитарного синдрома. Клиническая лабораторная диагностика 2018;63(1):21–7. [Potapenko V.G., Pervakova M.Yu., Lapin S.V. et al. The role of ferritin fractional analysis in the diagnosis of secondary hemophagocytic syndrome. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics* 2018;63(1):21–7. (In Russ.)].
14. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. Под ред. В.В. Митькова. М.: Видар-М, 2003. 720 с. [A practical guide of ultrasound diagnostics. General ultrasound diagnostics. Ed.: V.V. Mitkov. Moscow: Vidar-M, 2003. 720 p. (In Russ.)].
15. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний. Под руководством проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко. М.: Буки-Веди, 2018. 324 с. [Russian Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Lymphoproliferative Diseases. Under the guidance of prof. I.V. Poddubnaya, prof. V.G. Savchenko. Moscow: Buki-Vedi, 2018. 324 p. (In Russ.)].
16. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых лимфобластных лейкозов взрослых. 2018. Доступно по: https://npngo.ru/uploads/media_document/293/556718e9-0ff5-46f3-bff8-bd592c83b992.pdf. [Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Afanasyev B.V. et al. Clinical Guidelines for the Diagnostics and Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. Available at: https://npngo.ru/uploads/media_document/293/556718e9-0ff5-46f3-bff8-bd592c83b992.pdf. (In Russ.)].
17. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. 2014. Доступно по: <https://www.blood.ru/documents/clinical%20guidelines/21.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-oml.pdf>. [Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Afanasyev B.V. et al. Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute Myeloid Leukemia in Adults. Available at: <https://www.blood.ru/documents/clinical%20guidelines/21.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-oml.pdf>. (In Russ.)].
18. Okano M., Kawa K., Kimura H. et al. Proposed Guidelines for diagnosing chronic active Epstein–Barr virus infection. *Am J Hematol* 2005;80:64–9. DOI: 10.1002/ajh.20398.
19. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофагоцитарного лимфо-гистиоцитоза. М., 2014. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A. Federal Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Moscow, 2014. (In Russ.)].
20. Oken M., Creech R., Tormey D. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649–55.
21. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга. СПб., 2016. Доступно по: http://www.spbsepsis.ru/wp-content/uploads/Protocols_24_11_2016.pdf. [Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock in Treatment-and-prophylactic Organizations of Saint-Petersburg. Saint-Petersburg, 2016. Available at: http://www.spbsepsis.ru/wp-content/uploads/Protocols_24_11_2016.pdf. (In Russ.)].
22. Brito-Zerón P., Kostov B., Moral-Moral P. et al. Prognostic factors of death in 151 adults with hemophagocytic syndrome: etiopathogenically driven analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcome* 2018;2(3):267–76. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.06.006.
23. Goto H., Tsurumi H., Takemura M. et al. Serum-soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) level determines clinical outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: in combination with the International Prognostic Index. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005;131(2):73–9. DOI: 10.1007/s00432-004-0600-9.
24. Da Silva P.B., Perini G.F., Pereira Lde A. et al. Imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with cHL persists despite treatment compared with control subjects. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;5:151–7. DOI: 10.1016/j.clml.2015.02.002.
25. Binder M., O'Byrne M.M., Maurer M.J. et al. Associations between elevated pre-treatment serum cytokines and peripheral blood cellular markers of immunosuppression in patients with lymphoma. *Am J Hematol* 2017;92(8):752–8. DOI: 10.1002/ajh.24758.
26. Strenger V., Merth G., Lackner H. et al. Malignancy and chemotherapy induced hemophagocytic lymphohistiocytosis

- in children and adolescents – a single centre experience of 20 years. *Ann Hematol* 2018;97(6):989–98. DOI: 10.1007/s00277-018-3254-4.
27. Pastore S., Barbieri F., Di Leo G. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in total parenteral nutrition dependent children: description of 5 cases and practical tips for management. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36(7):E440–2. DOI: 10.1097/MPH.0B013E31829F381B.
 28. Jaiswal S.R., Chakrabarti A., Chatterjee S. et al. Hemophagocytic syndrome following haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Int J Hematol* 2016;103:234–42. DOI: 10.1007/s12185-015-1905-y.
 29. Mazodier K., Marin V., Novick D. et al. Severe imbalance of IL-18/IL-18BP in patients with secondary hemophagocytic syndrome. *Blood* 2005;106(10):3483–9. DOI: 10.1182/blood-2005-05-1980.
 30. Teachey D.T., Lacey S.F., Shaw P.A. et al. Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Dis* 2016;6(6):664–79. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0040.
 31. Потапенко В.Г., Потихонова Н.А., Байков В.В. и др. Гемофагоцитарный синдром в клинической практике гематолога. Обзор литературы и анализ 15 наблюдений. *Клиническая онкогематология* 2015;8(2):169–84. [Potapenko V.G., Potikhonova N.A., Baykov V.V. et al. Hemophagocytic syndrome in the clinical practice of a hematologist. Literature review and analysis of 15 observations. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2015;8(2):169–84. (In Russ.)].
 32. Gurnathan A., Boucher A.A., Mark M. et al. Limitations of HLH-2004 criteria in distinguishing malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(12):e27400. DOI: 10.1002/pbc.27400.
 33. Потапенко В.Г., Первакова М.Ю., Титов А.В. и др. Клинико-лабораторная характеристика и дифференциальная диагностика вторичного гемофагоцитарного синдрома и сепсиса. *Клиническая онкогематология* 2019;12(3):329–37. [Potapenko V.G., Pervakova M.Yu., Titov A.V. et al. Clinical and laboratory characteristics and differential diagnosis of secondary hemophagocytic syndrome and sepsis. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2019;12(3):329–37. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-329-337.
 34. Kerguenec C., Hillaire S., Molinier V. et al. Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: a study of 30 cases. *Am J Gastroenterol* 2001;96(3):852–7. DOI: 10.1016/s0002-9270(00)02425-4.
 35. Zhang Q., Li L., Zhu L. et al. Adult onset hemophagocytic lymphohistiocytosis prognosis is affected by underlying disease: analysis of a single-institution series of 174 patients. *Swiss Med Wkly* 2018;148: 14641. DOI: 10.4414/smw.2018.14641.
 36. Xu Q., Higgins T., Cembrowski G.S. Limiting the testing of AST: a diagnostically nonspecific enzyme. *Am J Clin Pathol* 2015;144(3):423–6. DOI: 10.1309/AJCP047VAWYRIDHG.
 37. Tsuji T., Hirano T., Yamasaki H. et al. A high sIL-2R/ferritin ratio is a useful marker for the diagnosis of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. *Ann Hematol* 2014;93(5):821–6. DOI: 10.1007/s00277-013-1925-8.
 38. Wang W., Knovich M.A., Coffman L.G. et al. Serum ferritin: past, present and future. *Biochim Biophys Acta* 2010;1800(8):760–9. DOI: 10.1016/j.bbagen.2010.03.011.
 39. Шаркова В.Е., Власов Г.С., Свежова Н.В. Ошибки при проведении иммуноферментного анализа. *Клиническая лабораторная диагностика* 2007;(3): 42–5. [Sharkova V.E., Vlasov G.S., Svezhova N.V. Errors during enzyme immunoassay. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics* 2007;(3):42–5. (In Russ.)].
 40. Schaer D.J., Schaer C.A., Schoedon G. et al. Hemophagocytic macrophages constitute a major compartment of heme oxygenase expression in sepsis. *Eur J Haematol* 2006;77(5):432–6. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2006.00730.x.
 41. Listinsky C.M. Common reactive erythrophagocytosis in axillary lymph nodes. *Am J Clin Pathol* 1988;90:189–92. DOI: 10.1093/ajcp/90.2.189.
 42. Потапенко В.Г., Леенман Е.Е., Потихонова Н.А. и др. Лихорадка, ассоциированная с металлоконструкцией. *Клиническое наблюдение. Журнал инфектологии* 2019;12(3):126–9. [Potapenko V.G., Leenman E.E., Potikhonova N.A. et al. Fever associated with metal device. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology* 2019;12(3):126–9. (In Russ.)]. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-126-130.
 43. Ost A., Nilsson-Ardnor S., Henter J.I. Autopsy findings in 27 children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Histopathology* 1998;32(4):310–6. DOI: 10.1046/j.1365-2559.1998.00377.x.
 44. Gupta A., Weitzman S., Abdelhaleem M. The role of hemophagocytosis in bone marrow aspirates in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:192–4. DOI: 10.1002/pbc.21441.
 45. Janka G.E. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev* 2007;21(5):245–53. DOI: 10.1016/j.blre.2007.05.001.
 46. Mroczek E.C., Weisenburger D.D., Grieron H.L. Fatal infectious mononucleosis and virus-associated hemophagocytic syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1987;111(6):530–5.
 47. Dolinay T., Kim Y.S., Howrylak J. et al. Inflammasome-regulated cytokines are critical mediators of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(11):1225–34. DOI: 10.1164/rccm.201201-0003OC.
 48. Deutschman C.S., Tracey K.J. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity* 2014;40(4):463–75. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.04.001.
 49. Yoshida N., Ishii E., Oshima K. et al. Engraftment and dissemination of T lymphocytes from primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in scid mice. *Br J Haematol* 2003;121(2):349–58. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04273.x.
 50. Bal A., Mishra B., Singh N. et al. Fulminant parvovirus B19-associated pancarditis with hemophagocytic lymphohistiocytosis in an immunocompetent adult. *APMIS* 2009;117(10):773–7. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2009.02528.x.
 51. Emmenegger U., Frey U., Reimers A. et al. Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes. *Am J Hematol* 2001;68:4–10. DOI: 10.1002/ajh.1141.
 52. Larroche C., Bruneel F., Andre M.H. et al. Intravenously administered gamma-globulins in reactive hemaphagocytic syndrome. Multicenter study to assess their importance, by the immunoglobulins group of experts of CEDIT of the AP-HP. *Ann Med Interne (Paris)* 2000;151:533–9.
 53. Arca M., Fardet L., Galicier L. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult hemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide. *Br J Haematol* 2015;168(1):63–8. DOI: 10.1111/bjh.13102.
 54. Fadeel B., Orrenius S., Henter J.I. Induction of apoptosis and caspase activation in cells obtained from familial hemophagocytic lymphohistiocytosis patients. *Br J Haematol* 1999;106(2):406–15. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01538.x.
 55. Kasibhatla S., Brunner T., Genestier L. DNA damaging agents induce expression of Fas ligand and subsequent apoptosis in T lymphocytes via the activation of NF-kappa B and AP-1. *Mol Cell* 1998;1(4):543–51. DOI: 10.1016/s1097-2765(00)80054-4.
 56. Goede J.S., Peghini P.E., Fehr J. Oral low dose etoposide in the treatment of macrophage activation syndrome. *Blood* 2004;104:3817.
 57. Jordan M.B., Allen C.E., Weitzman S. et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118(15):4041–52. DOI: 10.1182/blood-2011-03-278127.
 58. Apodaca E., Rodriguez-Rodriguez S., Tuna-Aguilar E.J. et al. Prognostic factors and outcomes in adults with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018;18(10):e373–80. DOI: 10.1016/j.clml.2018.06.014.
 59. Warley F., Bonella B.M., Odstreil-Bobillo M.S. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis

- sis. Experience in 27 patients Otero. *Rev Med Chil* 2017;145(3):344–50. DOI: 10.4067/S0034-98872017000300008.
60. Gratton S.M., Powell T.R., Theeler B.J. et al. Neurological involvement and characterization in acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis in adulthood. *J Neurol Sci* 2015;357(1–2):136–42. DOI: 10.1016/j.jns.2015.07.017.
61. Shabbir M., Lucas J., Lazarchick J. et al. Secondary hemophagocytic syndrome in adults: a case series of 18 patients in a single institution and a review of literature. *Hematol Oncol* 2011;29(2):100–6. DOI: 10.1002/hon.960.
62. Pasvolsky O., Zoref-Lorenz A., Abadi U. Hemophagocytic lymphohistiocytosis as a harbinger of aggressive lymphoma: a case series. *Int J Hematol* 2019;109(5):553–62. DOI: 10.1007/s12185-019-02623-z.

Благодарность. Авторы выражают благодарность за поддержку в проведении данной работы специалистам СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» (Санкт-Петербург) И.А. Самородовой, Н.А. Котовой, О.В. Небелицкой, Е.В. Забутовой, А.В. Серкову, Э.Н. Дулаевой, В.В. Козыро, М.И. Набилковой, к.м.н. И.А. Скороход, Д.А. Чагинской, В.В. Рябчиковой, М.Н. Смирновой, А.С. Бобковой, к.м.н. М.И. Уварову, Б.А. Ефремову, А.А. Молчану, З.Р. Роговой, Е.И. Узденовой, С.А. Трофимовой; ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» (Санкт-Петербург) к.м.н. А.С. Повзуну, А.Ю. Каськову; СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» (Санкт-Петербург) Ю.А. Нестерову, М.С. Петровой; ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва) к.м.н. Г.О. Бронину; СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» (Санкт-Петербург) д.м.н. А.А. Яковлеву.

Acknowledgments. The authors are grateful for the support in this work to the specialists of the City Clinical Hospital No. 31 (Saint-Petersburg) – I.A. Samorodova, N.A. Kotova, O.V. Nebelitskaya, E.V. Zabutova, A.V. Serkov, E.N. Dulaeva, V.V. Kozyro, M.I. Nabilkova, Ph.D. I.A. Skorokhod, D.A. Chaginskaya, V.V. Ryabchikova, M.N. Smirnova, A.S. Bobkova, Ph.D. M.I. Uvarov, B.A. Efremov, A.A. Molchan, Z.R. Rogovoy, E.I. Uzenova, S.A. Trofimova; of the I.I. Dzhanelidze Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Medicine (Saint-Petersburg) – Ph.D. A.S. Povzun, A.Yu. Kaskov; of the Clinical Rheumatology Hospital No. 25 (Saint-Petersburg) – Yu.A. Nesterov, M.S. Petrova; of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow) – Ph.D. G.O. Bronin; of the S.P. Botkin Clinical Hospital of Infectious Diseases (Saint-Petersburg) – D.Sci. A.A. Yakovlev.

Вклад авторов

В.Г. Потапенко, А.В. Климович: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи;
М.Ю. Первакова, С.В. Лапин, О.В. Голощапов, А.К. Титов, Е.А. Суркова, Е.С. Павлюченко, Н.А. Потихонова, Е.В. Догужиева, Д.Д. Авдошина, В.В. Рябчикова, Т.Г. Кулибаба, Е.В. Карягина: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи;
Н.В. Виноградова, Г.В. Каченя, И.П. Федуняк, А.В. Рысев, Н.В. Медведева: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, административная поддержка.

Authors' contributions

V.G. Potapenko, A.V. Klimovich: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, manuscript preparation;
M.Yu. Pervakova, S.V. Lapin, O.V. Goloshchapov, A.K. Titov, E.A. Surkova, E.S. Pavluchenko, N.A. Potikhonova, E.V. Doguzhieva, D.D. Avdoshina, V.V. Ryabchikova, T.G. Kulibaba, E.V. Karyagina: data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, manuscript preparation;
N.V. Vinogradova G.V. Kachenya I.P. Fedunyak A.V. Rysev N.V. Medvedeva: data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, manuscript preparation, administrative support.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Г. Потапенко / V.G. Potapenko: <https://orcid.org/0000-0003-2985-0503>
М.Ю. Первакова / M.Yu. Pervakova: <https://orcid.org/0000-0001-9630-257X>
С.В. Лапин / S.V. Lapin: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>
О.В. Голощапов / O.V. Goloshchapov: <https://orcid.org/0000-0002-0736-1269>
А.К. Титов / A.K. Titov: <https://orcid.org/0000-0003-4077-3924>
Е.А. Суркова / E.A. Surkova: <https://orcid.org/0000-0001-5191-0221>
В.В. Рябчикова / V.V. Ryabchikova: <https://orcid.org/0000-0003-1492-5939>
Т.Г. Кулибаба / T.G. Kulibaba: <https://orcid.org/0000-0002-8349-9964>
А.В. Рысев / A.V. Rysev: <https://orcid.org/0000-0002-7104-9181>

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
Исследование носило ретроспективный характер.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study was retrospective.

Статья поступила: 12.07.2020. **Принята к публикации:** 21.09.2020.
Article submitted: 12.07.2020. **Accepted for publication:** 21.09.2020.

Возможности коррекции лекарственной печеночной токсичности при лечении больных с опухолями системы крови

В.Б. Ларионова, А.В. Снеговой

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

Контакты: Вера Борисовна Ларионова larionova1951@yandex.ru

Введение. В современной онкогематологии достигнуты заметные успехи благодаря интенсификации и разработке новых режимов химиотерапии. Однако негативной стороной химиотерапии остаются побочные эффекты противоопухолевых препаратов, обусловленные низкой селективностью действия большинства из них, что служит серьезным ограничением в достижении их максимального лечебного действия. Несмотря на то что врачи осведомлены о возможности развития гепатотоксических реакций на разнообразные препараты, в клинической практике диагноз лекарственного поражения печени формулируется неоправданно редко. Данное предположение обусловлено несколькими факторами: в некоторых случаях латентным течением лекарственных поражений печени, нередко неадекватной трактовкой клинической симптоматики и лабораторных показателей, порой недостаточно тщательным сбором анамнестических данных.

Особо сложную задачу для врачей представляет развитие лекарственной гепатотоксичности у пациентов, которым «причинный» препарат назначен по витальным показаниям, в частности полихимиотерапия у онкологических больных, комплексная антимикробная терапия и антивирусная терапия при фебрильной нейтропении или сепсисе и т. д. В этих ситуациях, с одной стороны, отмена лечения невозможна из-за опасности прогрессирования основного заболевания, с другой — продолжение его нежелательно ввиду риска развития тяжелого гепатита. Кроме этого, многокомпонентная терапия, представляющая собой комплекс потенциально гепатотоксичных субстанций, часто не позволяет конкретизировать вещество, вызвавшее патологическую реакцию. При этом очевидно, что центром органопатологии остается гепатоцит — основная клетка печеночной паренхимы. Многообразие биохимических процессов, протекающих при непосредственном участии адеметионина, послужило основанием к проведению клинических исследований в целях коррекции лекарственной печеночной токсичности при лечении больных с опухолями системы крови.

Цель исследования — оценка лабораторных и клинических признаков лекарственно-индуцированных поражений печени (ЛИПП), внутрипеченочного холестаза, в изучении некоторых особенностей нарушений гомеостаза у больных гемобластомами при лекарственной гепатотоксичности вследствие химиотерапии.

Материалы и методы. Обследованы 45 больных с опухолями системы крови, которые имели печеночно-клеточную недостаточность, индуцированную химиотерапией. Для описания популяции пациентов с ЛИПП мы собирали демографические данные, уточняли основное заболевание печени у каждого пациента, а также анализировали диагностические критерии хронической болезни печени, обусловленной ЛИПП. Были оценены клинические признаки холестаза (желтуха, зуд, слабость), а также проявления депрессивного состояния и астенического синдрома — настроение (легкой, средней и тяжелой степени), нормализация ритма сна, улучшение памяти, общее самочувствие. Изучены изменения лабораторных показателей функции печени.

У 20 больных с опухолями системы крови проанализированы биохимические показатели, связанные с метаболизмом клетки, — процессы перекисного окисления липидов, содержание оксида азота (NO_x), нарушение детоксикационной способности печени по содержанию глутатиона и активности глутатион-S-трансферазы.

В схемы лечения при лекарственной гепатотоксичности включали препарат Гептрал, который назначали до устойчивой нормализации функционального состояния печени.

Результаты. У всех больных при развившейся печеночной недостаточности обнаружены нарушения метаболических процессов. Применение адеметионина продемонстрировало значимые результаты. Показатели NO и супероксиддисмутазы у большинства пациентов значительно снижались и практически соответствовали норме. Также наблюдалась нормализация показателей системы глутатиона. Одним из механизмов защитного действия Гептрала является повышение синтеза глутатиона. Улучшение лабораторных показателей сопровождалось исчезновением клинических симптомов ЛИПП и внутрипеченочного холестаза. Это подтверждено и значимыми статистическими корреляциями между ними и указывает на эффективность применения адеметионина для восстановления функциональных свойств гепатоцитов. Среди биохимических показателей наиболее выраженной редукции при применении адеметионина подвержены щелочная фосфатаза и γ -глутамилтранспептидаза — маркеры синдрома холестаза. Кроме этого, существенно снижались концентрация сывороточного билирубина и активность (хотя и в меньшей степени) аламинной и аспарагиновой трансаминаз. Клинический и биохимический эффекты, как правило, сохранялись на протяжении нескольких месяцев после завершения курса терапии.

Снижение биохимических показателей, характеризующих синдром холестаза и цитолиза (положительная динамика показателей аламинной и аспарагиновой трансаминаз, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, билирубина), сопровождалось улучшением самочувствия пациентов. При оценке депрессивного состояния и астенического синдрома отмечено, что важным моментом является длительность терапии Гептралом.

Заключение. Полученные результаты явились основой разработки программ сопроводительной терапии для предупреждения и уменьшения печеночной токсичности при химиотерапии. Рациональные подходы к коррекции нарушений метаболических процессов в печени — реальный путь к повышению эффективности лечения и улучшению качества жизни больных с опухолями системы крови.

Ключевые слова: опухоли системы крови, химиотерапия, лекарственная гепатотоксичность, лечение, адеметионин, Гептрал

Для цитирования: Ларионова В. Б., Снеговой А. В. Возможности коррекции лекарственной печеночной токсичности при лечении больных с опухолями системы крови. Онкогематология 2020;15(4):65–81.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-65-81



Correction possibilities of drug-induced liver toxicity in the treatment of patients with blood system tumors

V.B. Larionova, A.V. Snegovoy

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

Background. In modern oncohematology achieved notable success due to the intensification and development of new chemotherapy regimens. However, the side effects of anticancer drugs, due to low selectivity of most of them, are a serious limitation to achieve their maximal therapeutic effect. Although doctors are aware of the possibility of hepatotoxic reactions to various drugs, in clinical practice, the diagnosis of drug-induced liver injury is formulated unreasonably rarely. This speculation is due to several factors: in some cases, the latent course of drug-induced liver injury, often inadequate interpretation of clinical symptoms and laboratory parameters, and sometimes insufficiently thorough collection of anamnesis.

A particularly difficult problem for a doctor is the development of drug-induced hepatotoxicity in patients for whom the “causal” drug is prescribed for vital indications, in particular, polychemotherapy in cancer patients, complex antimicrobial therapy and antiviral therapy for febrile neutropenia or sepsis, etc. In these situations, on the one hand, treatment cancellation is impossible due to the risk of disease progression, on the other hand, its continuation is undesirable due to the risk of severe hepatitis. In addition, multicomponent therapy, which is a complex of potentially hepatotoxic substances, often does not allow specifying the substance that caused the pathological reaction. At the same time, it is obvious that the hepatocyte, the main cell of the hepatic parenchyma, remains the center of the organ pathology. The variety of biochemical processes occurring with ademetionine participation served as the basis for conducting clinical studies in order to correct drug-induced liver toxicity in the treatment of patients with blood system tumors.

The objective of the study is to assess laboratory and clinical parameters of drug-induced liver injury (DILI), intrahepatic cholestasis in the study of homeostasis disorders in patients with hematological malignancies and chemotherapy-induced hepatotoxicity.

Materials and methods. The study involved 45 patients with blood system tumors, who had chemotherapy-induced hepatocellular failure. To describe the population of DILI patients, we collected demographic data, clarified the underlying liver disease in each patient, and analyzed the diagnostic criteria for chronic liver disease due to DILI. Clinical signs and symptoms of cholestasis (jaundice, pruritus, weakness), as well as manifestations of a depressive state and asthenic syndrome – mood (mild, moderate and severe), normalization of sleep rhythm, memory improvement, general health were assessed. Changes in laboratory parameters of liver function were studied.

In 20 patients with blood system tumors, the biochemical parameters associated with cell metabolism were analyzed – lipid peroxidation, nitric oxide (NO_x) level, impaired liver detoxification capacity by glutathione level and glutathione-S-transferase activity.

The treatment regimens for drug-induced hepatotoxicity included the Heptral, which was prescribed until stable normalization of liver function.

Results. All patients with developed liver failure showed metabolic disorders. The use of ademetionine has shown significant effect. The NO and superoxide dismutase in most patients decreased significantly and almost corresponded to the norm. Normalization of the glutathione system parameters was also observed. One of the mechanisms of Heptral protective effect is an increase in the glutathione synthesis. The improvement in laboratory parameters was accompanied by the disappearance of DILI and intrahepatic cholestasis symptoms. This is confirmed by significant statistical correlations between them and indicates the ademetionine efficacy to recovery of hepatocytes function. When using ademetionine, the most pronounced reduction among biochemical parameters was observed in alkaline phosphatase and γ -glutamyl transpeptidase, markers of cholestasis syndrome. In addition, serum bilirubin concentration and alanine and aspartic transaminases activity (albeit to a lesser extent) decreased significantly. Clinical and biochemical effects, as a rule, persisted for several months after completion of therapy.

Decrease in biochemical parameters characterizing cholestasis and cytolysis (positive dynamics of alanine and aspartic transaminases, alkaline phosphatase, γ -glutamyl transpeptidase, bilirubin) was accompanied by an improvement and normalization of patients' well-being. When assessing the depression and asthenic syndrome, it was noted that the duration of Heptral therapy is important.

Conclusion. The results obtained were the basis for the development of supportive therapy programs to prevent and reduce liver toxicity during chemotherapy. Rational approaches to the liver metabolic disorders correction – a real way to increase the treatment efficacy and improve the quality of life of patients with blood system tumors.

Key words: blood system tumors, chemotherapy, drug-induced liver toxicity, treatment, ademetionine, Heptral

For citation: Larionova V.B., Snegovoy A.V. Correction possibilities of drug-induced liver toxicity in the treatment of patients with blood system tumors. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(4):65–81. (In Russ.).

Введение

Печень — главный орган метаболизма человеческого организма с более чем 70 функциями, которые обеспечиваются процессами, происходящими в клетках печеночных долек. Все это, а также функциональное расположение печени как барьера между кишечником и кровотоком делает ее особенно чувствительной к повреждениям. Развитие опухолевого процесса в организме сопровождается нарушением всех видов метаболизма [1]. Печень является и тем органом, где метаболизируется большинство цитостатиков [2–4]. В литературе накопилось значительное количество данных, демонстрирующих участие монооксигеназ печени в метаболизме цитостатиков [5–7]. Снижение эффективности этой ферментной системы приводит к увеличению токсичности цитостатиков. У человека молекулярной основой этих нежелательных реакций являются мутантные аллели генов цитохромзависимых монооксигеназ. Известно, что противоопухолевые препараты (доксорубин, антрациклины, циклофосфан, препараты платины и др.), подвергаясь монооксигенированию, не только преобразуются в активные метаболиты, но и проявляют прооксидантную активность и генерируют активные формы кислорода. Эти изменения приводят к избыточной активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижению антиоксидантной защиты и повышению активности лизосомальных ферментов [1, 8–10]. Генерация активных форм кислорода в условиях окислительного стресса приводит не только к активации ПОЛ, но и к окислительной модификации белков, что рассматривается как один из факторов развития осложнений. Дисординация регуляции свободнорадикальных процессов в конечном счете приводит к разрушению структурной целостности клеточных мембран и накоплению токсических продуктов (липоперекисей, альдегидов, кетонов, оксикислот) в концентрациях, опасных для жизнедеятельности, что способствует развитию гепатотоксичности.

Другой механизм гепатотоксичности химиопрепаратов (платидиам, фарморубин) обусловлен их способностью вызывать хромосомные aberrации, при которых происходит гибель гепатоцитов.

Механизм иммунной гепатотоксичности связывают с тем, что лекарственное вещество или его метаболит может оказаться гаптенем для белков печеночной паренхимы, вызывая ее иммунное повреждение [11, 12].

Поскольку возможность выведения вредных для печени веществ в этих условиях достаточно проблематична, противоопухолевые агенты могут оказать кумулятивное токсическое действие на ее функциональное состояние [13–15].

Большое значение в патогенезе лекарственных повреждений печени придают процессам биотрансформации, подразделяющимся, хотя и несколько условно, на 3 фазы [16–19]:

- 1-я фаза — метаболизм с участием системы микросомальной фракции гепатоцитов, монооксигеназ,

цитохром-С-редуктазы и цитохрома P450. Универсальным кофактором в этих системах служит восстановленный никотинамиддинуклеотидфосфат (NADP);

- 2-я фаза — биотрансформация, которой подвергаются лекарства или их метаболиты. Сущность данной фазы состоит в конъюгации метаболитов с эндогенными молекулами. При этом следует подчеркнуть, что ферментные системы, обеспечивающие эту конъюгацию, не являются специфичными для печени, однако обнаруживаются в ней в достаточно высокой концентрации;
- 3-я фаза — активный транспорт и экскреция биотрансформированных продуктов с желчью и мочой.

Патогенетические механизмы повреждения печени весьма многообразны, однако все они характеризуются клеточным повреждением, сопровождающимся воспалительной реакцией, цитолизом и развитием фиброза. При этом очевидно, что центром органопатологии остается **гепатоцит** — основная клетка печеночной паренхимы.

При развитии гепатотоксичности происходят процессы как фиброгенеза, так и репарации. Важными патогенетическими звеньями фиброгенеза являются не только активные формы кислорода, секретируемые поврежденными гепатоцитами, но и тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста $\beta 1$, фактор некроза опухоли α (TNF- α), фактор роста гепатоцитов, интерлейкин 1 и другие, которые активируют звездчатые клетки (липоциты, клетки Ито). Эти клетки перемещаются в зону центральной вены и становятся похожи на миофибробласты, активно пролиферируют, теряют запасы ретиноидов и избыточно продуцируют фибриллообразующий коллаген (I и III типов), который накапливается в пространстве Диссе и приводит к «капилляризации», нарушению архитектоники, что препятствует нормальному обмену между кровью синусоидов и гепатоцитами (рис. 1) [11]. В том случае, если повреждение сохраняется или рецидивирует, процессы фиброгенеза будут прогрессировать до развития печеночной недостаточности или формирования цирроза печени, несмотря на активную репарацию гепатоцитов [12, 20].

Особо сложную задачу для врача представляет развитие лекарственной гепатотоксичности у пациентов, которым «причинный» препарат назначен по витальным показаниям, в частности противоопухолевая терапия, комплексная антимикробная терапия и антивирусная терапия при фебрильной нейтропении или сепсисе и т.д. В этих ситуациях, с одной стороны, отмена лечения невозможна из-за опасности прогрессирования основного заболевания, с другой — продолжение его нежелательно ввиду риска развития тяжелого гепатита. Кроме того, многокомпонентная терапия, представляющая собой комплекс потенциально гепатотоксичных субстанций, нередко не позволяет конкретизировать вещество, вызвавшее патологическую реакцию.

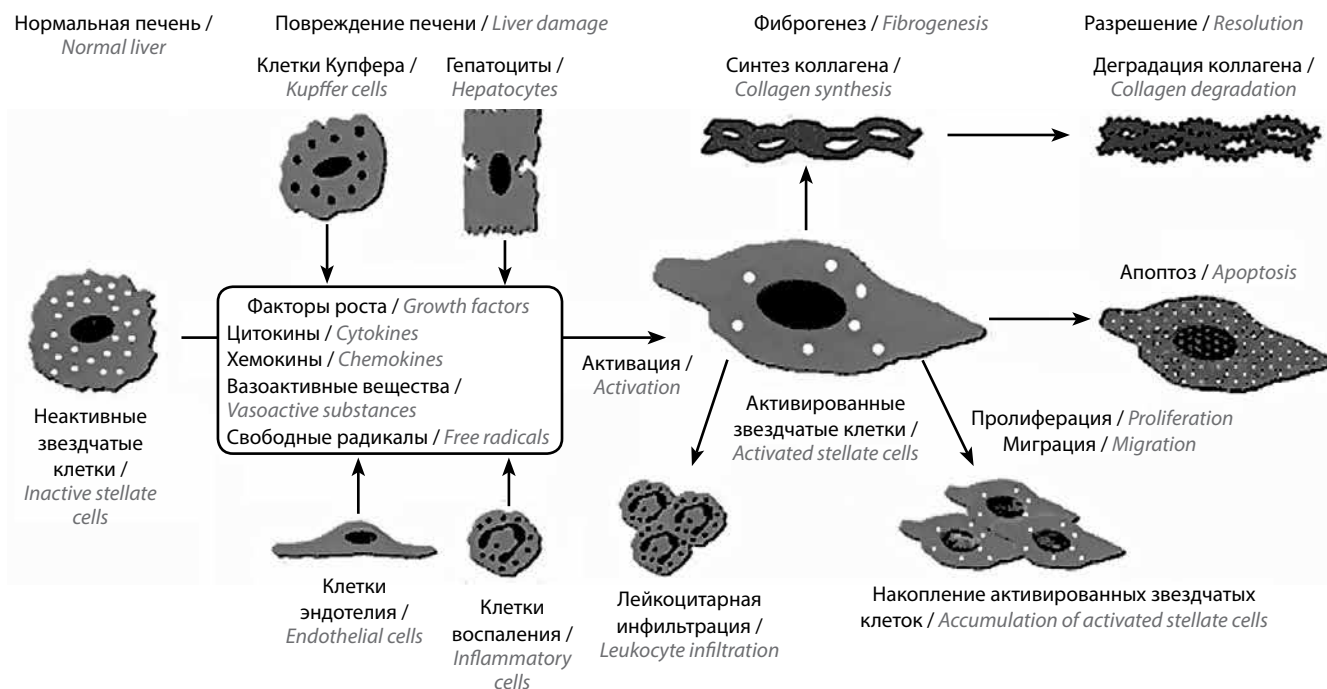


Рис. 1. Схема фиброгенеза (адаптировано из [11] с изменениями с разрешения авторов)
 Fig. 1. Fibrogenesis scheme (adapted with modification from [11] with the permission of the authors)

При печеночной недостаточности оказываются угнетенными в той или иной степени все функции печени, но, как показывают клинические наблюдения, самым серьезным является нарушение ее детоксикационной способности [1, 21, 22]. Особую роль в детоксикационных процессах играет группа связанных с глутатионом ферментов, которые катализируют реакцию конъюгирования тиоловых групп глутатиона с токсическими веществами [8, 9]. Глутатион (GSH) — небелковый тиол, обладающий полифункциональными свойствами, играет важную роль во многих внутриклеточных процессах, включая синтез белка, регуляцию и экспрессию генов клеточного цикла, восстановление гидроперекисей в процессах ПОЛ, а также принимает непосредственное участие в детоксикации различных ксенобиотиков [14]. Глутатион — один из важнейших компонентов системы антиоксидантной защиты клетки, участвует в обезвреживании перекисей и гидроксильных радикалов [14]. Изменения в активности этой системы приводят к накоплению высокотоксичных интермедиатов ПОЛ, нарушающих общий гомеостаз организма. К основным компонентам глутатионовой антипероксидной системы, являющейся частью общей антиоксидантной системы организма, относят глутатион, глутатионредуктазу, глутатионпероксидазу, глутатионтрансферазу [14], которые, при участии NADP, защищают клетки от пероксидного стресса.

За прошедшие годы установлено, что ключевым звеном деструкции клеточных биомембран, наряду с супероксид-анионом и гидроксильным радикалом, также является нитроксильный радикал (оксид азота, NO). Показано, что NO — универсальный медиатор

метаболизма и резкое изменение его генерации может привести к нарушению функциональной активности многих биосистем, в том числе способствовать инициации окислительного стресса. Разрушение структурной целостности клеточных мембран и накопление токсических продуктов, опасных для жизнедеятельности клетки, являются одними из причин развития токсического синдрома при формировании лекарственной гепатотоксичности.

Все нежелательные действия лекарственных средств на печень с патогенетической точки зрения можно подразделить на следующие варианты:

- токсические;
- реакции гиперчувствительности:
 - аллергические;
 - псевдоаллергические;
 - идиосинкратические.

Необходимо принимать во внимание, что в некоторых случаях механизмы повреждения печени могут сочетаться [17–19]. Также известно, что у детей реакции на лекарства развиваются редко, за исключением существенного превышения дозы препарата. У пожилых людей выведение лекарств из организма замедляется из-за уменьшения объема печеночной паренхимы и снижения в ней интенсивности кровотока. Отмечено также, что лекарственные поражения печени статистически достоверно чаще возникают у женщин.

Независимо от этиологии выделяют факторы риска, предрасполагающие к развитию печеночной токсичности [23, 24]:

- полиморфизм нуклеотидов;
- вирусные гепатиты;

- фоновые системные заболевания;
- воздействия окружающей среды (тяжелые металлы и диоксины);
- состояние питания.

Диагностика лекарственного поражения печени часто затруднена, и от врача требуется не только собрать анамнез пациента, но и хорошо ориентироваться в клинических и морфологических проявлениях поражения. Однако следует отметить, что лекарственный гепатит морфологически может представлять собой токсический гепатит, что создает для клиницистов определенные трудности в дифференциальной диагностике печеночной недостаточности.

Первый шаг к установлению диагноза лекарственного поражения печени — тщательный сбор информации о принимаемых препаратах, включая дозировку и длительность приема. Исключение вирусного, алкогольного, аутоиммунного гепатита и других патологических состояний требует выполнения комплекса лабораторных и инструментальных методов диагностики, при этом всегда необходимо помнить о возможности наложения действия лекарства на уже имеющееся заболевание печени.

Внедрение в клиническую практику прижизненной пункционной биопсии печени явилось важнейшим этапом современных представлений в оценке патоморфологических изменений, развивающихся при патологических состояниях. Наиболее информативен динамический морфологический контроль. Однако в повседневной практике ограничено число повторных биопсий печени и возникают трудности морфологической оценки биоптатов в связи с очень небольшим объемом исследуемого материала, порой не характеризующим изменения органа в целом.

С учетом того, что морфологическое исследование печени удастся провести далеко не всем больным с опухолями системы крови, анализ биохимических показателей с определенной долей вероятности позволяет уточнить уровень и ведущий механизм развития нарушений функции печени.

Успех лечения лекарственной гепатотоксичности определяется возможностью распознавания этиологического фактора, ведущего патогенетического механизма его развития и адекватно подобранной терапии. В большинстве случаев острых лекарственных поражений печени отмена «причинного» препарата — достаточное условие для обратного развития патологических изменений, что обуславливает особую важность точного дифференциального диагноза. Хронические поражения печени при отмене вызвавшего их препарата также нередко редуцируют или, по крайней мере, останавливаются в развитии, в связи с чем их прогрессирование диктует необходимость проведения тщательного дополнительного обследования в целях исключения других этиологических факторов. Задача врача существенно осложняется при развитии фульминантной печеночной недостаточности.

В табл. 1 приведены патогистологические варианты поражения печени, развивающиеся на фоне приема цитостатиков.

Большинство перечисленных поражений печени приводит к снижению активности S-аденозилметионин-синтетазы, что закономерно влечет за собой нарушения продукции адеметионина и биологических реакций.

Как отмечалось выше, врач нередко сталкивается с ситуацией, когда отмена гепатотоксичного препарата невозможна без создания непосредственной или отсроченной угрозы для жизни пациента. В данных случаях целесообразным представляется назначение лекарственных средств, обладающих защитным действием на клетки печени. В результате проведенных исследований стало очевидно, что важнейшую роль в преодолении гепатотоксичности играет незаменимая аминокислота метионин и ее биологически активный метаболит S-аденозин-L-метионин — SAME: AdoMet [25]. С точки зрения доказательной медицины к числу наиболее эффективных в этом отношении препаратов относится S-аденозил-L-метионин (адеметионин (Гептрал)) (рис. 2).

SAME — важная метаболическая молекула, которая участвует в 3 типах реакций: трансметилировании, транссульфировании, аминокпропилировании и влияет на многочисленные клеточные функции. Является основным донором метильной группы, необходимым для метилирования нуклеиновых кислот, фосфолипидов, гистонов, биогенных аминов и белков. SAME также является прекурсором для синтеза полиаминов, которые необходимы для сохранения жизнеспособности и пролиферации клеток [26, 27].

К числу наиболее важных реакций адеметионин-зависимого **трансметилирования** относится синтез белков, гормонов, нуклеиновых кислот, фосфолипидов, нейромедиаторов (обеспечивается молекулярный транспорт, происходят восстановление текучести и поляризации клеточной мембраны, активности ферментных систем, деление и дифференцировка клеток, синтез желчи). В результате угнетения трансметилирования в мембранах гепатоцитов снижается содержание фосфолипидов, падает активность Na/K-АТФазы и других белков-переносчиков, что нарушает текучесть мембран, а также захват и выведение компонентов желчи.

Нарушение реакций **транссульфирования** уменьшает клеточные запасы тиолов и сульфатов (глутатиона — эндогенного пептида, таурина и др.), которые, как указывалось ранее, являются главными детоксицирующими субстанциями в отношении эндогенных и экзогенных токсинов, включая желчные кислоты, а также обладают выраженным антиоксидантным эффектом [28]. Недостаточность глутатиона и изменение активности глутатионтрансферазы снижают устойчивость печени к повреждающему действию свободных радикалов и других гепатотоксических воздействий [29]. Следствие их дефицита — гибель

Таблица 1. Патогистологические варианты поражения печени, развивающиеся на фоне приема цитостатиков

Table 1. Histological variants of cytostatic-induced liver injury

Гистология Histology	Лабораторные исследования Laboratory examination	Цитостатик Cytostatic drug
Гепатоцитарная дисфункция Клеточные поражения/некроз Hepatocytic dysfunction Cellular lesions/necrosis	АСТ, АЛТ, непрямого билирубин AST, ALT, indirect bilirubin	L-аспарагиназа Кармустин Цитарабин Этопозид 6-меркаптопурин Стрептозотозин Митоминин L-asparaginase Carmustine Cytarabine Etoposide 6-mercaptopurine Streptozotocin Mitomycin
Внутрипеченочный холестаз Набухание эпителия желчных протоков Intrahepatic cholestasis Swelling of bile duct epithelium	ГГТП, общий билирубин GGTP, total bilirubin	6-меркаптопурин 6-mercaptopurine
Стеноз с развитием фиброза/цирроза Ожирение печеночных клеток Увеличение участков соединительной ткани (перегородок) Некроз гепатоцитов и их замещение соединительной тканью Stenosis with the development of fibrosis/cirrhosis Fatty degeneration of liver cells Increased connective tissue (septa) Necrosis of hepatocytes and their replacement by connective tissue	АСТ, АЛТ, ГГТП, альбумин, липопротеины, холинэстераза AST, ALT, GGTP, albumin, lipoproteins, cholinesterase	Метотрексат L-аспарагиназа Азатиоприн Ара-С Methotrexate L-asparaginase Azathioprine Ara-C
Доброкачественные и злокачественные опухоли печени, гиперплазия печеночных клеток Рак, аденома, фокально-узловая гиперплазия, гипертрофия Benign and malignant liver tumors, hepatic cell hyperplasia Cancer, adenoma, focal nodular hyperplasia, hypertrophy	АЛТ, АСТ, билирубин, ГГТП, ЛДГ, холинэстераза ALT, AST, bilirubin, GGTP, LDH, cholinesterase	Андрогены Антиандрогены Эстрогены Гестаген Глюкокортикоиды Androgens Antiandrogens Estrogens Gestagen Glucocorticoids

Венозные окклюзии
Набухание эндотелия, тромбоз, ишемия, некроз, фиброз, портальная гипертензия, печеночная недостаточность
Venous occlusions
Endothelial swelling, thrombosis, ischemia, necrosis, fibrosis, portal hypertension, hepatic failure

Изменения печеночных параметров
Changes in hepatic parameters

6-тиогуанин
Митоминин С
6-меркаптопурин
Дакарбазин
Циклофосфамид
Цитарабин
6-thioguanine
Mitomycin C
6-mercaptopurine
Dacarbazine
Cyclophosphamide
Cytarabine

Примечание. АСТ – аспарагиновая трансаминаза; АЛТ – аланиновая трансаминаза; ГГТП – γ-глутамилтранспептидаза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Note. AST – aspartic transaminase; ALT – alanine transaminase; GGTP – γ-glutamyl transpeptidase; LDH – lactate dehydrogenase.

гепатоцитов и холангиоцитов при холестазах любого генеза.

Реакция **аминопропилирования** имеет отношение к процессам пролиферации гепатоцитов и регенерации печени (синтез полиаминов). В этих реакциях аминокислотная группа переносится на полиамины типа путресцина, спермина и спермидина, которые занимают существенное место в формировании рибосом.

В последние годы появились новые данные о гепатопротективном действии адеметионина. Установлено, что он способен вмешиваться в цитокиновый каскад и уменьшать продукцию TNF-α, стимулированную бактериальным липополисахаридом, а также усиливать синтез физиологического антагониста TNF-α – интерлейкина 10 [30, 31], ослабляя действие провоспалительных цитокинов, в первую очередь TNF-α. Известно об антидепрессивном действии адеметионина.

Развитие молекулярной биологии и генетики во многом прояснило механизмы опухолевой прогрессии, что позволило определить новые мишени лекарственной противоопухолевой терапии. Для многих таргетных препаратов удалось идентифицировать маркеры, определяющие их назначение для каждого конкретного пациента, что привело к повышению эффективности лечения, но не снизило частоту, тяжесть нежелательных явлений и изменило парадигму токсичности. Появились новые виды нежелательных явлений, связанные с механизмом действия этих препаратов. На сегодняшний день лечение опухолей системы крови имеет высокую эффективность. Это позволило в большинстве случаев надеяться на длительную ремиссию или даже полное излечение. Интенсифицируются режимы лечения, разрабатываются и внедряются новые классы препаратов (таргетная терапия, иммунотерапия). Однако поиск клинических и/или биологических маркеров, предсказывающих ответ на лечение и прогнозирующих токсичность для каждого конкретного пациента, является основой

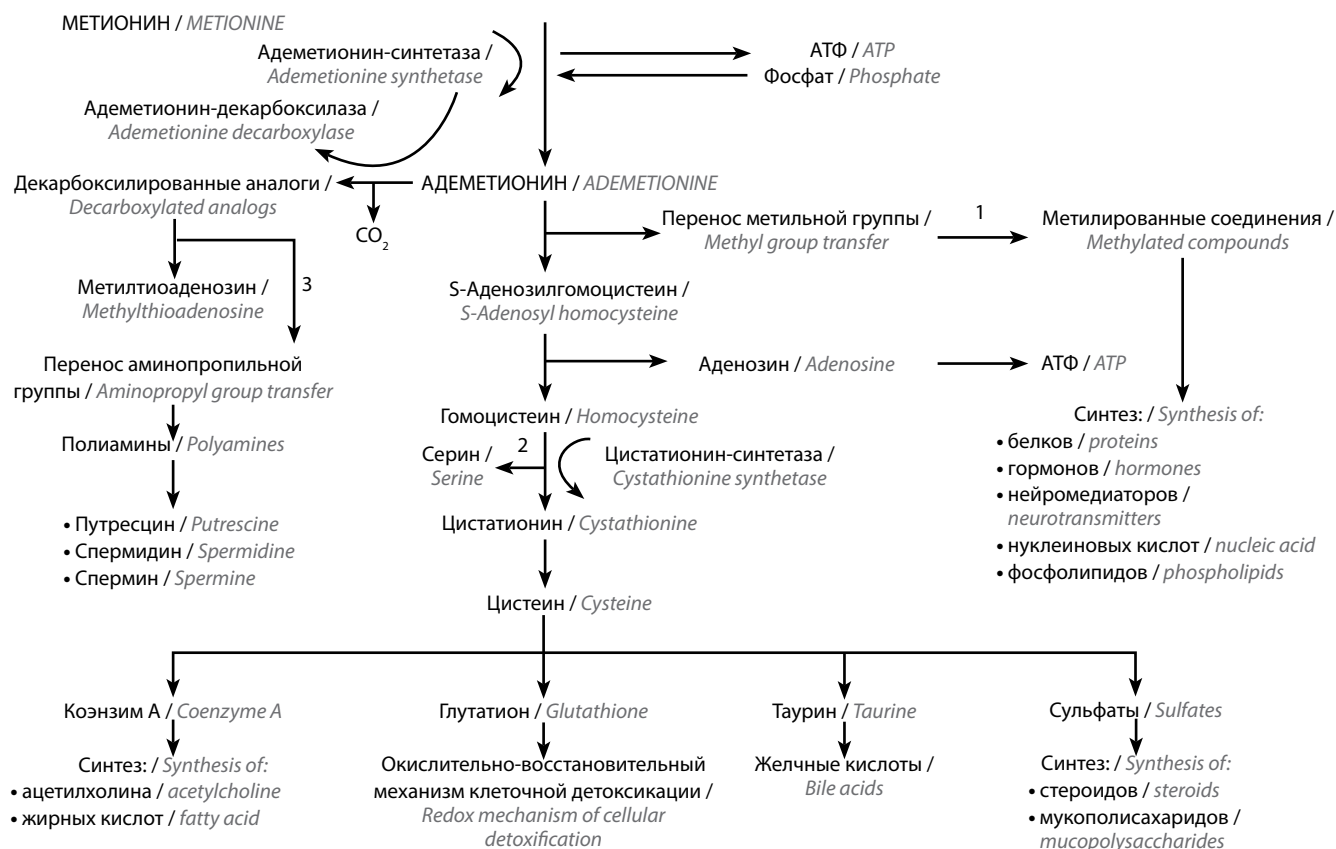


Рис. 2. Основные метаболические пути с участием Гептрала (адеметионина) (адаптировано из [32–34] с изменениями с разрешения авторов)
Fig. 2. Basic metabolic pathways involving Heptral (ademetionine) (adapted with modification from [32–34] with the permission of the authors)

противоопухолевой терапии. Несмотря на проводимые исследования и достигнутые результаты в создании системы персонализированного лечения онкологических больных, лекарственно-индуцированные поражения печени (ЛИПП) не теряют своей актуальности.

Многообразие биохимических процессов, протекающих при непосредственном участии адеметионина, послужило основанием к проведению клинических исследований в целях коррекции лекарственной печеночной токсичности при лечении больных с опухолями системы крови.

Цели исследования:

- охарактеризовать популяцию пациентов с хроническими заболеваниями печени при развитии ЛИПП вследствие химиотерапии;
- в этой популяции пациентов оценить эффективность терапии адеметионином;
- оценить проявления депрессивного состояния и астенического синдрома.

Материалы и методы

Были обследованы 45 больных с опухолями системы крови, которые имели печеночно-клеточную недостаточность. Анализировали данные пациентов, соответствующих следующим критериям:

- с хроническими заболеваниями печени при ЛИПП вследствие химиотерапии;
- с лабораторными и клиническими признаками внутрипеченочного холестаза (ВПХ).

В схемы лечения при лекарственной гепатотоксичности включали препарат Гептрал, который назначали до устойчивой нормализации функционального состояния печени. Режим лечения показан в табл. 2.

Для описания популяции пациентов с ЛИПП мы собирали демографические данные, уточняли основное заболевание печени у каждого пациента, а также анализировали диагностические критерии хронической болезни печени, обусловленной ЛИПП. Были оценены клинические признаки и симптомы холестаза (желтуха, зуд, слабость), а также проявления депрессивного состояния и астенического синдрома — настроение (легкой, средней и тяжелой степени), нормализация ритма сна, улучшение памяти, общее самочувствие. Изучены изменения следующих лабораторных показателей функции печени:

- сывороточный уровень общего билирубина;
- сывороточный уровень конъюгированного билирубина;
- сывороточный уровень щелочной фосфатазы (ЩФ);

Таблица 2. Режим лечения

Table 2. Treatment regimen

Препарат Drug	Фаза лечения Treatment phase	Путь введения Route of administration	Доза, мг Dose, mg	Продолжительность, нед Duration, week	Производитель Manufacturer
Гептрал Heptral	Вводная фаза Initial phase	Внутривенное или внутримышечное введение Intravenous or intramuscular injection	400–1200	~2	Hospira, S.P.A., Италия Hospira, S.P.A., Italy
Гептрал Heptral	Поддерживающая терапия Maintenance therapy	Таблетки для приема внутрь Oral tablets	800–1600	~4	Hospira, S.P.A., Италия Hospira, S.P.A., Italy

- сывороточный уровень γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП);
- сывороточный уровень аланиновой трансаминазы (АЛТ);
- сывороточный уровень аспарагиновой трансаминазы (АСТ).

Динамика лабораторных показателей, изменения от начального до последующих этапов были обобщены с указанием:

- исходного среднего значения;
- среднего значения для каждого этапа;
- изменений показателей от исходного среднего значения;
- изменений показателей от стандартного отклонения;
- медианы.

Статистические методы. Статистический анализ носил описательный, поисковый характер. Все конечные значения p рассматривались как описательные и поисковые. В качестве исходных значений рассматривались показатели, полученные до начала применения лекарственного препарата. Статистические критерии были двусторонними и имели 5 % уровень статистической значимости. Доверительные интервалы были двусторонними и определены с доверительной вероятностью 95 %.

Результаты

В табл. 3 представлена частота применения пациентами противоопухолевых препаратов.

Помимо противоопухолевых препаратов пациенты применяли кортикостероиды (38,4 %), антимикробные препараты (17,2 %), антиэметики (11,1 %). Были пациенты из группы риска: 21,2 % — курящие, 5,1 % употребляли алкоголь. Структура и частота заболеваний печени в данной популяции пациентов представлены на рис. 3. Среди них:

- ЛИПП — 45 (100 %) больных;
- ВПХ — 17,2 %;
- гепатит — 21,2 %:
 - хронический — 5 %;
 - вирусный — 9,1 %;
 - токсический — 7,1 %;
- холангит — 15,2 %.

Таблица 3. Частота использования противоопухолевых препаратов

Table 3. Frequency of anticancer drugs usage

Препарат Drug	Частота использования, % Frequency of use, %
Доксорубин Doxorubicin	40,4
Циклофосфамид Cyclophosphamide	38,3
Винкристин Vincristine	16,1
Этопозид Etoposide	13,1
Метотрексат Methotrexate	13,1
Цисплатин Cisplatin	11,1
Цитарабин Cytarabine	10,1
Ритуксимаб Rituximab	9
Бортезомиб Bortezomib	8
Прокарбазина гидрохлорид Procarbazine hydrochloride	5
Другие Other	1–4

Многие пациенты имели сочетанное поражение: ЛИПП и вирусный гепатит или другое.

При анализе полученных результатов выявлено, что основными показаниями для терапии Гептралом были: ЛИПП (85,9 %), ВПХ (17,2 %) и вирусный гепатит (4,0 %) (рис. 4).

Динамика лабораторных показателей при применении препарата Гептрал при ЛИПП и ВПХ представлена в табл. 4.

Исходно было выявлено повышение (по критериям CTC NCCN v. 4.0) уровней следующих показателей: общего билирубина, ЩФ — до I степени; ГГТП, АЛТ, АСТ — до II степени.

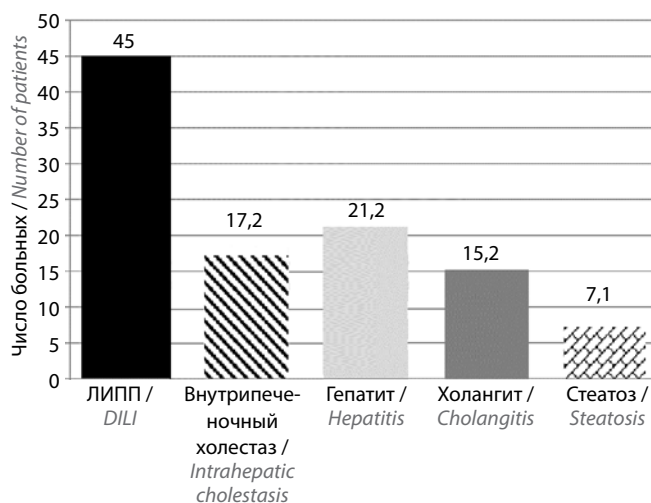


Рис. 3. Патологические процессы в печени на фоне противоопухолевой терапии ($n = 45$). ЛИПП – лекарственноиндуцированные поражения печени

Fig. 3. Pathological processes in the liver during anticancer treatment ($n = 45$). DILI – drug-induced liver injury

Снижение всех изученных лабораторных показателей относительно исходного уровня отмечено к 42-му дню наблюдения. Статистически значимые изменения были характерны для показателей общего билирубина, АЛТ и АСТ – на 14-й и 42-й дни, ГГТП – на 14-й день от начала терапии Гептралом.

Применение Гептрала при ЛИПП вследствие химиотерапии и ВПХ продемонстрировало следующие

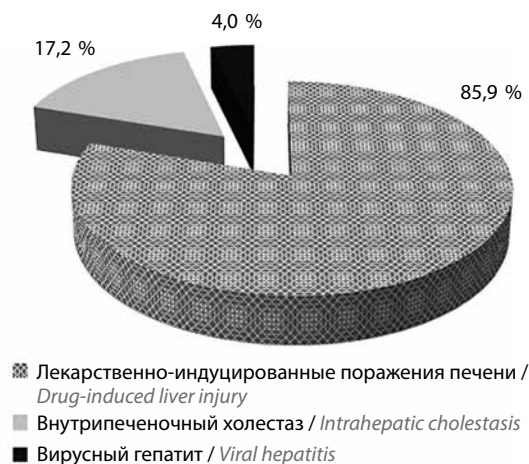


Рис. 4. Показания для назначения препарата Гептрал

Fig. 4. Indications for Heptral administration

клинические результаты. Через 6 нед от начала терапии Гептралом отмечалось улучшение клинического состояния пациентов, которое характеризовалось уменьшением или исчезновением симптомов ВПХ (желтухи, зуда, слабости) (табл. 5).

Снижение биохимических показателей, характеризующих синдром холестаза и цитолиза (положительная динамика показателей АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубина), сопровождалось улучшением самочувствия пациентов. При оценке депрессивного состояния и астенического синдрома отмечено, что важным

Таблица 4. Динамика лабораторных показателей при применении препарата Гептрал

Table 4. Dynamics of laboratory parameters during therapy with Heptral

Показатель Parameter	Норма Norm	Среднее значение Mean		
		исходно initially	на 14-й день on 14 th day	на 42-й день on 42 nd day
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	3,4–17,7	18,3	10,6 ($p = 0,0001$)	10,9 ($p = 0,0006$)
Конъюгированный билирубин, мкмоль/л Conjugated bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	0–7,9	9,7	4,5 ($p = 0,1435$)	3,6 ($p = 0,1892$)
Щелочная фосфатаза, Ед/л Alkaline phosphatase, U/L	30–120	178,7	159,4 ($p = 0,0725$)	125,0 ($p = 0,0614$)
γ -глутамилтранспептидаза, Ед/л γ -glutamyl transpeptidase, U/L	У мужчин <55 У женщин <38 Male <55 Female <38	129,5	98,9 ($p = 0,0094$)	72,6 ($p = 0,1435$)
Аланиновая трансаминаза, Ед/л Alanine transaminase, U/L	У мужчин <34 У женщин <45 Male <34 Female <45	137,3	68,5 ($p < 0,0001$)	55,2 ($p < 0,0001$)
Аспарагиновая трансаминаза, Ед/л Aspartic transaminase, U/L	У мужчин <37 У женщин <31 Male <37 Female <31	103,3	49,7 ($p < 0,0001$)	41,0 ($p < 0,0001$)

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые изменения.

Note. Statistically significant changes are highlighted in bold.

Таблица 5. Изменение симптомов внутрипеченочного холестаза на фоне терапии Гептралом, n (%)
Table 5. Change in intrahepatic cholestasis symptoms during therapy with Heptral, n (%)

Симптом Symptom	Исходно (n = 45) Initially (n = 45)	На 14-й день (n = 35) On 14 th day (n = 35)	На 42-й день (n = 20) On 42 nd day (n = 20)
Желтуха Jaundice	8 (8,1)	6 (6,1)	3 (3,0)
Зуд Pruritus	24 (24,2)	7 (7,1)	6 (6,1)
Слабость Weakness	42 (42,4)	25 (25,3)	17 (17,2)

Примечание. Представлена процентная доля от числа включенных пациентов. У пациентов могло быть более одного симптома.
Note. The percentage of the included patients is presented. Patients could have had more than one symptom.

моментом является длительность терапии Гептралом: число пациентов без депрессивного настроения увеличилось на 14 и более на 42-й день после начала приема препарата. Продолжительность терапии способствовала уменьшению степени выраженности симптомов депрессии и астенического синдрома, увеличению доли пациентов без депрессивного настроения, что сопровождалось положительным эмоциональным настроением, исчезновением напряжения, апатии и заторможенности, нормализацией ритма сна или значительным уменьшением дневной сонливости, улучшением памяти (рис. 5). Такие же результаты получены большинством исследователей [16, 35].

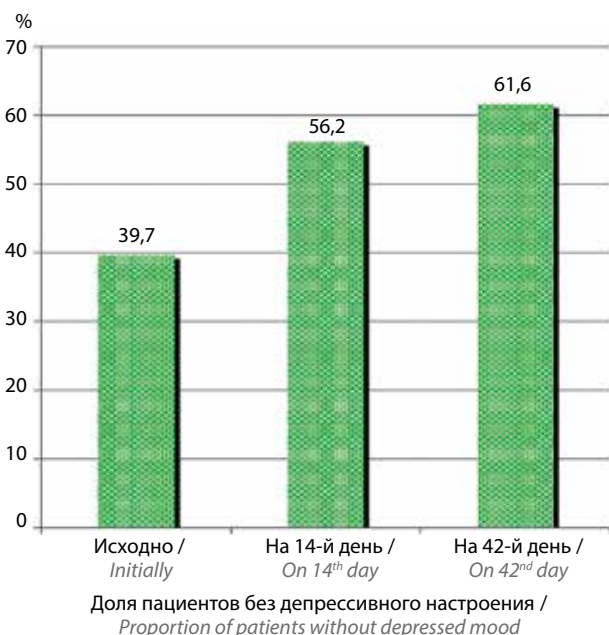


Рис. 5. Оценка депрессивного настроения на фоне приема препарата Гептрал
Fig. 5. Assessment of depressive mood during therapy with Heptral

Для установления взаимосвязи между биохимическими показателями и симптомами ВПХ на 42-й день в исследовании проведен корреляционный анализ Спирмена (табл. 6).

Таблица 6. Корреляционный анализ между биохимическими показателями на 42-й день
Table 6. Correlation analysis between biochemical parameters on the 42nd day

Показатель Parameter		Корреляционный анализ Спирмена на 42-й день Spearman's correlation analysis on the 42 nd day
Общий билирубин Total bilirubin	Конъюгированный билирубин Conjugated bilirubin	0,82 ($p < 0,0001$)
	ГГТП GGTP	0,59 ($p = 0,0121$)
ГГТП GGTP	АЛТ ALT	0,78 ($p = 0,0002$)
	АСТ AST	0,81 ($p < 0,0001$)
АЛТ ALT	АСТ AST	0,76 ($p < 0,0001$)

Примечание. ГГТП – γ -глутамилтранспептидаза; АЛТ – аланиновая трансаминаза; АСТ – аспарагиновая трансаминаза.
Note. GGTP – γ -glutamyl transpeptidase; ALT – alanine transaminase; AST – aspartic transaminase.

К 14-му и 42-му дням по сравнению с исходными лабораторными показателями отмечена положительная корреляционная зависимость между уровнями общего и конъюгированного билирубина, ГГТП и АЛТ, ГГТП и АСТ, АЛТ и АСТ (рис. 6).

На 42-й день положительная корреляционная зависимость выявлена между показателями общего билирубина и ГГТП, конъюгированного билирубина и ГГТП, ЩФ и ГГТП.

Оценена взаимосвязь между клиническими проявлениями ВПХ. Анализ показал статистически значимую ($p < 0,05$) корреляционную зависимость между:

- желтухой и зудом исходно и на 14-й день;
- желтухой и депрессивным настроением исходно;
- желтухой и слабостью исходно и на 14-й день;
- зудом и депрессивным настроением исходно и на 42-й день;
- слабостью и депрессивным настроением исходно, на 14-й и 42-й дни.

Были проанализированы лабораторные показатели и симптомы ВПХ, депрессивного состояния (табл. 7).

Выявлены следующие закономерности:

- снижение уровня конъюгированного билирубина связано с уменьшением депрессивного настроения;
- снижение уровней общего билирубина, АЛТ, АСТ связано с уменьшением желтухи;

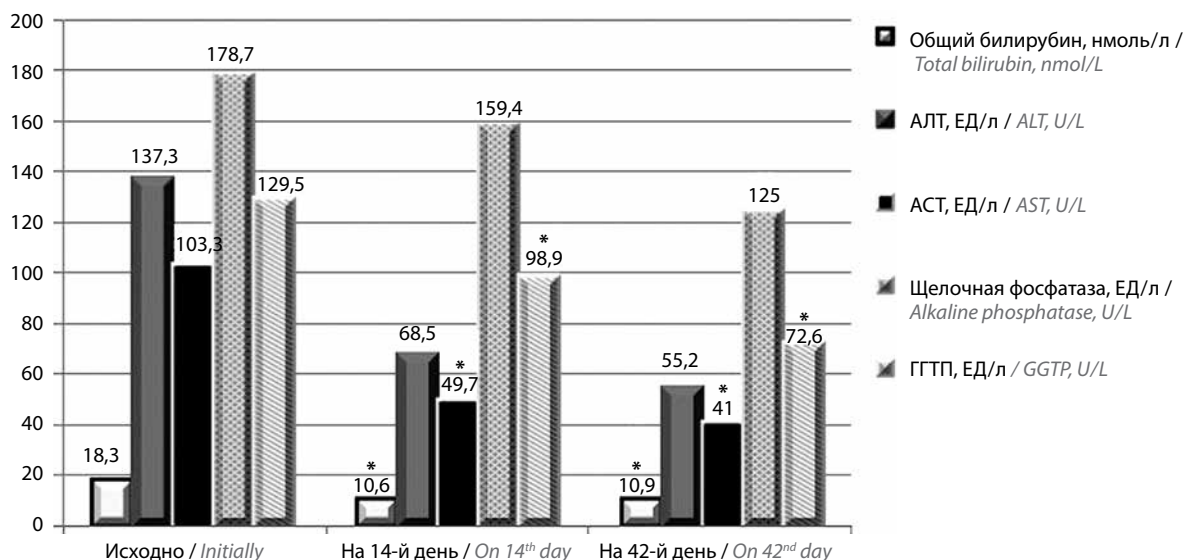


Рис. 6. Корреляционная зависимость между лабораторными показателями на 14-й и 42-й дни. АЛТ — аланиновая трансаминаза; АСТ — аспарагиновая трансаминаза; ГГТП — γ -глутамилтранспептидаза. * $p < 0,01$

Fig. 6. Correlation between laboratory parameters on 14th and 42nd days. ALT — alanine transaminase; AST — aspartic transaminase; GGTP — γ -glutamyl transpeptidase. * $p < 0.01$

- снижение уровня АЛТ связано с уменьшением таких симптомов, как слабость и депрессивное настроение.

У 20 больных с печеночно-клеточной недостаточностью изучены и проанализированы биохимические показатели, связанные с метаболизмом клетки, — процессы ПОЛ, содержание оксида азота (NO_x), нарушение детоксикационной способности печени по содержанию глутатиона и активности глутатион-S-трансферазы. Биохимические методы исследования метаболизма клетки представлены в табл. 8. Все измерения выполняли на автоматическом анализаторе Multiskan Spectrum (ThermoLabsystems). В работе использовали реактивы фирмы Sigma. Проводили мониторинг уровней трансаминаз, ГГТП, ЩФ, билирубина в сыворотке крови.

Все исследования проводили также в контрольной группе, которую составили 60 практически здоровых лиц. Их показатели приняты за норму. Оценивали:

- функциональные нарушения печени до лечения препаратом Гептрал;
- период восстановления функциональной способности печени.

Статистический анализ результатов исследования, связанных с метаболизмом клетки, выполняли с помощью программы Statistica 6 непараметрическим методом с использованием в зависимых группах критерия Вилкоксона, в независимых группах — U-критерия Манна–Уитни.

Обсуждение

Структурно-функциональные поражения печени являются распространенным и тяжелым осложнением противоопухолевой терапии [36–38]. Данное обстоятельство служит серьезным препятствием к достижению

Таблица 7. Взаимосвязь между лабораторными показателями, симптомами внутрипеченочного холестаза и депрессивным состоянием

Table 7. Correlation between laboratory parameters, symptoms of intra-hepatic cholestasis and depression

Показатель Parameter	Симптом Symptom	p	
		на 14-й день on 14 th day	на 42-й день on 42 nd day
Дисперсионный анализ (ANOVA) Analysis of variance (ANOVA)			
Общий билирубин Total bilirubin	Желтуха Jaundice	0,0041	
АЛТ ALT			0,0023
АСТ AST		0,0359	0,0003
Конъюгированный билирубин Conjugated bilirubin	Депрессивное настроение Depressed mood	0,0081	
АЛТ ALT	Слабость Weakness	0,0093	
Корреляционный анализ Спирмена Spearman's correlation analysis			
АЛТ ALT	Депрессивное настроение Depressed mood	0,0135	

Примечание. АЛТ — аланиновая трансаминаза; АСТ — аспарагиновая трансаминаза.

Note. ALT — alanine transaminase; AST — aspartic transaminase.

Таблица 8. Методы определения показателей метаболизма клетки
Table 8. Methods for cell metabolism analysis

Показатель Parameter	Материал для исследования, единицы измерения Source, units	Метод определения Method
МДА MDA	Плазма крови, мкмоль/мл Blood plasma, $\mu\text{mol/mL}$	Метод основан на образовании окрашенного триметинового комплекса в результате реакции МДА с тиобарбитуровой кислотой [39] The method is based on colored trimethine complex formation as a result of MDA with thiobarbituric acid reaction [39]
Оксид азота (NO_x) Nitric oxide (NO_x)	Плазма крови, мкмоль/л Blood plasma, $\mu\text{mol/L}$	Метод основан на восстановлении нитрата до нитрита и измерении суммарного содержания метаболитов NO с помощью реактива Грисса [40] The method is based on the reduction of nitrate to nitrite and measurement of total NO metabolites content using the Griss reagent [40]
СОД SOD	Плазма крови, нг/мл Blood plasma, ng/mL	Иммуноферментный метод основан на фотометрии ферментного комплекса, образованного при связывании молекул СОД с пероксидным конъюгатом моноклональных антител [41] The immunoassay method is based on the photometry of enzyme complex formed by binding of SOD molecules to the peroxide conjugate of monoclonal antibodies [41]
Глутатион Glutathione	Эритроциты, мкмоль/мл эр. Erythrocytes, $\mu\text{mol/mL er.}$	Метод основан на реакции глутатиона с 5,5-дитио-бис(2-нитробензойной кислотой) в присутствии глутатионредуктазы и NADP [42] The method is based on the reaction of glutathione with 5,5-dithio-bis(2-nitrobenzoic acid) in the presence of glutathione reductase and NADP [42]
Глутатион-трансфераза Glutathione transferase	Эритроциты, мкмоль/мл эр/мин Erythrocytes, $\mu\text{mol/mL er./min}$	Метод основан на определении скорости образования конъюгатов глутатиона с 1-хлоро-2,4-динитробензолом в присутствии восстановленного глутатиона [43] The method is based on analyzing the formation rate of glutathione conjugates with 1-chloro-2,4-dinitrobenzene in the presence of reduced glutathione [43]

Примечание. МДА — малоновый диальдегид; СОД — супероксиддисмутаза.
Note. MDA — malondialdehyde; SOD — superoxide dismutase.

должного лечебного эффекта, поскольку определяет необходимость увеличения интервалов между курсами химиотерапии и снижения дозировки препаратов, вплоть до их полной отмены. В связи с этим изучение механизмов медикаментозных поражений печени и разработка на этой основе подходов к предупреждению и/или ограничению таких поражений являются одной из актуальных задач, имеющих отчетливое прикладное значение [44–47].

В настоящее время с появлением новых высокоэффективных противоопухолевых препаратов, изменений режимов лекарственной противоопухолевой терапии актуальность проблемы гепатотоксичности существенно возросла, так как тяжелые расстройства гепатобилиарной системы являются лимитирующим фактором в терапии злокачественных новообразований. Спектр клинических проявлений лекарственных поражений печени также достаточно широк: от бессимптомных кратковременных изменений биохимических тестов до длительной желтухи или даже тяжелой печеночной недостаточности [44].

Морфологическая картина гепатотоксичности при противоопухолевой терапии также достаточно вариабельна и проявляется обычно гепатоклеточными и холестатическими нарушениями [48]. Механизм гепатотоксичности противоопухолевых препаратов связывают с их прямым ингибирующим влиянием на

мультиферментную систему цитохром Р450-зависимых монооксигеназ и проявлением прооксидантной активности их метаболитов [45, 49–51]. Происходит активация ПОЛ. При этом избыточные свободные радикалы, воздействуя на мембраны всех клеток, вызывают в них структурные и биохимические изменения, приводящие к метаболическим нарушениям и функциональной несостоятельности органа [52, 53]. Следствием возникающих нарушений является развитие печеночной недостаточности со снижением детоксицирующей функции печени, способствующим длительному сохранению в крови высоких концентраций цитостатиков и их активных метаболитов, формируется «порочный круг» органических повреждений [7, 54]. Это способствует развитию токсических симптомов, которые ухудшают результаты лечения и снижают качество жизни больного.

Патогенетические механизмы повреждения печени многообразны, и все они характеризуются клеточным повреждением, сопровождающимся воспалительной реакцией, цитолизом и развитием фиброза. Анализ биохимических показателей позволяет уточнить уровень и ведущий механизм развития нарушений функции печени. В клинической практике именно измененные лабораторные показатели часто являются отправным пунктом для проведения дифференциальной диагностики и определения формы патологии

печени. На основании лабораторных показателей можно судить о тяжести патологического процесса в печени, прогнозировать течение заболевания, а также оценить эффективность проводимой терапии. Поскольку под воздействием лекарств чаще всего поражаются внутриклеточные органеллы, в первую очередь митохондрии, определенную помощь в диагностике может оказать оценка уровней таких ферментов, как АЛТ, АСТ, ГГТП и лактатдегидрогеназа. Клинико-морфологические сопоставления позволяют констатировать диспропорционально выраженные патологические изменения по сравнению с удовлетворительным общим состоянием пациента и умеренными сдвигами стандартных печеночных тестов. В большинстве случаев повреждения печеночной паренхимы доказательной базы в отношении эффективности применения различных групп лекарственных средств, претендующих на роль «спасителя гепатоцита», на сегодняшний день нет. В связи с этим логичным представлялось применение препарата Гептрал (S-адметионин) с хорошо изученным метаболизмом, регенерирующего антиоксидантную систему глутатиона и восстанавливающего структуру клеточных мембран [55].

При анализе полученных нами результатов у всех больных на фоне печеночной недостаточности обнаружены нарушения метаболических процессов (табл. 9). Период клинически значимых функциональных нарушений печени, характеризующихся синдромом холестаза и цитолиза (увеличением значений показателей АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубина и протромбинового времени), сопровождался пероксидным стрессом

и нарастанием признаков синдрома эндогенной интоксикации.

Исследования ферментативной системы антиоксидантной защиты показали повышение содержания супероксиддисмутазы (СОД) в 3 раза ($p < 0,01$) по сравнению с нормальными значениями. Изменения, связанные с процессами пероксидации, сопровождались накоплением токсических продуктов. В частности, исследование содержания малонового диальдегида (МДА) свидетельствует, что у большинства больных (75 %) уровень этого метаболита в 1,5–1,8 раза выше, чем в норме ($p < 0,01$). Имеются многочисленные публикации, указывающие на повышение содержания МДА как промежуточного продукта свободнорадикального окисления при интенсификации окислительного стресса, что способствует развитию эндогенной интоксикации организма. Выявленные корреляции повышения содержания МДА со степенью интоксикации организма позволили ученым предложить термин «индекс присутствия реактивных разновидностей кислорода», а МДА назвать маркером липидной пероксидации и повреждения тканей [29].

При исследовании содержания NO оказалось, что в сыворотке крови большинства обследованных больных (68,1 %) при лекарственной гепатотоксичности его уровень достоверно повышен. Установлено, что NO, продуцируемый NO-синтазой (NOS), функционирует в биосистемах как высокоэффективный регулятор метаболизма. При ряде физиологических и патофизиологических воздействий, влияющих на печень, в гепатоцитах экспрессируется ген индуцибельной NOS. Индуцированный в печени синтез NO существенным образом влияет на функции гепатоцитов. Кроме этого, NO_x играет важную роль в регуляции патофизиологических механизмов развития эндотоксикоза, инициируя образование активированных кислородных метаболитов при окислительном стрессе [56]. Это сопровождается накоплением токсических продуктов пероксидации и повышением уровня МДА в организме. Вместе с тем при сравнительном анализе изучаемых показателей выяснилось, что одновременно с высоким уровнем NO в сыворотке крови больных повышено содержание СОД. Это указывает на существенные расстройства регуляторных процессов свободнорадикального окисления. Данные изменения отражаются на состоянии детоксикационной системы организма онкологического больного.

Исследования показателей системы глутатиона для оценки степени эндотоксикоза вызывают особый интерес. Участвуя в обезвреживании перекисей и гидроксильных радикалов, глутатион оказывает непосредственное влияние на развитие окислительного стресса, выступая эффективной ловушкой свободных радикалов [29], играя существенную роль в детоксикационных процессах. Кроме этого, имеются сведения о важной роли глутатиона при взаимодействии с глутатион-S-трансферазой в детоксикации ксенобиотиков

Таблица 9. Показатели детоксикационной системы у больных до и после применения препарата Гептрал

Table 9. Parameters of detoxification system in patients before and after Heptral therapy

Показатель Parameter	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
NO, мкмоль/л NO, $\mu\text{mol/L}$	$34,6 \pm 1,4$	$26,5 \pm 2,5^*$
СОД, нг/мл SOD, ng/mL	$145,0 \pm 4,2$	$57,2 \pm 7,4^*$
МДА, мкмоль/мл MDA, $\mu\text{mol/mL}$	$5,1 \pm 0,4$	$4,6 \pm 0,7^*$
Глутатион, мкмоль/мл эр. Glutathione, $\mu\text{mol/mL er.}$	$1,2 \pm 0,06$	$1,5 \pm 0,07^*$
Глутатион-S-трансфераза, мкмоль/мл эр/мин Glutathione-S-transferase, $\mu\text{mol/mL er./min}$	$0,5 \pm 0,03$	$0,8 \pm 0,02^*$

* $p < 0,01$ по сравнению с показателями до лечения.

Примечание. МДА — малоновый диальдегид; СОД — супероксиддисмутаза.

* $p < 0.01$ compared to the values before treatment.

Note. MDA — malondialdehyde; SOD — superoxide dismutase.

[14]. В эритроцитах обследованных онкологических больных при развитии лекарственной гепатотоксичности уровень глутатиона был на 30 % ниже нормы, а активность глутатион-S-трансферазы была снижена в среднем на 20 %.

Полученные результаты свидетельствуют о несомненном участии ПОЛ — антиоксидантной системы и системы глутатиона в реализации компенсаторных возможностей организма при развитии лекарственной гепатотоксичности. Расстройства регуляции окислительно-восстановительных процессов закономерно ведут к повреждению гепатоцитов продуктами ПОЛ, нарушению их функции и гибели. В связи с этим логичным представляется применение препарата, регенерирующего антиоксидантную систему глутатиона и восстанавливающего структуру клеточных мембран.

Применение адеметионина при лекарственной гепатотоксичности продемонстрировало значимые результаты. Показатели NO и СОД у большинства пациентов значительно снижались и практически соответствовали норме. Также наблюдалась нормализация показателей системы глутатиона (см. табл. 9). Одним из механизмов защитного действия Гептрала является повышение синтеза глутатиона. Существует мнение, что адеметионин подавляет спиртовое и липидное окисление главным образом посредством хелатообразования Fe^{2+} и подавления самоокисления Fe^{2+} . Возможно, в этом и состоит важный механизм, посредством которого адеметионин оказывает защитное воздействие на клетку и снижает окислительный стресс в биологических системах.

Проведенный анализ показал, что улучшение лабораторных показателей сопровождается исчезновением клинических симптомов ЛИПП и ВПХ. Это подтверждено и значимыми статистическими корреляциями между ними. Полученные данные указывают на эффективность применения адеметионина для восстановления функциональных свойств гепатоцитов. Среди биохимических показателей наиболее выраженной редукции при применении адеметионина подвержены ЩФ и ГГТП — маркеры синдрома холестаза. Кроме этого, существенно снижались концентрация сывороточного билирубина и активность (хотя и в меньшей степени) АЛТ и АСТ. Положительное влияние на клинические и биохимические показатели адеметионин оказывал также при состояниях, характеризующихся развитием острого ВПХ, таких как холестатические варианты вирусного и лекарственного гепатитов. Клинический и биохимический эффекты, как правило, сохранялись на протяжении нескольких месяцев после завершения курса терапии.

Установленным показанием для назначения Гептрала является наличие симптомов депрессии [57]. Он обладает стабилизирующим действием на нейротрансмиттеры. Антидепрессантное действие проявляется постепенно, начиная с конца 1-й недели лечения, и становится стабильным через 2 нед приема препарата. В нашем

исследовании было отмечено увеличение числа пациентов без депрессивного настроения за 6-недельный период лечения. Многофункциональность Гептрала делает значимым его применение в клинической практике.

Заключение

Развитие ЛИПП в период противоопухолевой терапии выступает серьезным нежелательным явлением, отрицательно влияющим на эффективность проводимого лечения и качество жизни пациента. Низкая предсказуемость большинства гепатотоксических реакций на лекарственные средства существенно осложняет возможность их предотвращения. Безусловно, при назначении того или иного препарата врач должен быть осведомлен о вероятности развития нежелательных явлений, что повышает эффективность их контроля. К сожалению, не всегда лекарство, оказывающее неблагоприятное влияние на печень, возможно отменить или заменить другим, более безопасным. Рациональным выходом из сложившейся ситуации может быть назначение препаратов с гепатопротективными свойствами, предшествующее или сопровождающее применение потенциально гепатотоксических средств.

Рациональные подходы к коррекции нарушений метаболических процессов в печени — реальный путь к повышению эффективности лечения и улучшению качества жизни больных с опухолями системы крови. Поскольку в настоящее время одной из основных составляющих реформы российского здравоохранения являются реорганизация системы лекарственного обеспечения и оптимизация диагностики, необходимо отметить важную экономическую составляющую поддерживающей терапии. Полученные результаты послужили основой для разработки программ поддерживающей терапии в целях предупреждения и уменьшения печеночной токсичности при лечении таких пациентов. Был разработан алгоритм профилактики и лечения функциональных нарушений печени [57].

Схема применения адеметионина (Гептрала) предусматривает двухэтапный курс лечения. На первом этапе препарат вводят внутривенно капельно или струйно медленно в дозе 800 мг/сут однократно в течение 2–3 нед, возможен внутримышечный путь введения. Затем больного переводят на пероральный прием Гептрала по 800 мг дважды в день в течение 2–4 нед и более. Следует отметить, что назначение адеметионина патогенетически обоснованно при затяжном течении лекарственного гепатита даже в отсутствие клинко-биохимического синдрома холестаза. В целях повышения биодоступности рекомендуется принимать препарат между приемами пищи. Максимальный курс лечения не ограничен. Больным с хронической печеночной недостаточностью в период клинко-гематологической ремиссии необходимо принимать курсовые дозы Гептрала (400–800 мг/сут, продолжительность курса — 30 дней, при необходимости возможно продление или повторение курса).

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

- Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):85–115. [Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L. et al. Drug-induced liver injuries (clinical guidelines for physicians). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology 2019;29(1):85–115. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131.
- Azad A., Chang P., Deepika D. et al. Real world experience of drug induced liver injury in patients undergoing chemotherapy. *J Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;2(3):18. DOI: 10.21767/2575-7733.1000047.
- Groeneweg M., Quero J.C., De Bruijn I. и др. Хроническая печеночная недостаточность. Влияние субклинической печеночной энцефалопатии на качество жизни. МБГ 2000;(3). [Groeneweg M., Quero J.C., De Bruijn I. et al. Chronic liver failure. Impact of subclinical hepatic encephalopathy on quality of life. *MBG* 2000;(3). (In Russ.)].
- Andrade R.J., Aithal G.P., Björnsson E.S. et al. EASL Clinical Practice Guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019;70(6):1222–61. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
- Ricart A.D. Drug-induced liver injury in oncology. *Ann Oncol* 2017;28(8):2013–20. DOI: 10.1093/annonc/mdx158.
- Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Нлынова О.В. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2020;174(2):29–54. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Nlynova O.V. et al. Medicinal liver damage in adults. *Ekspierimenta'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* = Experimental and Clinical Gastroenterology 2020;174(2):29–54. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54.
- Lindros K.D. Zonation of cytochrome P-450 expression. Drug metabolism and toxicity in liver. *Gen Pharmacol* 1997;28(2):191–6. DOI: 10.1016/s0306-3623(96)00183-8.
- Горожанская Э.Г., Ларионова В.Б., Зубрихина Г.Н. и др. Роль глутатионзависимых пероксидаз в регуляции утилизации липопероксидов в злокачественных опухолях. Биохимия 2001;66(2):273–8. [Gorozhanskaya E.G., Larionova V.B., Zubrikhina G.N. et al. The role of glutathione-dependent peroxidases in the regulation of lipoperoxide utilization in malignant tumors. *Biokhimiya* = Biochemistry 2001;66(2):273–8 (In Russ.)].
- Wang L., Gloves J., Hepburn M., Bowen D. Glutathione-S-transferase enzyme expression in hematopoietic cell lines implies a differential protective role for TI, and AI isoenzymes in erythroid and for MI in lymphoid lineages. *Haematologica* 2000;85(6):573–9.
- Франциянц Е.М., Сидоренко Ю.С., Розенко Л.Я. Перекисное окисление липидов в патогенезе опухолевой болезни. Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского университета, 1995. 176 с. [Frantsiyants E.M., Sidorenko Yu.S., Rozenko L.Ya. Lipid peroxidation in the pathogenesis of tumor disease. *Rostov-on-Don: Rostov University Publishing House*, 1995. 176 p. (In Russ.)].
- Патофизиология фиброгенеза и стратегия антифиброзной терапии при хронических заболеваниях печени. Доступно по: <http://www.gastroportal.ru> (дата обращения 17.02.2016). [Fibrogenesis pathophysiology and antifibrotic therapy in chronic liver diseases. Available at: <http://www.gastroportal.ru> (access date 17.02.2016). (In Russ.)].
- Malhi H., Gores G.J. Cellular and molecular mechanisms of liver injury. *Gastroenterology* 2008;134(6):1641–54. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.002.
- Gitlin N. Subclinical portal-systemic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 1988;83(1):8–11.
- Glutathione metabolism and physiological functions. Ed.: J. Vina. Boston, 1990. 378 p.
- Kazis L.E. Health outcome assessments in medicine: history, applications and new directions. *Adv Intern Med* 1991;36:109–30.
- Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А. Адметионин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор. Терапевтический архив 2019;91(2):8–142. [Raikhelson K.L., Kondrashina E.A. Ademetionine in the treatment of fatigue in liver diseases: a systematic review. *Terapevticheskiy arhiv* = Therapeutic Archive 2019;91(2):8–142. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000130.
- Никитин И.Г., Сторожаков Г.И., Бугеров А.О. Лекарственные поражения печени. В кн.: Болезни печени и желчевыводящих путей. Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: М-Вести, 2005. С. 217–223. [Nikitin I.G., Storozhakov G.I., Bueverov A.O. Drug-induced liver injury. In: *Diseases of the liver and biliary tract*. Ed.: V.T. Ivashkin. Moscow: M-Vesti, 2005. Pp. 217–223. (In Russ.)].
- Cassaval R.J., Lancaster D.J. Hypersensitivity syndrome associated with azithromycin. *Am J Med* 2001;110(4):330–1. DOI: 10.1016/s0002-9343(00)00724-5.
- Lee W. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003;349(5):474–85. DOI: 10.1056/NEJMra021844.
- Anstee Q.M., Wright M., Goldin R., Thursz M.R. Parenchymal extinction: coagulation and hepatic fibrogenesis. *Clin Liver Dis* 2009;13(1):117–26. DOI: 10.1016/j.cld.2008.09.013.
- Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Королева И.А. Проблемы гепатотоксичности при проведении химиотерапии онкологических заболеваний и методы ее коррекции. Фарматека 2010;(17):82–90. [Kazyulin A.N., Velsher L.Z., Koroleva I.A. Hepatotoxicity problems during chemotherapy of oncological diseases and methods of its correction. *Farmateka* 2010;(17):82–90. (In Russ.)].
- Desmet V., Gerber M., Hoofnagle J.H. и др. Классификация хронического гепатита: диагностика, определение степени тяжести и стадии течения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 1995;5(2):38. [Desmet V., Gerber M., Hoofnagle J.H. et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, determination of the severity and stage of the course. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology 1995;5(2):38. (In Russ.)].
- Anstee Q.M., Daly A.K., Day C.P. Genetics of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2011;31(2):128–46. DOI: 10.1055/s-0031-1276643.
- Plauth M., Cabre E., Riggio O. et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr* 2006;25(2):285–94. DOI: 10.1016/j.clnu.2006.01.018.
- Lieber C.S. S-adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. *Am J Clin Nutr* 2002;76(5):1183S–7S. DOI: 10.1093/ajcn/76/5/1183S.
- Vincenzi B., Russo A., Terenzi A. et al. The use of SAME in chemotherapy-induced liver injury. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;130:70–7. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.06.019.
- Lu S.C. S-adenosylmethionine. *Int J Biochem Cell Biol* 2000;32(4):391–5. DOI: 10.1016/s1357-2725(99)00139-9.
- Kuntz E., Kuntz H. D. *Hepatology. Principles and practice*. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin, 2006. Pp. 542–562.
- Hultqvist M., Hegbrant J., Nilsson-Thorell C. et al. Plasma concentrations of vitamin C, vitamin E and/or malondialdehyde are markers of oxygen free radical production during hemodialysis. *Clin Nephrol* 1997;47(1):37–46.
- Martinez-Chantar M.L., Garsia-Trevijano E.R., Latasa M.U. et al. Importance of a deficiency in S-adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis

- of the liver injury. *Am J Clin Nutr* 2002;76(5):1177S–82S.
DOI: 10.1093/ajcn/76/5.1177S.
31. Song Z., Barve S., Chen T. et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) modulates endotoxin stimulated interleukin-10 production in monocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284(6):G949–55.
DOI: 10.1152/ajpgi.00426.2002.
 32. Friedel H.A., Goa K.L., Benfield P. S-adenosyl-L-methionine. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in liver dysfunction and affective disorders in relation to its physiological role in cell metabolism. *Drugs* 1989;38(3):389–416.
DOI: 10.2165/00003495-198938030-00004.
 33. Vendemiale G., Altomare E., Trizio T. et al. Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1989;24(4):407–15.
DOI: 10.3109/00365528909093067.
 34. Bottiglieri T., Chary T.K., Laundry M. et al. Transmethylation in depression. *Ala J Med Sci* 1988;25(3):296–301.
 35. Santini D., Vincenzi B., Massacesi C. et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. *Anticancer Res* 2003;23(6D):5173–9.
 36. Грек О.Р., Мишенина С.В., Пупышев А.Б. Протективное действие энтеросгеля на лизосомы печени крыс при введении комплекса цитостатических препаратов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2002;134(10):413–7. [Grek O.R., Mishenina S.V., Pupyshov A.B. Protective effect of enterogel on rat liver lysosomes after administration of a cytostatic drugs complex. *Bulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny* = *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2002;134(10):413–7. (In Russ.)].
 37. Молодых О.П., Лушников Е.Л., Клиникова М.Г., Непомнящих Л.М. Структурная реорганизация печени крыс при цитотоксическом действии доxorубина. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2006;141(5):579–85. [Molodykh O.P., Lushnikova E.L., Klinnikova M.G., Nepomnyashchikh L.M. Structural reorganization of rat liver after cytotoxic effect of doxorubicin. *Bulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny* = *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2006;141(5):579–85. (In Russ.)].
 38. Ramadori G., Cameron S. Effects of systemic chemotherapy on the liver. *Ann Hepatol* 2010;9(2):133–43.
 39. Uchiyama M., Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem* 1978;86(1):271–8.
DOI: 10.1016/0003-2697(78)90342-1.
 40. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитрита/нитрата (NO_x) в сыворотке крови. *Биомедицинская химия* 2004;50(1):79–85. [Golikov P.P., Nikolaeva N.Yu. Method for nitrite/nitrate (NO_x) determination in serum. *Biomeditsinskaya khimiya* = *Biomedical chemistry* 2004;50(1):79–85. (In Russ.)].
 41. Porstmann T., Wietschke R., Jahn S. et al. A rapid and sensitive enzyme immunoassay for Cu/Zn superoxide dismutase with polyclonal and monoclonal antibodies. *Clin Chim Acta* 1988;171(1):1–10.
DOI: 10.1016/0009-8981(88)90285-9.
 42. Tietze F. Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione; applications to mammalian blood and other tissues. *Anal Biochem* 1969;27(3):502–22.
DOI: 10.1016/0003-2697(69)90064-5.
 43. Habig W., Jakoby W. Assays for differentiation of glutathione S-transferases. *Methods Enzymol* 1981;77:398–405.
DOI: 10.1016/s0076-6879(81)77053-8.
 44. Куркумов И.А. Лекарственное поражение печени при лечении онкогематологических заболеваний. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2010;3(1):60–7. [Kurkumov E.A. Drug-induced liver injury during treatment of hematological malignancies. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika* = *Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice* 2010;3(1):60–7. (In Russ.)].
 45. Богуш Т.А., Богуш Е.А., Дурнов Л.А., Сыркин А.Б. Снижение токсичности и повышение эффективности противоопухолевой химиотерапии путем коррекции активности монооксигеназ печени: от эксперимента – в клинику. *Вестник РАМН* 2002;(1):37–42. [Bogush T.A., Bogush E.A., Durnov L.A., Syrkin A.B. Reducing toxicity and increasing efficacy of antitumor chemotherapy by correcting liver monooxygenases activity: from experiment to clinic. *Vestnik RAMN* = *RAMS Bulletin* 2002;(1):37–42. (In Russ.)].
 46. Pessaux P. Chemotherapy's hepatotoxicity: what is the impact on surgery? *J Chir (Paris)* 2010;147(1):7–11.
DOI: 10.1016/S0021-7697(10)70002-8.
 47. Rubbia-Brandt L. Hepatic lesions induced by systemic chemotherapy for digestive cancer. *Ann Pathol* 2010;30(6):421–5.
DOI: 10.1016/j.annpat.2010.09.008.
 48. Bak M., Czerniak M., Kicinska-Krogulska M. et al. Toxic liver injuries – a current view on pathogenesis. Part I. *Med Pr* 2011;62(1):47–55.
 49. Микуляк Н.И., Кинзирская Ю.А. Экспериментальное изучение показателей перекисного окисления липидов при воздействии доxorубина и мексидола. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета* 2011;(1):101–3. [Mikulyak N.I., Kinzirskaia Yu.A. Experimental study of lipid peroxidation parameters after influence of doxorubicin and mexitol. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* = *Bulletin of the Volgograd State Medical University* 2011;(1):101–3. (In Russ.)].
 50. Непомнящих Г.И., Дюбанова Г.А., Непомнящих Д.Л. и др. Универсальные структурные маркеры гепатотоксического воздействия лекарственных препаратов. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук* 2008;(6):86–92. [Nepomnyashchikh G.I., Dyubanova G.A., Nepomnyashchikh D.L. et al. Universal structural markers of hepatotoxic effects of drugs. *Bulleten Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* = *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences* 2008;(6):86–92. (In Russ.)].
 51. Stankiewicz A., Skrzydlewska E., Makiela M. Effects of amifostine on liver oxidative stress caused by cyclophosphamide administration to rats. *Drug Metabol Drug Interact* 2002;19(2):67–82.
DOI: 10.1515/dmdi.2002.19.2.67.
 52. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс: прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006. 556 с. [Menshchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K. et al. Oxidative stress: prooxidants and antioxidants. Moscow: Slovo, 2006. 556 p. (In Russ.)].
 53. Jaeschke H. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury: present concepts. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(Suppl 1):173–9.
DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06592.x.
 54. McDonnell M.E., Braverman L.E., Patel K.P. et al. Drug – related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354(20):2191–3.
DOI: 10.1056/NEJMc060733.
 55. Mato J.M., Corrales F.J., Lu S.C., Avila M.A. S-adenosylmethionine; a control switch that regulates liver function. *FASEB J* 2002;16(1):15–26.
DOI: 10.1096/fj.01-0401rev.
 56. Зубрихина Г.Н., Горожанская Э.Г., Добровольская М.М., Матвеева И.И. Оксид азота и супероксиддисмутаза при интенсивной химиотерапии онкологических больных. *Вестник интенсивной терапии* 2007;(2):14–8. [Zubrikhina G.N., Gorozhanskaya E.G., Dobrovolskaya M.M., Matveeva I.I. Nitric oxide and superoxide dismutase in intensive chemotherapy of cancer patients. *Vestnik intensivnoy terapii* = *Bulletin of Intensive care* 2007;(2):14–18. (In Russ.)].
 57. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RASSC). Под ред. М.И. Давыдова. 2-е издание, переработанное и дополненное. М.: АБВ-пресс, 2018. 224 с. [Clinical guidelines for supportive care in oncology. Russian Society of Supportive Care in Oncology (RASSC). Ed.: M.I. Davydov. 2nd edn., revised. Moscow: ABV-press, 2018. 224 p. (In Russ.)].

Вклад авторов

В.Б. Ларионова: разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи, окончательное одобрение статьи;

А.В. Снеговой: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных литературы и их интерпретация, редактирование статьи.

Authors' contributions

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

A.V. Snegovoy: concept and design development, collection of literature data and their interpretation, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Б. Ларионова / V.B. Larionova: <https://orcid.org/0000-0002-4614-606X>

А.В. Снеговой / A.V. Snegovoy: <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>

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.

Патогенетические особенности развития анемии хронических заболеваний у больных со злокачественными новообразованиями и ревматической патологией

В.Т. Сахин¹, М.А. Григорьев², Е.В. Крюков³, С.П. Казаков³, А.В. Сотников⁴,
А.В. Гордиенко⁴, О.А. Рукавицын³

¹ФГКУ «1586 Военный клинический госпиталь» Минобороны России;
Россия, 142110 Московская обл., Подольск, ул. Маштакова, 4;

²ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, 194291 Санкт-Петербург,
проспект Луначарского, 45, корп. 2, литер А;

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

⁴ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России;
Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. академика Лебедева, 6

Контакты: Валерий Тимофеевич Сахин SahinVT@yandex.ru

Цель исследования — изучить значение цитокинов, гепцидина, растворимого рецептора трансферрина, показателей обмена железа в развитии анемии хронических заболеваний у пациентов со злокачественными новообразованиями и ревматической патологией, выделить ведущие факторы развития анемии для каждой из исследуемых групп, предложить рабочую классификацию анемии хронических заболеваний.

Материалы и методы. Обследованы 63 пациента со II–IV стадией злокачественных новообразований. В исследуемую группу включили 41 пациента с анемией (34 мужчины и 7 женщин; средний возраст $67,1 \pm 9,9$ года), в контрольную — 22 пациента без анемии (17 мужчин и 5 женщин; средний возраст $60,2 \pm 14,9$ года). Также проанализированы показатели 63 пациентов с ревматической патологией. В исследуемую группу включили 41 пациента с анемией (17 мужчин и 24 женщины; средний возраст $53,4 \pm 4$ года), в контрольную — 22 пациента без анемии (9 мужчин и 13 женщин; средний возраст $49,3 \pm 1,7$ года).

Определяли число эритроцитов, концентрации гемоглобина, гематокрита, средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците, среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците, общую железосвязывающую способность (ОЖСС), уровни сывороточного железа, ферритина, трансферрина, С-реактивного белка (СРБ), коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ), концентрации растворимого рецептора трансферрина (sTfR), гепцидина, интерлейкинов (ИЛ) 6 и 10, фактора некроза опухоли α (ФНО- α). Достоверность различий между исследуемыми выборками определяли с помощью U-критерия Манна–Уитни.

Результаты. Для пациентов с ревматической патологией и анемией в сравнении с контрольной группой выявлены повышенные концентрации ферритина, СРБ, гепцидина, sTfR и ИЛ-6 ($p < 0,05$) и не установлено различий в отношении концентраций железа, трансферрина, ОЖСС, КНТ. Для больных со злокачественными новообразованиями и анемией в сравнении с контрольной группой показаны более низкие концентрации железа, ОЖСС, КНТ и более высокие концентрации СРБ, гепцидина, sTfR, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α ($p < 0,05$) и не выявлено различий в отношении концентраций ферритина, трансферрина ($p > 0,05$).

Заключение. Показан многокомпонентный генез анемии у больных со злокачественными новообразованиями и ревматической патологией. У больных раком к развитию анемии хронических заболеваний приводят функциональный дефицит железа, активация синтеза ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , увеличение синтеза гепцидина. У больных ревматического профиля с анемией показаны более выраженный синтез гепцидина и повышение концентрации ИЛ-6. Предложен рабочий вариант классификации анемии хронических заболеваний на основании ведущего патогенетического фактора (с преимущественным дефицитом железа, нарушениями регуляторных механизмов эритропоэза, недостаточной продукцией эритропоэтина).

Ключевые слова: анемия, обмен железа, интерлейкин 6, интерлейкин 10, фактор некроза опухоли α , гепцидин, растворимый рецептор трансферрина

Для цитирования: Сахин В.Т., Григорьев М.А., Крюков Е.В. и др. Патогенетические особенности развития анемии хронических заболеваний у больных со злокачественными новообразованиями и ревматической патологией. Онкогематология 2020;15(4):82–90.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-82-90



Pathogenetic features of anemia of chronic diseases in patients with malignant neoplasms and rheumatic pathology

V.T. Sakhin¹, M.A. Grigoriev², E.V. Kryukov³, S.P. Kazakov³, A.V. Sotnikov⁴, A.V. Gordienko⁴, O.A. Rukavitsyn³

¹1586 Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia; 4 Mashtakova St., Podolsk, Moscow region 142110, Russia;

²Leningrad Regional Clinical Hospital; Lit. A, Build. 2, 45 Prospekt Lunacharskogo, Saint-Petersburg 194291, Russia;

³N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia; 3 Gospital'naya Ploshchad', Moscow 105229, Russia;
⁴S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint-Petersburg 194044, Russia

Objective: to study the importance of cytokines, hepcidin, a soluble transferrin receptor, iron metabolism in the development of anemia of chronic diseases in patients with malignant neoplasms and rheumatic pathology, to identify the leading factors in the development of anemia for each of the studied groups and to develop a working classification of anemia of chronic diseases.

Materials and methods. 63 patients with rheumatic pathology were examined. The study group included 41 (17 men/24 women, average age 53.4 ± 4 years) patients with anemia, the control group included 22 (9 men/13 women, age 49.3 ± 1.78 years) patients without anemia. The patients ($n = 63$) with stage II–IV malignant neoplasms were examined. The study group included 41 patients with anemia (34 men/7 women, age 67.1 ± 9.9 years), in the control group 22 patients without it (17 men/5 women, age 60.2 ± 14.9 years). The number of red blood cells, the hemoglobin level, hematocrit, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin, mean corpuscular hemoglobin concentration, concentrations of serum iron, total iron binding capacity (TIBC), ferritin, transferrin, C-reactive protein (CRP), transferrin saturation index (TSI), and soluble transferrin receptor (sTfR), hepcidin, interleukin (IL) – 6, – 10, tumor necrosis factor- α (TNF- α) were determined. Mann – Whitney U Test was applied to check for statistically significant differences in study samples.

Results. Compared with the control group, elevated concentrations of ferritin, CRP, hepcidin, sTfR and IL-6 ($p < 0.05$) were found for patients with rheumatic pathology and anemia and no differences were found in the concentrations of iron, TIBC, TSI, transferrin. For patients with solid malignant neoplasms and anemia, lower concentrations of iron, TIBC, TSI and higher concentrations of CRP, hepcidin, sTfR, IL-6, IL-10, TNF- α ($p < 0.05$) are shown in comparison with the control group and there were no differences in the concentrations of ferritin, transferrin ($p > 0.05$).

Conclusion. The multicomponent anemia genesis in patients with cancer and rheumatic pathology is shown. The contribution of each mechanism to the development of anemia may vary depending on the specific nosological form. In patients with cancer, functional iron deficiency, activation of IL-6, IL-10, TNF- α synthesis and an increase in hepcidin synthesis lead to the development of anemia of chronic diseases. In patients with a rheumatic profile and anemia, a more pronounced synthesis of hepcidin and an increase IL-6 concentration are indicated. A working version of the classification of anemia of chronic diseases based on the leading pathogenetic factor is proposed (with a predominant iron deficiency, with impaired regulatory mechanisms of erythropoiesis, with insufficient production of erythropoietin).

Key words: anemia, iron metabolism, interleukin-6, interleukin-10, tumor necrosis factor α , hepcidin, soluble transferrin receptor

For citation: Sakhin V.T., Grigoriev M.A., Kryukov E.V. et al. Pathogenetic features of anemia of chronic diseases in patients with malignant neoplasms and rheumatic pathology. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(4):82–90. (In Russ.).

Введение

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) занимает 2-е место в мире по распространенности после железодефицитной анемии [1, 2], а также считается самой частой анемией у госпитализированных пациентов [3]. АХЗ развивается при большом спектре заболеваний и в том числе является актуальным состоянием у больных со злокачественными новообразованиями и ревматической патологией. Частота развития анемии в обеих группах больных может превышать 60 % [4, 5]. Как при злокачественных новообразованиях, так и при ревматической патологии показана взаимосвязь между наличием анемии и ухудшением качества жизни пациентов, снижением когнитивных способностей, увеличением заболеваемости, смертности и частоты обращения за медицинской помощью [1, 6, 7].

Патогенез такой анемии обусловлен активацией воспалительной реакции и имеет сложный, мультифакторный характер. В развитии АХЗ участвуют такие механизмы, как сокращение продолжительности жизни эритроцитов, недостаточный эритропоэз в костном мозге в ответ на анемию, нарушения обмена железа [7, 8]. В ответ на аутоантигены или опухолевые антигены клетками иммунной системы высвобождается большое количество про- и противовоспалительных цитокинов, которые влияют как на обмен железа, так и на эритропоэз [9–11]. Точные механизмы влияния цитокинов

на развитие анемии требуют дальнейшего уточнения. Имеются данные об увеличении при АХЗ синтеза гепцидина, одного из основных регуляторов обмена железа, вызывающего уменьшение всасывания железа в двенадцатиперстной кишке и его выделения из депо [11, 12]. Также не до конца понятным остается значение растворимого рецептора трансферрина как в патогенезе АХЗ, так и для ее диагностики.

Необходимо отметить, что в развитии анемии в обеих группах больных могут участвовать и другие факторы, например недостаточность фолиевой кислоты и витамина B_{12} , развитие гемолитической анемии или анемии на фоне миелодиспластического синдрома, лекарственное воздействие на эритропоэз на фоне приема метотрексата, лефлуномида, сульфасалазина, а также химио- и лучевой терапии, развитие почечной недостаточности [13–15].

В связи со сложным патогенезом анемии необходимо выделить ведущих факторов ее развития. Это будет способствовать более эффективной коррекции низких концентраций гемоглобина как препаратами железа и эритропоэзстимулирующими препаратами, так и методами таргетной терапии, направленной на блокирование действия провоспалительных цитокинов и гепцидина.

Цель исследования — изучить значение про- и противовоспалительных цитокинов, гепцидина,

растворимого рецептора трансферрина, показателей обмена железа в развитии АХЗ у пациентов со злокачественными новообразованиями и ревматической патологией, выделить ведущие факторы развития анемии для каждой из исследуемых групп, предложить рабочую классификацию АХЗ.

Материалы и методы

Были обследованы 126 пациентов онкологического ($n = 63$) и ревматического ($n = 63$) профиля.

Обследованы 63 пациента со II–IV стадией злокачественных новообразований, находившихся на лечении в 1586 Военном клиническом госпитале с 2016 по 2017 г. В исследуемую группу включили 41 пациента с анемией (34 мужчин и 7 женщин; средний возраст $67,1 \pm 9,9$ года), в контрольную — 22 пациента без анемии (17 мужчин и 5 женщин; средний возраст $60,2 \pm 14,9$ года).

Распределение пациентов по нозологиям было следующим: рак желудка — 13, рак пищевода — 1, рак двенадцатиперстной кишки — 3, меланома — 1, рак толстой кишки — 12, рак прямой кишки — 10, рак молочной железы — 9, рак яичников — 3, без выявленного источника — 2, рак легкого — 7, рак поджелудочной железы — 2. У 46 из 63 пациентов рак диагностирован впервые, у 11 пациентов верифицирован рецидив онкологического заболевания после комбинированного лечения (хирургическое лечение и полихимиотерапия), у 6 — рецидив онкологического заболевания после проведенного хирургического лечения.

Исследованы данные 63 пациентов с ревматической патологией, проходивших обследование и лечение в 1586 Военном клиническом госпитале с 2017 по 2019 г. В исследуемую группу включили 41 пациента с анемией (17 мужчин и 24 женщины; средний возраст $53,4 \pm 4$ года), в контрольную — 22 пациента без анемии (9 мужчин и 13 женщин; средний возраст $49,3 \pm 1,78$ года).

Распределение пациентов по нозологическим формам было следующим: ревматоидный артрит — 29 (46 %), анкилозирующий спондилит — 14 (22 %), псориатический артрит — 9 (14 %), болезнь Шегрена — 4 (6,3 %), системный васкулит — 5 (8 %), болезнь Стилла взрослых — 2 (3,7 %).

Ревматоидный артрит диагностировали на основании критериев ACR (American College of Rheumatology)/EULAR (EUropean League Against Rheumatism criteria), 2010 г.; псориатический артрит — критериев CASPAR (CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis), 2006 г.; синдром Шегрена — критериев SICCA (Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance), 2012 г.; болезнь Стилла взрослых — критериев М. Ямагучи и соавт. (1992); системный васкулит — классификации Chapel Hill Consensus Conference, 2012 г.; аксиальный спондилоартрит — критериев ASAS (Assesment Ankylosing Spondylitis Work Group), 2009 г. У всех пациентов оценивали активность заболевания. Функциональную

недостаточность суставов определяли у больных с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом. При ревматоидном и псориатическом артрите также рассчитывали индекс активности заболевания DAS-28, при анкилозирующем спондилите — индекс активности BASDAI. Результаты оценки активности заболевания и индексов активности заболевания представлены в табл. 1.

Для диагностики анемии использовали критерии, предложенные экспертами Всемирной организации здравоохранения: у мужчин число эритроцитов $<4,0$ млн/мкл, уровень гемоглобина <130 г/л, у женщин число эритроцитов $<3,8$ млн/мкл, уровень гемоглобина <120 г/л [16].

Всем пациентам определяли в периферической крови число эритроцитов, концентрации гемоглобина и гематокрита, а также рассчитывали эритроцитарные индексы. Исследование проводили на гематологическом анализаторе Sysmex XS-500i (Япония). Референсные значения (р. зн.) для среднего объема эритроцита составляли 80–100 фл, для среднего содержания гемоглобина в эритроците — 27–31 пг, для средней концентрации гемоглобина в эритроците — 30–38 г/дл (или 300–380 г/л), для гематокрита для мужчин — 44–48 %, для женщин — 36–42 %.

Определение уровня сывороточного железа (далее — железа) (р. зн. 8–32 мкмоль/л), общей железосвязывающей способности (ОЖСС) (р. зн. 44–76 мкмоль/л), концентраций ферритина (р. зн. 20–250 мкг/л) и высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) (р. зн. 0–35 мг/л) проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus AU480 (Beckman Coulter, США) в соответствии с инструкцией производителя. Коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ) (феррозиновым методом) вычисляли по формуле: уровень железа, деленный на ОЖСС (р. зн. 20–50 %). Концентрацию трансферрина (р. зн. 2,15–3,8 г/л) определяли на автоматическом анализаторе Siemens Admia 1200 (Diamond Diagnostics, США) в соответствии с инструкцией производителя.

Исследование концентраций интерлейкина 6 (ИЛ-6) и интерлейкина 10 (ИЛ-10), фактора некроза опухоли α (ФНО- α) выполняли методом иммуноферментного анализа на полуавтоматическом анализаторе Stat Fax 2100 (Awareness Technology Inc., США). Концентрацию растворимого рецептора трансферрина (soluble transferrin receptor, sTfR) исследовали на анализаторе ACCESS (BeckmanCoulter, США), концентрацию гепцидина — на фотометре Charity (Пробанаучприбор, Россия). Все измерения выполняли согласно инструкции.

У количественных показателей рассчитывали среднее арифметическое (М) и межквартильный интервал (LQ–UQ). Достоверность различий между исследуемыми выборками определяли с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для статистической обработки результатов исследований создана база данных в программе MS

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов с ревматической патологией, $M \pm m$

Table 1. Characteristics of patients with rheumatic pathology, $M \pm m$

Характеристика Characteristic	Пациенты с анемией ($n = 41$) Patients with anemia ($n = 41$)	Пациенты без анемии ($n = 22$) Patients without anemia ($n = 22$)
Ревматоидный артрит <i>Rheumatoid arthritis</i>		
DAS-28	$4,52 \pm 0,72$	$4,2 \pm 0,2$
ФНС FJF	$2,5 \pm 0,16$	$2,6 \pm 0,2$
Активность заболевания Disease activity	$2,27 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,1$
Псориатический артрит <i>Psoriatic arthritis</i>		
DAS-28	$5,4 \pm 0,3$	$4,7 \pm 0,1$
ФНС FJF	$2,5 \pm 0,5$	$2,4 \pm 0,24$
Активность заболевания Disease activity	$2,5 \pm 0,5$	$2,6 \pm 0,24$
Болезнь Шегрена <i>Sjogren's disease</i>		
Активность заболевания Disease activity	—	$1,25 \pm 0,25$
Анкилозирующий спондилит <i>Ankylosing spondylitis</i>		
BASDAI	$6,6 \pm 0,76$	$4,92 \pm 0,73$
ФНС FJF	$2,66 \pm 0,33$	$2,25 \pm 0,25$
Активность заболевания Disease activity	$2,66 \pm 0,33$	$2,25 \pm 0,25$
Болезнь Стилла взрослых <i>Adult Still's disease</i>		
Активность заболевания Disease activity	$2,5 \pm 0,5$	—
Системный васкулит <i>Systemic vasculitis</i>		
Активность заболевания Disease activity	$2,5 \pm 0,28$	—

Примечание. DAS-28, BASDAI — индексы активности заболевания; ФНС — функциональная недостаточность суставов.
Note. DAS-28, BASDAI — disease activity indices; FJF — functional joint failure.

Excel из пакета прикладных программ MS Office 2013 с последующей статистической обработкой в программе StatSoft Statistica 10.

Результаты

Результаты сравнительного анализа показателей гемограммы у больных с анемией и без анемии

ревматического и онкологического профиля представлены в табл. 2.

При ревматической патологии и злокачественных новообразованиях характерно развитие нетяжелой анемии, преимущественно легкой и средней степени тяжести. Для пациентов с ревматической патологией и анемией характерны более низкие значения среднего объема эритроцита, среднего содержания гемоглобина в эритроците при нормальном значении средней концентрации гемоглобина в эритроците. У больных со злокачественными новообразованиями диагностировали гипохромную, нормоцитарную анемию.

Результаты сравнительного анализа показателей обмена железа, СРБ представлены в табл. 3.

Для пациентов с анемией и ревматической патологией не выявлено статистически значимых различий с контрольной группой в отношении концентраций железа, трансферрина, ОЖСС, КНТ. Концентрации ферритина, СРБ, гепцидина и sTfR у больных с анемией больше по сравнению с таковыми в контрольной группе ($p < 0,05$). Для больных с солидными злокачественными новообразованиями в группе с анемией по сравнению с контрольной группой выявлены более низкие концентрации железа, ОЖСС, КНТ и более высокие концентрации СРБ, гепцидина, sTfR ($p < 0,05$). Концентрации ферритина, трансферрина в исследуемых группах не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Результаты сравнительного анализа концентраций цитокинов представлены в табл. 4.

У пациентов с ревматической патологией и анемией по сравнению с контрольной группой выявлена более высокая концентрация ИЛ-6, тогда как в отношении концентраций ИЛ-10, ФНО- α межгрупповых различий не обнаружено.

У пациентов со злокачественными новообразованиями и анемией по сравнению с контрольной группой выявлены более высокие концентрации ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α ($p < 0,05$).

Обсуждение

Для обследованных групп пациентов с анемией характерны развитие гипохромной анемии легкой и средней степени тяжести и снижение числа эритроцитов. У больных со злокачественными новообразованиями диагностировали нормоцитарную анемию, тогда как у пациентов с ревматической патологией — микроцитарную. Таким образом, оценка эритроцитарных индексов не всегда позволяет провести дифференциальную диагностику между железодефицитной анемией и АХЗ.

Также выявлены различия в показателях обмена железа у больных с анемией онкологического и ревматического профиля. Для больных с солидными злокачественными новообразованиями характерно уменьшение концентрации железа и КНТ в сочетании с повышенной концентрацией ферритина. Эти

Таблица 2. Сравнительный анализ числа эритроцитов, концентрации гемоглобина и значений эритроцитарных индексов у пациентов ревматического и онкологического профиля с анемией и без анемии, *M (LQ–UQ)*

Table 2. Comparative analysis of erythrocytes number, hemoglobin level and erythrocyte indices in rheumatic and oncological patients with and without anemia, *M (LQ–UQ)*

Показатель Parameter	Пациенты с анемией Patients with anemia	Пациенты без анемии Patients without anemia	<i>p</i>
Пациенты с ревматическими заболеваниями <i>Patients with rheumatic diseases</i>			
Число эритроцитов, 10 ¹² /л Erythrocyte count, 10 ¹² /L	3,8 (3,6–4,1)	4,6 (4,3–4,9)	0,0001
Уровень гемоглобина, г/л Hemoglobin level, g/L	104,2 (99–114)	141,4 (133–147)	0,0001
Уровень гематокрита, % Hematocrit, %	32,5 (31,9–34,4)	43,3 (40,0–45,3)	0,0001
MCV, фл MCV, fL	83 (78,9–87,7)	92,5 (93–96)	0,007
MCH, пг MCH, pg	24,9 (23,2–27,2)	32,3 (31,6–33,0)	0,002
MCHC, г/л MCHC, g/L	301,6 (301,5–323,5)	335 (329–341)	>0,05
Пациенты с солидными злокачественными новообразованиями <i>Patients with solid malignant neoplasms</i>			
Число эритроцитов, 10 ¹² /л Erythrocyte count, 10 ¹² /L	3,6 (3,2–4,0)	4,6 (4,3–5,1)	0,0001
Уровень гемоглобина, г/л Hemoglobin level, g/L	96,5 (87–109)	135,7 (125–151,5)	0,0001
Уровень гематокрита, % Hematocrit, %	30,1 (26,9–33,8)	40 (36,5–44,5)	0,000002
MCV, фл MCV, fL	84,4 (75,7–90,7)	86,6 (81,6–91,3)	>0,05
MCH, пг MCH, pg	26,9 (24,8–29,0)	29,4 (27,2–31,6)	0,03
MCHC, г/л MCHC, g/L	318,8 (302,5–331)	338,8 (327,5–350)	0,003

Примечание. MCV – средний объем эритроцита; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците.

Note. MCV – mean corpuscular volume; MCH – mean corpuscular hemoglobin; MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration.

изменения свидетельствуют о развитии функционального дефицита железа. Повышенные концентрации СРБ и гепцидина отражают воспалительный генез анемии и согласуются с результатами ранее выполненных исследований [17].

У больных с ревматической патологией и анемией не выявлено изменений концентраций железа, трансферрина ОЖСС, КНТ по сравнению с контрольной группой. Таким образом, в развитии АХЗ у пациентов с ревматической патологией, в отличие от пациентов со злокачественными новообразованиями, не диагностировано развитие функционального дефицита железа. Высокие концентрации СРБ и гепцидина в этой группе больных также свидетельствуют о воспалительном генезе развития анемии [17].

Представляется необходимым обсудить влияние уровней гепцидина и sTfR на развитие АХЗ при изученной нами патологии. В ранее выполненных исследованиях показана ключевая роль гепцидина, циркулирующего в крови пептида, как ключевого связующего звена между воспалением и обменом железа [10, 17, 18]. Напротив, в отношении sTfR имеются данные о том, что воспаление не влияет на его концентрацию, а увеличение его содержания в крови может свидетельствовать о сопутствующем дефиците железа у больных [19]. В обеих группах больных с анемией показано увеличение концентрации гепцидина. Исходя из данных, представленных в табл. 3, необходимо отметить кратное превышение концентрации гепцидина у ревматических больных с анемией по сравнению

Таблица 3. Сравнительный анализ показателей обмена железа, С-реактивного белка у пациентов ревматического и онкологического профиля с анемией и без анемии, М (LQ–UQ)

Table 3. Comparative analysis of iron metabolism, C-reactive protein in rheumatic and oncological patients with and without anemia, M (LQ–UQ)

Показатель Parameter	Пациенты с анемией Patients with anemia	Пациенты без анемии Patients without anemia	p
Пациенты с ревматическими заболеваниями <i>Patients with rheumatic diseases</i>			
Уровень железа, мкмоль/л Iron level, μmol/L	11,7 (6,3–15,1)	13,9 (10,3–16,9)	>0,05
ОЖСС, мкмоль/л TIBC, μmol/L	53,2 (45,5–57,5)	61,2 (50,7–67,5)	>0,05
КНТ, % TSI, %	24,1 (12,8–26,2)	23,1 (16,6–27,8)	>0,05
Уровень ферритина, мкг/л Ferritin level, μg/L	292,7 (146,1–335,1)	78,5 (36–90,7)	0,0001
Уровень трансферрина, г/л Transferrin level, g/L	2,2 (1,9–2,5)	2,4 (2,0–2,7)	>0,05
Уровень С-реактивного белка, мг/л C-reactive protein level, mg/L	59,4 (10,9–100,2)	4,6 (1,2–5,8)	0,00001
Уровень гепцидина, нг/мл Hepcidin level, ng/mL	504,9 (23,5–916,5)	232 (0–858)	0,03
sTfR, нмоль/л sTfR, nmol/L	8,6 (3,9–7,1)	2,2 (1,5–3,1)	0,001
Пациенты с солидными злокачественными новообразованиями <i>Patients with solid malignant neoplasms</i>			
Уровень железа, мкмоль/л Iron level, μmol/L	5,5 (2,9–7,7)	10,9 (7,9–14,7)	0,0002
ОЖСС, мкмоль/л TIBC, μmol/L	50,2 (39–60)	64,2 (55,5–73,0)	0,02
КНТ, % TSI, %	11,4 (5,1–14,3)	17,7 (12,5–23,7)	0,01
Уровень ферритина, мкг/л Ferritin level, μg/L	308,2 (38,8–559,9)	188,3 (36,1–303,4)	>0,05
Уровень трансферрина, г/л Transferrin level, g/L	2,2 (1,6–2,7)	2,3 (1,7–2,6)	>0,05
Уровень С-реактивного белка, мг/л C-reactive protein level, mg/L	103,7 (32,1–155)	34,5 (9,3–65,7)	0,02
Уровень гепцидина, нг/мл Hepcidin level, ng/mL	47,8 (50,0–57,8)	33,6 (21,1–50,0)	0,03
sTfR, нмоль/л sTfR, nmol/L	30,7 (16,4–63,3)	17,3 (14,9–19,2)	0,0004

Примечание. ОЖСС — общая железосвязывающая способность; КНТ — коэффициент насыщения трансферрина железом; sTfR — растворимый рецептор трансферрина.

Note. TIBC — total iron binding capacity; TSI — transferrin saturation index; sTfR — soluble transferrin receptor.

с онкологическими больными и сопутствующей анемией. Это может свидетельствовать о более выраженном значении гепцидина в развитии АХЗ у ревматических больных. По результатам выполненного нами исследования показано увеличение концентрации sTfR как при наличии функционального дефицита железа у больных раком, так и при нормальной концентрации

железа у ревматических больных. Это может свидетельствовать о повышении концентрации sTfR на фоне имеющегося воспаления. Необходимо проведение исследования для оценки возможности использования sTfR для диагностики АХЗ.

По результатам сравнительного анализа концентраций цитокинов у ревматических и онкологических

Таблица 4. Сравнительный анализ концентрации цитокинов у пациентов ревматического и онкологического профиля с анемией и без анемии, *M (LQ–UQ)*

Table 4. Comparative analysis of cytokine concentration in rheumatic and oncological patients with and without anemia, *M (LQ–UQ)*

Показатель Parameter	Пациенты с анемией Patients with anemia	Пациенты без анемии Patients without anemia	<i>p</i>
Пациенты с ревматическими заболеваниями <i>Patients with rheumatic diseases</i>			
ИЛ-6 IL-6	35,8 (2,1–41,1)	2,7 (1,5–3,0)	0,006
ИЛ-10 IL-10	7,2 (4–6)	4 (3–4)	>0,05
ФНО-α TNF-α	7,9 (3–4)	3 (2–3)	>0,05
Пациенты с солидными злокачественными новообразованиями <i>Patients with solid malignant neoplasms</i>			
ИЛ-6 IL-6	41,5 (3,85–31,1)	7,09 (0–9,3)	0,004
ИЛ-10 IL-10	18,3 (4,5–24,4)	0,9 (0,3–5,1)	0,00002
ФНО-α TNF-α	58,6 (36,1–81,1)	8,25 (1,3–13,6)	0,01

Примечание. ИЛ – интерлейкин; ФНО-α – фактор некроза опухоли α.

Note. IL – interleukin; TNF-α – tumor necrosis factor α.

больных с анемией и без нее также необходимо выделить следующие особенности. У больных с ревматической патологией и анемией по сравнению с контрольной группой выявлена более высокая концентрация ИЛ-6, тогда как концентрации ИЛ-10 и ФНО-α не имели межгрупповых различий. Напротив, для больных со злокачественными новообразованиями и анемией показано увеличение концентраций ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО-α по сравнению с контрольной группой. Высокие концентрации ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α согласуются с развивающимся функциональным дефицитом железа у больных раком. В ранее выполненных исследованиях показано влияние цитокинов на эритропоэз и обмен железа за счет различных механизмов. Так, ФНО-α уменьшает абсорбцию железа в двенадцатиперстной кишке через гепцидиннезависимый механизм [20]. ИЛ-1, -6, -10, ФНО-α способствуют усвоению железа макрофагами через опосредованный рецептором трансферрина эндоцитоз с помощью двух-

валентного транспортировщика металла 1, а также за счет увеличения поглощения железа лактоферрином и липокалином 2 [21]. Цитокины, факторы комплемента и свободные радикалы, образующиеся на фоне воспаления, вызывают повреждение мембраны эритроцитов и способствуют эритрофагоцитозу через стимуляцию рецепторов, распознающих стареющие эритроциты. К таким рецепторам относится четвертый домен иммуноглобулина Т-клеток и, возможно, CD-44 [22]. Помимо этого, ранее показано стимулирующее влияние ИЛ-6 на синтез гепцидина [10, 23]. Таким образом, в результате выполненного сравнительного анализа следует выделить особенности развития АХЗ у больных онкологического и ревматического профиля.

Заключение

Полученные результаты подтверждают сложный, многокомпонентный патогенез анемии у больных с солидными злокачественными новообразованиями и ревматической патологией. В развитии этой анемии участвуют развивающийся функциональный дефицит железа, повышение концентрации гепцидина, нарушение эритропоэза, в том числе вследствие влияния цитокинов. Вклад каждого механизма в развитие анемии может отличаться в зависимости от конкретной нозологической формы. У больных с солидными злокачественными новообразованиями в развитии АХЗ принимают участие формирующийся функциональный дефицит железа, активация синтеза ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α, увеличение синтеза гепцидина. У больных ревматического профиля и АХЗ, возможно, отмечаются более выраженный синтез гепцидина и повышение концентрации ИЛ-6.

На основании анализа ранее выполненных исследований определяется 3-й важный фактор патогенеза АХЗ – уменьшение синтеза и биологической активности эритропоэтина [24].

В связи с этим нами предлагается рабочий вариант классификации АХЗ на основании выделения основного патогенетического фактора анемии:

- АХЗ с преимущественным дефицитом железа;
- АХЗ с нарушениями регуляторных механизмов эритропоэза;
- АХЗ с недостаточной продукцией эритропоэтина.

Данная классификация в дальнейшем позволит упростить подход к индивидуальному лечению АХЗ, в том числе у больных ревматического профиля. Необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения как патогенеза и классификации АХЗ, так и повышения эффективности ее терапевтической коррекции, в том числе препаратами таргетного действия.

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

- Weiss G., Goodnough L. Anemia of chronic disease. *New Eng J Med* 2005;352:1011–23. DOI: 10.1056/NEJMra041809.
- Стуклов Н.И., Козинет Г.И., Тюрина Н.Г. Учебник по гематологии. М.: Практическая медицина, 2018. 336 с. [Stuklov N.I., Kozinets G.I., Tyurina N.G. Hematology Tutorial. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2018. P. 336. (In Russ)].
- Poggiali E., Migone De Amicis M., Motta I. Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. *Eur J Intern Med* 2014;25(1):12–7. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.07.011.
- Ludwig H., Van B.S., Barrett-Lee P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40:2293–306. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.06.019.
- Peeters H.R., Jongen-Lavrencic M., Raja A.N. et al. Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann Rheum Dis* 1996;55:162–8. DOI: 10.1136/ard.55.3.162.
- Steinmetz T., Totzke U., Schweigert M. et al. A prospective observational study of anaemia management in cancer patients – results from the German Cancer Anaemia Registry. *Eur J Cancer Care* 2011;20(4):493–502. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2010.01230.x.
- Wilson A., Yu H.T., Goodnough L.T., Nissensohn A.R. Prevalence and outcome of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004;116(Suppl. 7A):50S–7S. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.12.012.
- Young A., Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:907–27. DOI: 10.1016/j.berh.2007.05.007.
- Papadaki H.A., Kritikos H.D., Valatas V. et al. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor- α antibody therapy. *Blood* 2002;100:474–82. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0136.
- Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. и др. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований). *Онкогематология* 2018;13(1):45–53. [Sakhin V. T., Madzhanova E. R., Kryukov E. V. et al. Anemia of chronic disease: features of pathogenesis and possible therapeutic correction (literature review and results of own research). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018;13(1):45–53. (In Russ.).] DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53.
- Raj D.S. Role of interleukin-6 in the anemia of chronic disease. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38(5):382–8. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2008.01.006.
- Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. и др. Анемия при хронических заболеваниях: ключевые механизмы патогенеза у пациентов со злокачественными новообразованиями и возможные подходы к классификации. *Клиническая онкогематология* 2019;12(3):344–9. [Sakhin V.T., Madzhanova E.R., Kryukov E.V. et al. Anemia of chronic disease: key mechanisms of pathogenesis in patients with malignancies and feasible classification approaches. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2019;12(3):344–9. (In Russ.).] DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-344-349.
- Chan F.K., Cryer B., Goldstein J.L. et al. A novel composite endpoint to evaluate the gastrointestinal (GI) effects of non-steroidal antiinflammatory drugs through the entire GI tract. *J Rheumatol* 2010;37:167–74. DOI: 10.3899/jrheum.090168.
- Grotto H.Z. Anaemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis. *Med Oncol* 2008;25:12–21. DOI: 10.1007/s12032-007-9000-8.
- Гематология: национальное руководство. Под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 143–149. [Hematology: national guidelines. Ed.: O.A. Rukavitsyn. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. Pp. 143–149. (In Russ)].
- Van Santen S., Van Dongen-Lases E.C., de Vegt F. et al. Hepcidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum* 2011;63:3672–80. DOI: 10.1002/art.30623.
- Ganz T., Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 2012;1823(9):1434–43. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2012.01.014.
- Сахин В.Т., Крюков Е.В., Рукавицын О.А. и др. Значение обмена железа, гепцидина и растворимого рецептора трансферрина в патогенезе анемии у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями. *Вестник Российской военно-медицинской академии* 2018;63(3):91–4. [Sakhin V.T., Kryukov E.V., Rukavitsyn O.A. et al. The importance of iron metabolism, hepcidin and soluble transferrin receptor in the pathogenesis of anemia in patients with malignant neoplasms. *Vestnik Rossijskoy voenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy* 2018;63(3):91–4. (In Russ.).]
- Siebert S., Williams B.D., Henley R. et al. Single value of serum transferrin receptor is not diagnostic for the absence of iron stores in anaemic patients with rheumatoid arthritis. *Clin Lab Haematol* 2002;25:155–60. DOI: 10.1046/j.1365-2257.2003.00509.x.
- Atkinson S.H., Rockett K.A., Morgan G. et al. Tumor necrosis factor SNP haplotypes are associated with iron deficiency anemia in West African children. *Blood* 2008;112(10):4276–83. DOI: 10.1182/blood-2008-06-162008.
- Nairz M., Theurl I., Swirski F.K. et al. “Pumping iron” – how macrophages handle iron at the systemic, microenvironmental, and cellular levels. *Pflugers Arch* 2017;469(3–4):397–418. DOI: 10.1007/s00424-017-1944-8.
- Miyazishi M., Tada K., Koike M. et al. Identification of Tim4 as a phosphatidylserine receptor. *Nature* 2007;450(7168):435–9. DOI: 10.1038/nature06307.
- Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113:1271–8. DOI: 10.1172/JCI20945.
- De Lurdes Agostinho Cabrita A., Pinho A., Malho A. et al. Risk factors for high erythropoiesis stimulating agent resistance index in pre-dialysis chronic kidney disease patients, stages 4 and 5. *Intl Urol Nephrol* 2011;43:835–40. DOI: 10.1007/s11255-010-9805-9.

Вклад авторов

В.Т. Сахин, М.А. Григорьев: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, подготовка рукописи;
 Е.В. Крюков, О.А. Рукавицын: разработка концепции и дизайна исследования, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи;
 С.П. Казаков: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных;
 А.В. Сотников, А.В. Гордиенко: разработка концепции и дизайна исследования, подготовка рукописи.

Authors' contributions

V.T. Sakhin, M.A. Grigoriev: concept and design development, obtaining data for analysis, preparation of the manuscript;
 E.V. Kryukov, O.A. Rukavitsyn: concept and design development, preparation of the manuscript, final approval of the manuscript;

S.P. Kazakov: concept and design development, obtaining data for analysis;
A.V. Sotnikov, A.V. Gordienko: concept and design development, preparation of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Т. Сахин / V.T. Sakhin: <https://orcid.org/0000-0001-5445-6028>
М.А. Григорьев / M.A. Grigoriev: <https://orcid.org/0000-0003-3586-9067>
Е.В. Крюков / E.V. Kryukov: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>
С.П. Казаков / S.P. Kazakov: <https://orcid.org/0000-0001-6528-1059>
А.В. Сотников / A.V. Sotnikov: <https://orcid.org/0000-0002-5913-9088>
А.В. Гордиенко / A.V. Gordienko: <https://orcid.org/0000-0002-6901-6436>
О.А. Рукавицын / O.A. Rukavitsyn: <https://orcid.org/0000-0002-1309-7265>

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 «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны 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. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Синдром анорексии-кахексии у онкологических больных: патогенетические аспекты и возможности лечения

А.В. Снеговой, В.Б. Ларионова, И.Б. Кононенко

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

Контакты: Антон Владимирович Снеговой anvs2012@gmail.com

Введение. Современные стандарты лечения как солидных опухолей, так и опухолей системы крови предусматривают обязательную оценку объективного статуса больного. Один из его важных критериев — нутритивный статус. Недооценка роли нутритивной поддержки при лечении онкологических больных приводит к ухудшению результатов лечения за счет прогрессирующего уменьшения нутритивного статуса и развития синдрома анорексии-кахексии (CACS), являющегося независимым неблагоприятным фактором, приводящим к гибели больного.

Увеличение числа онкологических пациентов, относящихся к контингенту с факторами риска развития CACS, требует не только пристального внимания клиницистов к данной проблеме, но и разработки четких рекомендаций по диагностике и ведению таких больных. Это может способствовать решению сразу нескольких задач. Во-первых, позволит оптимизировать мониторинг онкологических больных, предрасположенных к развитию CACS, при проведении противоопухолевого лечения. Во-вторых, обеспечит возможность разработки диагностического алгоритма для его предупреждения. В-третьих, использование выявленных критериев для прогнозирования течения и исхода осложнений как амбулаторно, так и в стационаре будет направлено на создание благоприятных условий для проведения противоопухолевой терапии и тем самым на улучшение отдаленных результатов лечения и качества жизни больных.

Изучение механизмов развития CACS, возможностей коррекции этого состояния говорит о необходимости применения мульти-модальной концепции и отказе от поиска «волшебной таблетки».

Представлены результаты многоцентрового проспективного рандомизированного исследования, проведенного в онкологических и гематологических отделениях учреждений здравоохранения.

Цель исследования — оценка эффективности пероральной нутритивной поддержки препаратом Фортикер (FortiCare) у онкологических больных в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В исследование были включены 96 пациентов с опухолями II–IV стадий. Лучевую терапию получали 28 больных, химиотерапию — 68. Информацию о пациентах собирали с помощью индивидуальной регистрационной карты. Больные были рандомизированы по тактике нутритивной поддержки (1:1). В исследуемой группе при лучевой ($n = 14$) и химиотерапии ($n = 34$) пациенты принимали энтеральное питание Фортикер перорально по 125 мл 3 раза в день на фоне обычного для них питания. Пациенты контрольной группы во время проведения курса лучевой терапии ($n = 14$) получали необходимое количество калорий за счет обычного питания. При химиотерапии пациентам контрольной группы ($n = 34$) при недостатке суточного каллоража назначали дополнительное парентеральное питание.

Результаты и заключение. На фоне приема Фортикера наблюдались меньшие снижение массы тела ($p \leq 0,05$), частота мукозитов ротовой полости и эзофагитов ($p > 0,05$). В исследуемой группе при химиотерапии диарея ($p < 0,001$) и запоры ($p < 0,05$) отмечались реже, чем в контрольной группе. Также зафиксировано снижение частоты гематологической токсичности (лейкопении, тромбоцитопении) ($p > 0,05$).

Ключевые слова: синдром анорексии-кахексии, САКОБ, CACS, нутритивная поддержка, химиотерапия, лучевое лечение, недостаточность статуса питания

Для цитирования: Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Кононенко И.Б. Синдром анорексии-кахексии у онкологических больных: патогенетические аспекты и возможности лечения. Онкогематология 2020;15(4):91–102.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-91-102



Anorexia-cachexia syndrome in cancer patients: pathogenetic aspects and treatment options

A.V. Snegovoy, V.B. Larionova, I.B. Kononenko

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

Background. Modern standards for the treatment of both solid tumors and tumors of the blood system provide a mandatory assessment of the objective status of the patient. One of the important criteria of which is nutritional status. Underestimating the role of nutritional support in the treatment of cancer patients leads to a deterioration of treatment results due to the progressive deterioration of nutritional status and the development of cancer anorexia cachexia syndrome (CACS), which is an independent adverse factor leading to the death of the patient. The increase in the number of cancer patients with risk factors for CACS development requires not only close attention of clinicians to this problem, but also the development of clear recommendations for the diagnosis and management of such patients. This can contribute to solving several problems at once. First, it will allow optimizing monitoring of cancer patients predisposed to CACS development during anticancer

treatment. Secondly, it will provide an opportunity to develop a diagnostic algorithm to prevent it. Third, the use of the identified criteria for predicting and outcome of complications both on an outpatient basis and in a hospital will be aimed at creating favorable conditions for anti-cancer therapy and thereby improving long-term treatment results and patients quality of life.

Studying the mechanisms of development of CACS, the possibilities of correcting this condition, indicate the need for a multimodal concept and the rejection of the search for a "magic pill".

The results of a multicenter, prospective randomized study conducted in the oncology and hematology departments of healthcare institutions.

Objective: to evaluate the effectiveness of FortiCare oral nutritional support in cancer patients under the real clinical practice.

Materials and methods. The study included 96 patients with stage II–IV tumors. Radiation therapy was received by 28 patients, chemotherapy – by 68 patients. Patient information was collected using an individual registration card. The patients were randomized according to nutritional support tactics (1:1). In the study group, with radiation ($n = 14$) and chemotherapy ($n = 34$), patients received enteral nutrition Forticare orally 125 ml 3 times a day in parallel with their usual diet. Patients in the control group during radiation therapy ($n = 14$) received the required amount of calories from their usual diet. During chemotherapy, patients in the control group ($n = 34$) with a lack of daily calorie intake received additional parenteral nutrition.

Results and conclusion. While taking FortiCare, there was a smaller loss of body weight ($p \leq 0.05$), a frequency of mucositis of the oral cavity, and esophagitis ($p > 0.05$). With chemotherapy, the incidence of diarrhea ($p < 0.001$) and constipation ($p < 0.05$) was detected less frequently than in the control group. A decrease in the frequency of hematological toxicity (leukopenia, thrombocytopenia) was noted ($p > 0.05$).

Key words: anorexia-cachexia syndrome, CACS, nutritional support, chemotherapy, radiation treatment, malnutrition status

For citation: Snegovoy A.V., Larionova V.B., Kononenko I.B. Anorexia-cachexia syndrome in cancer patients: pathogenetic aspects and treatment options. *Onkologematologiya = Oncohematology* 2020;15(4):91–102. (In Russ.).

Введение

В патогенезе нутритивной недостаточности развитие синдрома анорексии-кахексии (САКОБ, CACS) считают ведущим. По данным многочисленных исследований, распространенность этого синдрома составляет 60–80 %. К группе высокого риска развития CACS относятся пациенты, страдающие раком желудка, поджелудочной железы, лимфомами с поражением желудочно-кишечного тракта (рис. 1) [1].

Синдром анорексии-кахексии — мультифакторный процесс с нарастающей потерей массы скелетной мускулатуры (с потерей жировой ткани или без нее) в результате снижения потребления пищи и дисбаланса метаболических процессов в организме, что сопровождается нарушениями белкового и энергетического обменов.

Патогенез CACS представляет сложный процесс, состоящий из (рис. 2):

- изменения физиологических связей в системе грелин—лептин—нейромедиаторы;

- активации катаболических факторов (белка ZAG молекулы-лиганда, лизирующего жировую ткань, липидмобилизирующего фактора LMF и протеинмобилизирующего фактора PMF);
- потери мышечной и жировой ткани;
- провоспалительной «цитокиновой бури».

Основной патогенетический механизм CACS обусловлен воздействием медиаторов на органы-мишени в результате воспаления, уменьшения потребления объемов пищи, нарушения метаболизма. Такие изменения являются необратимыми и приводят к прогрессивному ухудшению функционального статуса пациента. Многие опухоли и клетки мишени (скелетная мускулатура, жировая ткань, иммунная система и печень) индуцируют воспалительный ответ, что сопровождается выделением медиаторов воспаления (фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкинов 1 и 6). Остается неизвестным место продукции цитокинов: первичная опухоль или иммунная система. В результате воспаления и воздействия медиаторов на головной

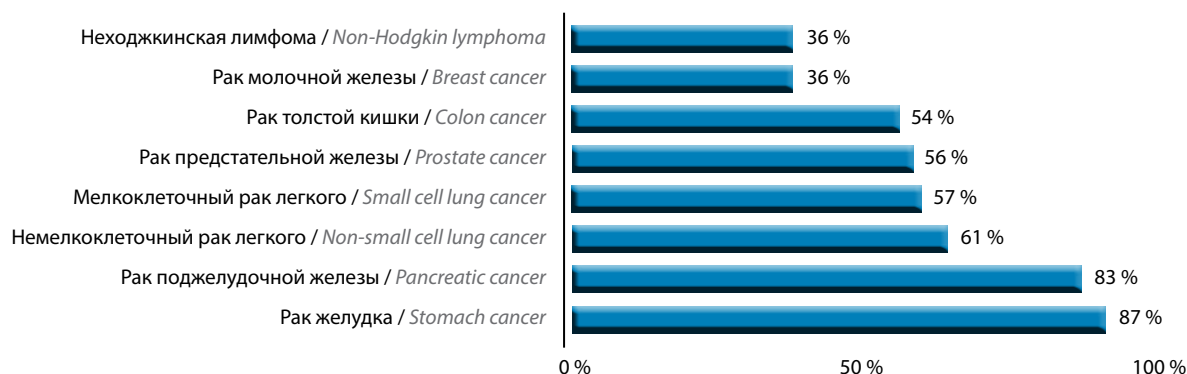


Рис. 1. Распространенность синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных, мультицентровые данные (адаптировано из [1] с разрешения авторов)

Fig. 1. The prevalence of anorexia-cachexia syndrome in cancer patients, multicenter data (adapted from [1] with the permission of the authors)

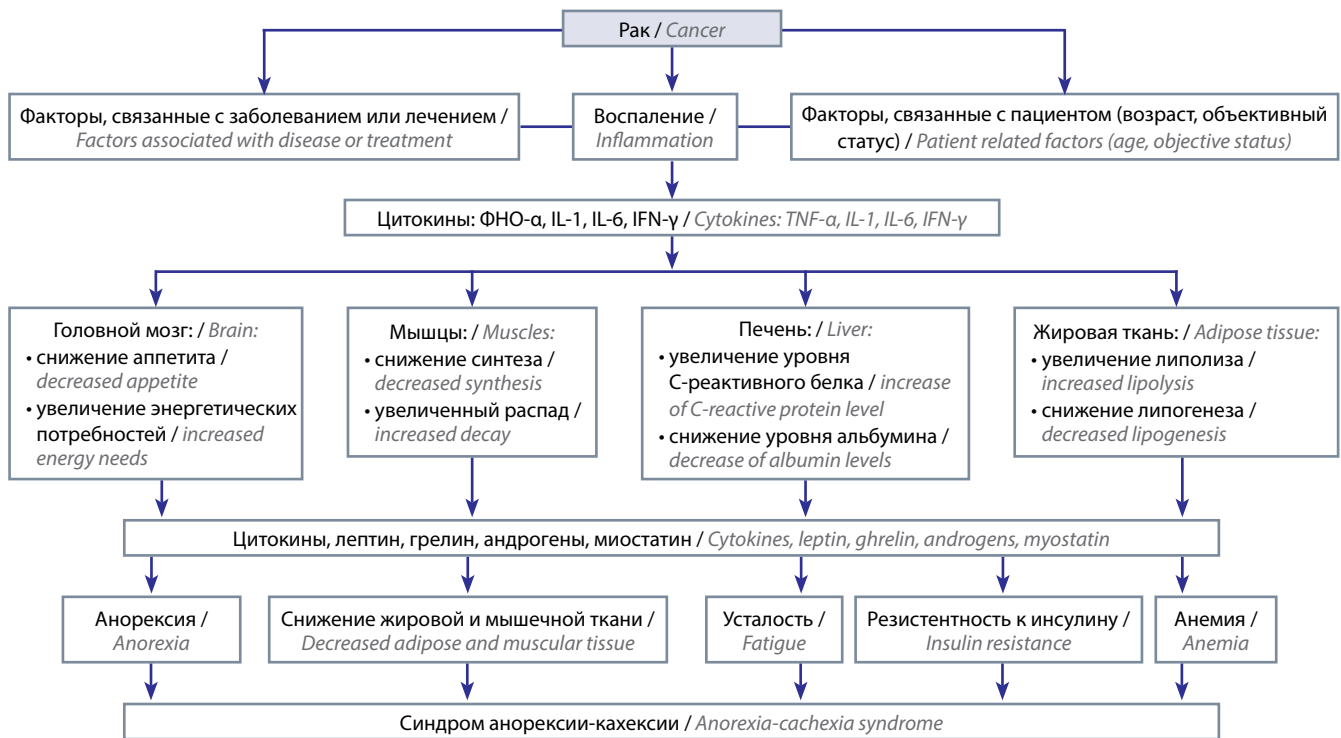


Рис. 2. Общая схема патогенеза синдрома анорексии-кахексии. ФНО — фактор некроза опухоли; IL — интерлейкин; IFN — интерферон
Fig. 2. Pathogenesis of anorexia-cachexia syndrome. TNF — tumor necrosis factor; IL — interleukin; IFN — interferon

мозг и другие органы развиваются такие клинические симптомы, как усталость, бессонница, изменение настроения, летаргия, депрессия, лихорадка, когнитивные нарушения, гипералгезия, снижение социального взаимодействия.

Важную роль в патогенезе CACS играет ускоренный катаболизм, обусловленный развитием опухоли, сопутствующей патологией, нутритивным дефицитом и противоопухолевой терапией. Катаболические процессы связаны и со снижением анаболизма за счет дефицита уровней инсулиноподобного фактора 1-го типа и тестостерона. Это приводит к нерациональному использованию жировой и мышечной ткани, уменьшению мышечной массы и увеличению усталости.

У онкологических больных нарушен баланс между миостатином и инсулиноподобным фактором 1-го типа за счет гиперактивации миостатина, который блокирует инсулиноподобный фактор 1-го типа, что приводит к развитию мышечного истощения. Снижение мышечной ткани — патологический процесс, который возникает в результате мышечной атрофии. Объем мышечной ткани прогрессивно перерождается. Мышечные волокна постепенно истончаются, в тяжелых случаях их количество резко уменьшается, иногда они полностью исчезают. Мышечная атрофия возникает в результате активности специфических молекул (миостатин, инсулиноподобный фактор 1-го типа) и протеосом (убиквитин), которые подавляют синтез протеинов и ускоряют процессы деградации мышечной ткани. В норме убиквитин участвует в ремоделировании мышечной ткани за счет деградации «старого»

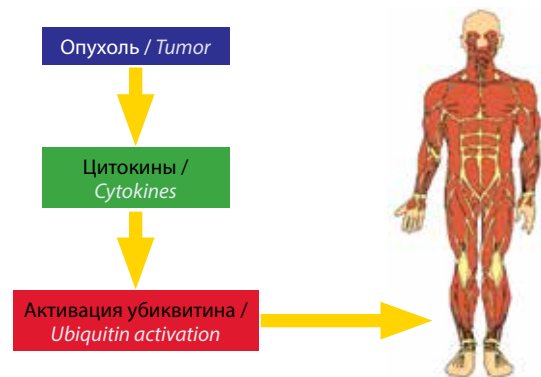


Рис. 3. «Выгорание» мышечной ткани (адаптировано из [2] с разрешения авторов)
Fig. 3. “Burnout” of muscular tissue (adapted from [2] with the permission of the authors)

мышечного белка. У онкологических больных происходит постоянная активация убиквитина из-за секреции цитокинов, что приводит к избыточной деградации и «выгоранию» мышечной ткани. Белок миостатин — цитокин, который в основном находится в мышечной ткани, связываясь с рецептором активина 2-го типа, стимулирует внутриклеточные каскады, которые тормозят мышечный рост и нарушают дифференцировку клеток. Миостатин активируется инсулиноподобным фактором 1-го типа путем блокирования передачи сигнала с рецептора активина 2-го типа (рис. 3).

Патологическая потеря жировой ткани происходит в результате ингибирования липогенеза и ускорения липолиза. В этом процессе важную роль играет системный

воспалительный ответ и липидмобилизирующий фактор, секретируемый опухолью. Также происходит гиперэкспрессия гормоночувствительной и триглицеридной липаз, которые усиливают деградацию жировой ткани с выделением в системный кровоток свободных триглицеридов и глицерола.

Среди факторов, участвующих в патогенезе CACS, цитокинам отводят особое место.

Фактор некроза опухоли. В 1893 г. P. Szani и соавт. описали регрессию объема злокачественной опухоли после инъекции бактериальных токсинов. A. Cerami и соавт., проводя экспериментальные исследования, выделили гуморальный фактор, который вызывал некроз опухоли и развитие кахексии. Этот фактор, идентичный ФНО, был назван кахектином. ФНО усиливает состояние гиперметаболизма, что клинически сопровождается повышением температуры тела, потреблением кислорода, увеличением белкового обмена и липолиза [3, 4].

Интерферон γ , подобно ФНО, способствует развитию кахексии [1].

Интерлейкин 1 вызывает лихорадку, анорексию, снижает потребление пищи. **Интерлейкин 6** при развитии CACS у онкологических больных является синергистом в действии других цитокинов, может воздействовать на печень в острой фазе ответа [1].

Другой важный фактор в развитии CACS — срыв механизмов регуляции в системе **грелин—лептин—нейропептиды** [1]. В результате нарушения нейрогенной регуляции возникает дисбаланс в передаче сигналов между желудком и гипоталамусом. В норме в гипоталамусе расположены центры голода и насыщения, которые возбуждаются гуморальными и рефлекторными влияниями. Ответственными нейропептидами являются лептин, контролирующий чувство насыщения, и грелин, активирующий чувство голода. Эти нейромедиаторы вырабатываются в желудке и передают сигналы в гипоталамус к рецепторам нейропептида Y, контролирующим процессы приема пищи.

Грелин, название которого происходит от *ghrelin* (на языке хинди — рост), — гормон, участвующий в регуляции аппетита, синтезируется в кишечнике, отвечает за долговременную регуляцию процессов усвоения пищи, стабильность массы тела, контролирует энергетические потребности, секрецию гормона роста, ингибирует действие цитокинов. При развитии злокачественного процесса синтез грелина снижается [1].

Первые исследования **лептина** как регулятора метаболизма жировой ткани начались в 1958 г., в 1998 г. ученые Friedman, Halaas и Caro опубликовали большие обзоры «Лептин: с 1958 г. до наших дней». Предварительные данные свидетельствовали о том, что уровень лептина в крови является афферентным сигналом отрицательной обратной связи, регулирующим количество жировой ткани. Кроме этого, было обнаружено, что лептин провоцирует злокачественную

трансформацию и злокачественные клетки в первую очередь поражают области тела, содержащие лептин. Чем больше у человека жировых клеток, тем больше лептина в крови. Люди с избыточной массой тела чаще подвержены развитию злокачественного новообразования.

Лептин — пептидный гормон белой жировой ткани — оказывает действие на многие ядра и структуры мозга. Он связывается с рецепторами в гипоталамусе, таламусе и других отделах головного мозга, вызывает повышенное использование жиров в энергетическом обмене, снижение аппетита, регулирует массу тела. Когда уровень лептина в крови повышается, возникает чувство насыщения. Действие лептина определяется его воздействием на проопиомеланокортиновые нейроны в гипоталамусе. В норме лептин, секретируемый адипоцитами и клетками кишечника, дает информацию гипоталамусу о поступлении калорий в организм и запасе жира в депо.

- При низком уровне лептина в головном мозге увеличивается активность гипоталамических орексигенов (нейропептид Y), стимулируется потребность в питании, происходит компенсаторное снижение энергетических потребностей.
- При высоком уровне лептина увеличивается активность анорексигенов, снижается активность нейропептида Y, что является сигналом для уменьшения аппетита и увеличения энергетических потребностей [1].

Антагонист лептина — гипоталамический нейропептид Y, в норме повышающий аппетит и увеличивающий потребление пищи. Прямые опыты показывают, что лептин тормозит секрецию нейропептида Y, так как потребность в повышенном потреблении пищи, вызванная введением экзогенного нейропептида Y, подавляется лептином. Эти данные позволяют рассматривать нейропептид Y как фактор, через который лептин может осуществлять свое действие, и указывают на способность лептина не только регулировать биосинтез нейропептида Y, но и контролировать его физиологическое действие [1].

Другим нейропептидом, с которым лептин взаимодействует в регуляции липидного обмена, является α -меланоцитостимулирующий гормон (α -МСГ), который через меланокортинергические нейроны оказывает постоянное подавляющее воздействие на потребление пищи (действие, противоположное эффекту нейропептида Y). α -МСГ синтезируется в виде предшественника проопиомеланокортина (ПОМК). Ген ПОМК и ген рецептора лептина экспрессируются в нейронах аркуатного ядра гипоталамуса, поэтому лептин воздействует на нейроны ПОМК, увеличивая в них синтез α -МСГ, что приводит к снижению аппетита [1].

Таким образом, реализация симптомов CACS связана с воздействием медиаторов на органы-мишени в результате воспаления, экспрессией лептина и α -МСГ,

подавлением синтеза грелина, нейропептида Y, снижением аппетита, уменьшением потребления пищи, нарушением метаболизма в мышечной и жировой тканях. В результате возникает анорексия, приводящая к компенсаторной кахексии.

Для предотвращения развития CACS необходимо оценить следующие параметры: наличие анорексии и катаболизма, физический и психологический статус, индекс массы тела (ИМТ) и лабораторные показатели.

Одним из основных предвестников кахексии, является **анорексия**, которая ассоциируется с уменьшением объема потребляемой пищи, например с нарушением вкуса и обоняния, снижением гастроинтестинальной моторики (тошнота, рвота, быстрое насыщение, запоры) и др. Объем потребления пищи должен оцениваться регулярно, особенно по количеству белка и калоражу [5].

Катаболизм — комплекс патологических нарушений, обусловленных использованием тканевых белков, в первую очередь, мышечных, и липидов из жировых депо для покрытия высоких энерготрат. Этот процесс происходит преимущественно за счет опухолевого метаболизма, а также системного воспаления. Наиболее распространенный метод оценки степени гиперкатаболизма — анализ уровня С-реактивного белка, что позволяет определить выраженность белкового истощения. Мониторинг уровня С-реактивного белка позволяет своевременно предотвратить развитие питательной недостаточности, а также осуществлять контроль проводимой нутритивной поддержки [5]. Однако кахексия может развиваться за счет прогрессирования заболевания или на фоне проведения химиотерапии, когда катаболизм не сопровождается повышением уровня С-реактивного белка [5].

Оценка физического и психологического статуса. Важным показателем физического и психологического статуса пациента является статус по шкале ECOG или индекс Карновского [5].

Объективный осмотр. Необходимо обращать особое внимание на наличие отеков, тургора кожи (оценка признаков обезвоживания), проводить осмотр полости рта (наличие налета, стоматита).

Следует оценивать **ИМТ** (пациенты с ожирением — группа высокого риска) при возможности провести динамометрию. Необходимость выполнения динамометрии связана с тем, что ИМТ может давать ложноотрицательный результат. Пациенты с ожирением имеют высокий ИМТ, следовательно, критерий «снижение массы тела» теряет свое диагностическое значение, что приводит к ложной уверенности в отсутствии CACS (рис. 4) [5].

На рис. 4 представлено распределение жировой и мышечной тканей, выполненное с помощью компьютерной томографии, у 2 онкологических пациентов с одинаковым ИМТ 30,3 кг/м² и площадью поверхности тела 2,07 м². Несмотря на одинаковые антропометрические показатели, объемы жировой и мышечной тканей у пациентов разные [5].



Рис. 4. Компьютерная томография структуры тканей онкологических больных с одинаковым индексом массы тела 30,3 кг/м² и площадью поверхности тела 2,07 м² (адаптировано из [5] с разрешения авторов). Красный цвет — мышечная ткань; серый цвет — жировая ткань
Fig. 4. Computed tomography of tissue structure of cancer patients with the same body mass index of 30.3 kg/m² and body surface area of 2.07 m² (adapted from [5] with the permission of the authors). Red — muscular tissue; gray color — adipose tissue

Оценка лабораторных показателей. Следует оценивать показатели клинического анализа крови (уровни лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов), биохимического анализа сыворотки крови (уровни С-реактивного белка, глюкозы, мочевины и креатинина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего билирубина).

С пониманием процессов патогенеза CACS изменилась и оценка этого состояния у онкологических больных. В частности, предложено клиническое стадирование, что позволяет проводить диагностику и лечение [6–8].

В настоящее время выделяют 3 стадии CACS [9]:

- 1) прекахексия — снижение массы тела (вычисляется как процент от массы тела до заболевания) ≤ 5 % за последние 6 мес, признаки системного воспалительного ответа, анорексия и метаболические изменения;
- 2) кахексия — снижение массы тела > 5 % за последние 6 мес (при условии, что пациент не голодал намеренно), или продолжающееся снижение массы тела > 2 %, ИМТ < 20 кг/м², или потеря скелетной мускулатуры и продолжающееся снижение массы тела > 2 %; признаки системного воспалительного ответа, анорексия, снижение потребления объема пищи;
- 3) рефрактерная кахексия — критерии кахексии на фоне выраженного катаболизма, отсутствие эффекта от проводимой противоопухолевой терапии, статус по шкале ECOG 3–4, ожидаемая продолжительность жизни менее 3 мес.

При определении алгоритма лечения (рис. 5) прежде всего следует оценить патогенетический фактор, который считается основным в развитии CACS конкретного пациента [10]:

- анорексия и снижение объема питания;
- катаболизм;

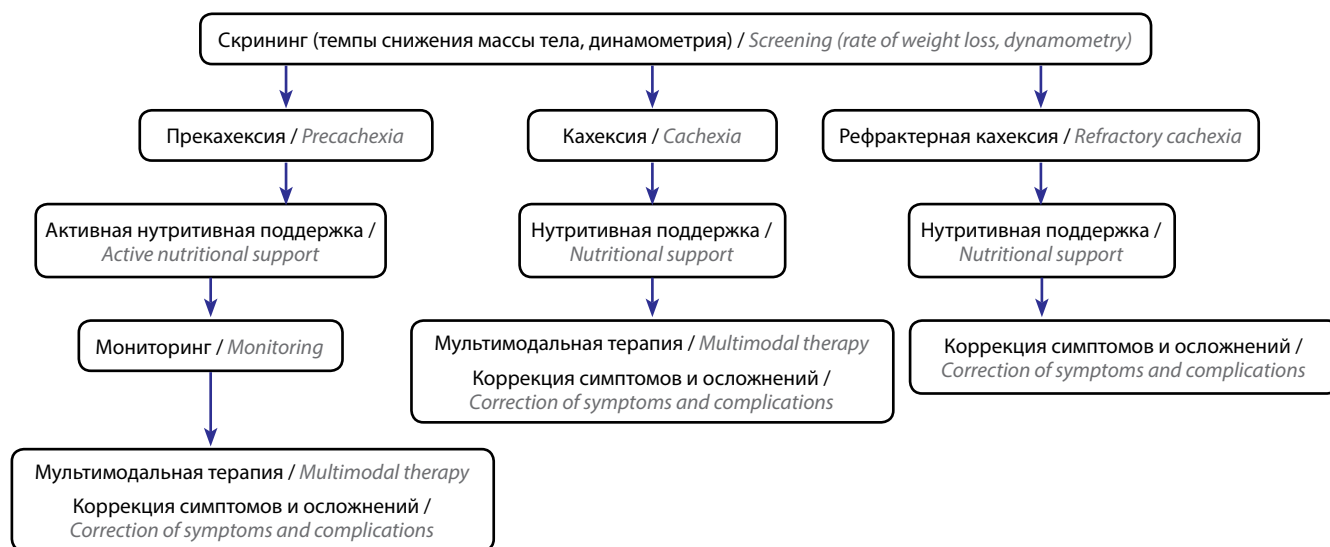


Рис. 5. Общий алгоритм лечения синдрома анорексии-кахексии (адаптировано из [10] с разрешения авторов)

Fig. 5. General algorithm for the treatment of anorexia-cachexia syndrome (adapted from [10] with the permission of the authors)

- потеря скелетной мускулатуры;
- нарушение физического и психологического статуса.

Лечение таких пациентов необходимо начинать с выбора **нутритивной поддержки** — процесса обеспечения адекватного питания с помощью ряда методов, отличных от обычного приема пищи, включающих парентеральное питание, энтеральное питание или их комбинацию. При выборе типа питания необходимо учитывать, что парентеральное питание увеличивает риск инфекционных и метаболических осложнений. Энтеральное питание не всегда компенсирует суточные потребности в калориях из-за вкусовой инверсии или анорексии у этой категории пациентов. Однако именно этот тип питания позволяет сохранить слизистый барьер, обеспечить иммунологическую защиту кишечника и способствует поддержанию физиологических сигналов между желудочно-кишечным трактом и гипоталамусом. Алгоритмы нутритивной поддержки представлены в практических рекомендациях профессионального Общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RASSC) [11].

Важную роль в лечении CACS играют стимуляторы аппетита — синтетические прогестины (мегестрола ацетат, медроксипрогестерон) [12], которые используются только в комплексной терапии. На сегодняшний день рекомендуемые дозы мегестрола ацетата составляет 160–1600 мг/сут, медроксипрогестерона — 300–4000 мг/сут. Однако необходимо учитывать, что эти препараты имеют побочные эффекты, такие как сыпь, нарушение менструальной функции, недостаточность функции надпочечников, гипергликемия, тромбозы (не более 5 %).

Для коррекции анорексии также используют кортикостероиды. Дозы дексаметазона варьируют от 4 до 8 мг/сут, доза метилпреднизолона составляет 12 мг/сут, преднизолона — 15 мг/сут. Однако эффективность этих препаратов реализуется лишь в течение

первых 2 нед. Также следует учитывать спектр нежелательных явлений кортикостероидов: миопатия, уменьшение тургора кожных покровов, недостаточность функции надпочечников, инсулиновая резистентность, бессонница и когнитивные нарушения [1].

Коррекция метаболических расстройств возможна за счет добавления жирных кислот, например омега-3. Препарат способствует ослаблению мышечного протеолиза, положительно влияет на жировой и протеиновый метаболизм. Омега-3 назначают в дозе ~2 г/сут [13, 14].

В последние годы стало очевидным, что назначение комбинации питания, нутрицевтиков и лекарств является более предпочтительным терапевтическим подходом, чем поиск единственного лекарства — «волшебной таблетки». М. Muscaritoli и соавт. определили такой подход как TARGET — объединение активных вмешательств и исследовательских программ, связанных с возникновением и прогрессированием раковой кахексии. Этот подход включает [2]:

- teaching — обучение (питание, метаболические изменения при раке);
- awareness — осведомленность (об отрицательном влиянии раковой кахексии);
- recognition — распознавание (диагностика и постановка);
- genetics — генетика (наследственная восприимчивость);
- exercise — физические упражнения (физическая активность);
- treatment (early intervention) — лечение.

Другим важным фактором, который оказывает положительное влияние на лечение CACS, является своевременная постановка кахектического состояния у онкологических больных. Это необходимо для обеспечения адекватного лечения в различные фазы CACS [5]. Сроки очень важны и должны тщательно учитываться при разработке терапевтического подхода.

Любую нутритивную/метаболическую/фармакологическую поддержку следует начинать на ранних стадиях CACS, до того, как произойдет серьезное снижение массы тела, и на каждом этапе данного синдрома нужно применять соответствующее (патогенетическое) лечение [5].

Кроме этого, необходим поиск предиктивных биомаркеров для CACS. Действительно, лечение CACS начинается при обнаружении значительного снижения массы тела или когда пациент начинает страдать от определенных ограничений в повседневной жизни. Биомаркеры могут служить для обнаружения изменений до возникновения каких-либо клинических проявлений, облегчая лечение и, возможно, улучшая прогноз [5].

Другим ключевым аспектом, который следует учитывать при разработке стратегии лечения CACS, считается создание соответствующих исследований. Текущие исследования имеют довольно неоднородный дизайн и включают чрезмерно широкий диапазон различных типов опухолей [15]. В настоящее время исследуются препараты, способные влиять на CACS: анаморелин (агонист рецепторов грелина), селективные модуляторы андрогеновых рецепторов, ингибиторы миостатина, пептидные иммуномодуляторы (OHR118). Несмотря на обнадеживающие результаты, многие из лекарств-кандидатов являются совершенно новыми молекулами, поэтому особое внимание должно быть сосредоточено на вопросах безопасности, а не только на долгосрочной перспективе, связанной с лечением.

Нутритивная поддержка онкологических пациентов позволяет не только предупреждать развитие CACS, но и проводить профилактику возможных токсических и инфекционных осложнений, тем самым выполнять противоопухолевое лечение в запланированном объеме и повышать выживаемость онкологических больных.

Цель исследования — оценка эффективности пероральной нутритивной поддержки препаратом Фортикер (FortiCare) у онкологических больных в условиях реальной клинической практики учреждений здравоохранения России.

Материалы и методы

Проведено многоцентровое проспективное рандомизированное исследование в онкологических и гематологических отделениях учреждений здравоохранения 6 городов России: Москве, Санкт-Петербурге, Казани, Ростове-на-Дону, Новосибирске, Челябинске. В исследование были включены 96 пациентов с опухолями II–IV стадий (табл. 1, 2).

Критерии включения в исследование:

- пациенты с солидными опухолями и гематологическими заболеваниями II–IV стадий;
- планирующаяся химиотерапия или лучевая терапия;
- возраст старше 20 лет;
- статус по шкале ECOG ≤ 2 .

Критериями исключения явились отказ от участия в исследовании или одновременное участие в другом клиническом исследовании.

Информацию о пациентах собирали с помощью индивидуальной регистрационной карты. Она включала демографические данные (возраст, пол, рост,

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients included in the study

Характеристика Characteristic	Лучевая терапия Radiation therapy		Химиотерапия Chemotherapy	
	Исследуемая группа Study group	Контрольная группа Control group	Исследуемая группа Study group	Контрольная группа Control group
Возраст, n: Age, n:				
20–39 лет 20–39 years	1	0	8	6
40–59 лет 40–59 years	6	9	11	11
60–80 лет 60–80 years	7	5	15	17
старше 80 лет over 80 years	—	—	—	—
Пол, n: Gender, n:				
мужской male	6	5	12	14
женский female	8	9	22	20
Стадия заболевания, n: Disease stage, n:				
II	2	4	—	6
III	5	6	16	12
IV	7	4	19	15
Диагноз основного заболевания, n: Basic diagnosis, n:				
рак гортани laryngeal cancer	12	14	1	1
рак среднего уха middle ear cancer	1	—	—	—
рак языка tongue cancer	1	—	—	—
неходжкинская лимфома non-Hodgkin lymphoma	—	—	5	3
лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	—	—	3	5
рак легкого lung cancer	—	—	3	2
рак желудка stomach cancer	—	—	9	8
колоректальный рак colorectal cancer	—	—	9	7
рак яичников ovarian cancer	—	—	6	4
рак пищевода esophageal cancer	—	—	1	1

Окончание табл. 1
The end of table 1

Характеристика Characteristic	Лучевая терапия Radiation therapy		Химиотерапия Chemotherapy	
	Иссле- дуемая группа Study group	Конт- рольная группа Control group	Иссле- дуемая группа Study group	Конт- рольная группа Control group
Оценка физической активности, %: Assessment of physical activity, %:				
обычный образ жизни normal lifestyle	29	29	—	—
менее активен less active	36	29	68	63
гораздо менее активен much less active	21	21	25	32
большую часть дня не активен not active most of the day	14	14	7	5
в основном лежачее положение mostly recumbency	—	7	—	—
Оценка по объему потребляемой пищи, %: Assessment by the amount of food consumed, %:				
увеличился increased	0	0	—	—
уменьшился decreased	38	50	85	79
не изменился not changed	62	50	15	21
Оценка по консистенции потребляемой пищи, %: Assessment by consistency of food consumed, %:				
только жидкая only liquid food	15	36	25	31
только твердая only solid food	—	—	—	—
любая пища any food	85	64	75	69

массу тела, объективную оценку, объем потребляемой пищи, причины снижения потребления пищи, оценку физической активности, болевой синдром, схему нутритивной поддержки), клинический диагноз основного заболевания, клинико-лабораторные показатели (уровни эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина, общего билирубина, аланин-аминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы),

Таблица 2. Причины снижения объема питания в группе пациентов, получающих химиотерапию

Table 2. Reasons for nutritional intake decrease in patients receiving chemotherapy

Причина Reason	n	%
Снижение аппетита Decreased appetite	48	70,5
Тошнота Nausea		
Еда кажется безвкусной The food seems tasteless		
Вкус некоторых продуктов кажется необычным Some foods taste unusual		
Неприятен запах пищи The smell of food is unpleasant		
Сухость во рту Dry mouth	8	11,7
Запор Constipation	6	8,8
Боль в эпигастрии Epigastric pain	2	2,9
Ничто не мешает Nothing prevents	2	2,9
Другие причины Other reasons	2	2,9

показатели по шкалам APACHE II и SOFA. Массу тела пациенты измеряли каждый день, утром в одно и то же время, натошак, в легкой одежде, без обуви. ИМТ рассчитывали по формуле: масса тела (кг)/рост (см²).

Оценку параметров проводили в следующих контрольных точках:

- день 0 — день начала лучевой терапии или химиотерапии;
- день окончания лучевой терапии или после 4 курсов химиотерапии.

Рандомизация (1:1) пациентов, получающих лучевую терапию:

- исследуемая группа: обычное питание 2000 ккал/сут + препарат Фортикер 125 мл 3 раза в день 600 ккал/сут с 1-го по 31-й сеанс лучевой терапии;
- контрольная группа: обычное питание 2600 ккал/сут с 1-го по 31-й сеанс лучевой терапии.

Рандомизация (1:1) пациентов, получающих химиотерапию:

- исследуемая группа: обычное питание 2000 ккал/сут + препарат Фортикер 125 мл 3 раза в день 600 ккал/сут с 1-го по 21-й день, 4 курса;
- контрольная группа: обычное питание 2600 ккал/сут с 1-го по 21-й день, 4 курса.

Если пациент не употреблял 2600 ккал/сут, назначали дополнительное парентеральное питание (аминокислоты 10 %, углеводы 20 %, жировые эмульсии 10 %) до необходимого объема (2600 ккал/сут).

Полученные в процессе исследования данные обрабатывали с помощью программы Statistica для Windows (версия 10.0).

Результаты

Применение нутритивной поддержки в группе пациентов, получающих лучевую терапию, позволило уменьшить частоту снижения массы тела в исследуемой группе до 2 кг в 7 % случаев, до 4 кг — в 14 %; в контрольной группе до 2 кг — в 42 % случаев, до 4 кг — в 50 %. В 79 % наблюдений в исследуемой группе и 8 % случаев контрольной группы масса тела на фоне лучевой терапии была стабильна ($p \leq 0,05$) (рис. 6).

Частота возникновения мукозитов ротовой полости у пациентов, получающих лучевую терапию, составила 21 % в исследуемой группе и 57 % в контрольной (рис. 7).

Эзофагиты наблюдались в исследуемой и контрольной группах в 7 и 35 % случаев соответственно ($p > 0,05$) (рис. 8).

Среди пациентов, получающих лучевую терапию, вкусовая переносимость перорального энтерального питания Фортикер отмечена как «хорошая» в 60 %

наблюдений, «терпимая» — в 26 %, «неудовлетворительная» — в 14 % (рис. 9).

Нутритивная поддержка на фоне химиотерапии позволила увеличить физическую активность больных исследуемой группы на 7 % за счет того, что пациенты из группы «большую часть дня не активен» перешли в группу «гораздо менее активен». В противоположность этому в контрольной группе на 9 % увеличилась доля пациентов в группе «гораздо менее активен» из-за перехода пациентов из группы «менее активен». Процент больных в группе «большую часть дня не активен» остался прежним.

У пациентов, получающих химиотерапию, использование перорального энтерального питания Фортикер позволило снизить частоту гастроинтестинальной токсичности.

Частота диареи I–II степеней по шкале CTC NCI (National Cancer Institute Common toxicity Criteria) v. 3.0 в исследуемой группе составила 7 %, в контрольной группе — 23 % ($p < 0,001$) (рис. 10).

Частота запоров в исследуемой группе — 18 %, в контрольной группе — 25 % ($p < 0,05$) (рис. 11).

Отмечено снижение частоты лейкопении I степени по шкале CTC NCI v. 3.0 в исследуемой группе в 31 % наблюдений, в контрольной группе в 51 %.

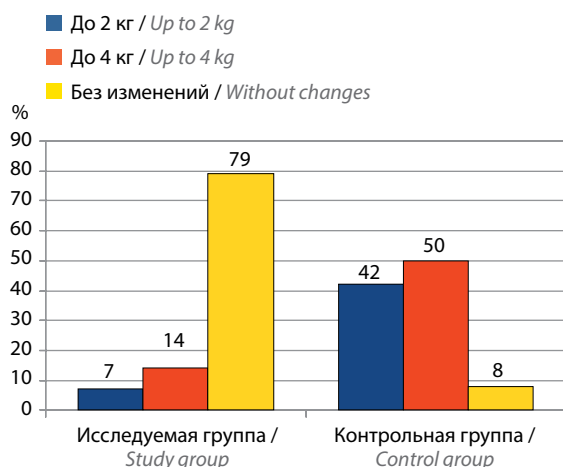


Рис. 6. Динамика снижения массы тела пациентов, получающих лучевую терапию

Fig. 6. Dynamics of weight loss in patients receiving radiation therapy



Рис. 7. Частота возникновения мукозитов ротовой полости у пациентов, получающих лучевую терапию

Fig. 7. The incidence of oral mucositis in patients receiving radiation therapy

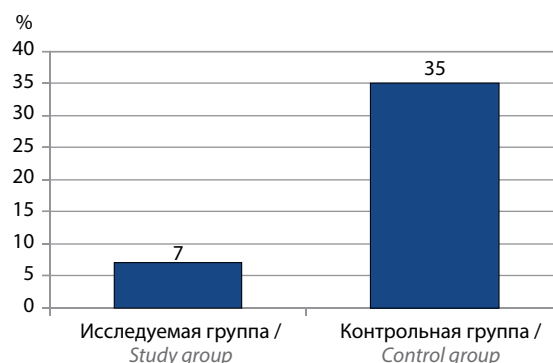


Рис. 8. Частота возникновения эзофагитов у пациентов, получающих лучевую терапию

Fig. 8. The incidence of esophagitis in patients receiving radiation therapy

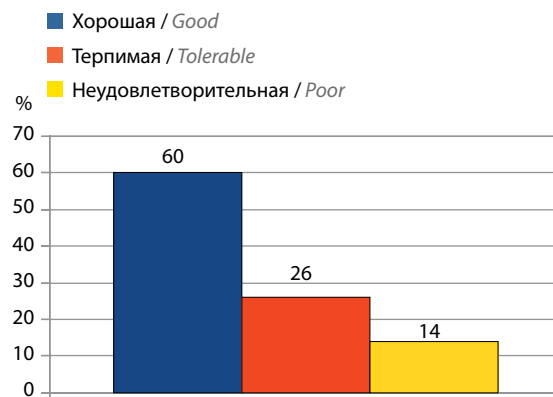


Рис. 9. Вкусовая переносимость препарата Фортикер в группе пациентов, получающих лучевую терапию

Fig. 9. Taste tolerance of FortiCare in a group of patients receiving radiation therapy



Рис. 10. Частота диареи I–II степеней у пациентов, получающих химиотерапию

Fig. 10. The incidence of grade I–II diarrhea in patients receiving chemotherapy

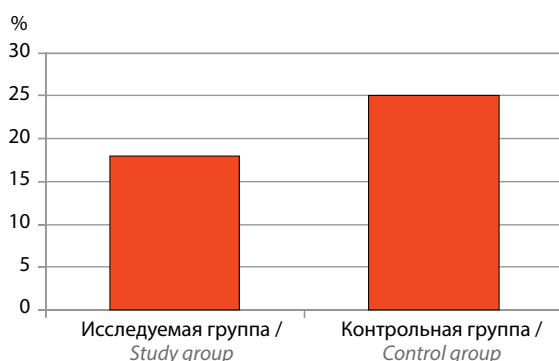


Рис. 11. Частота запоров у пациентов, получающих химиотерапию

Fig. 11. Frequency of constipation in patients receiving chemotherapy

Среди пациентов, получающих химиотерапию, вкусовая переносимость перорального энтерального питания Фортикер отмечена как «хорошая» в 60 % наблюдений, «терпимая» – в 30 %, «неудовлетворительная» – в 10 % (рис. 12).

Обсуждение

Функциональные и метаболические расстройства довольно часто встречаются у онкологических больных. Эти нарушения могут быть связаны как с самим заболеванием, так и с проводимым лечением. Так, в группе пациентов, получающих химиотерапию, в 70,5 % случаев основными факторами, приводящими к уменьшению объема потребляемой пищи, были снижение аппетита, тошнота, отсутствие вкусовых ощущений, извращение обоняния. Снижение массы тела и физической активности является одним из наиболее частых симптомов распространенного онкологического процесса. Механизмы развития данных симптомов обусловлены возникновением так называемой «цитокиновой бури», преобладанием процессов катаболизма над анаболизмом, воздействием определенных субстанций, продуцируемых опухолью, специфическим блокированием процессов синтеза белка в мышцах (например, на фоне таргетной терапии).

Применение нутритивной поддержки обеспечило уменьшение динамики снижения массы тела и повы-

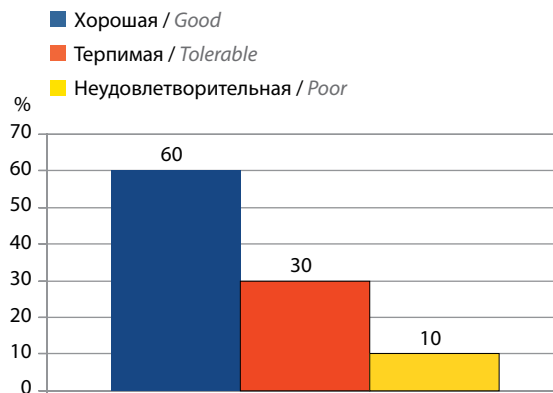


Рис. 12. Вкусовая переносимость препарата Фортикер в группе пациентов, получающих химиотерапию

Fig. 12. Taste tolerance of FortiCare in a group of patients receiving chemotherapy

шение физической активности, что, возможно, связано:

- с поступлением достаточного количества доступного для метаболизма белка и энергии, а также макро- и микроэлементов, необходимых для многих биохимических процессов;
- воздействием фармаконутриентов (эйкозопентаеновой кислоты, ЕРА), которые способствуют снижению потери мышечной массы.

Пероральное энтеральное питание Фортикер способствовало поддержанию функциональной активности пищеварительного тракта, что привело к снижению частоты гастроинтестинальных осложнений.

Данные исследования показали, что одним из основных факторов, ограничивающих применение перорального энтерального питания у онкологических больных, является извращение вкуса и обоняния. В связи с этим наличие у определенной питательной смеси нескольких вкусов может помочь решению этой проблемы.

Заключение

Энтеральное питание пациентов, получающих химиолучевую терапию по поводу гематологических и солидных новообразований, направлено в первую очередь на профилактику возможных гастроинтестинальных осложнений, а не только на коррекцию антропометрических показателей нутритивного статуса (масса тела, ИМТ и др.).

Эффективность применения парентерального питания и питания натуральными продуктами для профилактики гастроинтестинальных осложнений у данной категории пациентов существенно ниже.

Своевременное применение перорального энтерального питания, обогащенного фармаконутриентами, обеспечивает возможность проведения режимов противоопухолевого лечения.

Применение перорального энтерального питания Фортикер способствует:

- увеличению физической активности ($p > 0,05$);

- уменьшению частоты гастроинтестинальных осложнений (диареи, запоры) на фоне проведения химио- и лучевой терапии лечения ($p < 0,05$);
- снижению частоты лейкопении I степени в период химиотерапии;
- уменьшению частоты мукозитов ротовой полости ($p \leq 0,05$) и эзофагитов ($p > 0,05$).

Питание Фортикер препятствует прогрессирующему снижению массы тела в период лучевой терапии ($p \leq 0,05$). Хорошо переносится при ежедневном употреблении.

Состояние анорексии-кахексии — сложный многофакторный синдром, поэтому не все клинические исследования по его лечению являются успешными.

Разработка и внедрение методов профилактики и лечения CACS заслуживают глубокого экспериментального и клинического изучения. Исследования, публикуемые зарубежными авторами, порой не отражают состояние проблемы в нашей стране, поскольку у нас и за рубежом различны диагностические подходы и тактика лечения, а факторы прогноза противоречивы и окончательно не изучены. Увеличение числа онкологических пациентов, относящихся к контингенту с факторами риска развития CACS, требует не только пристального внимания клиницистов к данной проблеме,

но и разработки четких рекомендаций по диагностике и ведению таких больных. Это может способствовать решению сразу нескольких задач. Во-первых, позволит оптимизировать мониторинг онкологических больных, предрасположенных к развитию CACS при проведении противоопухолевого лечения. Во-вторых, обеспечит возможность разработки диагностического алгоритма для его предупреждения. В-третьих, использование выявленных критериев для прогнозирования, течения и исхода осложнений как амбулаторно, так и в стационаре будет направлено на создание благоприятных условий для проведения противоопухолевой терапии и тем самым на улучшение отдаленных результатов лечения и качества жизни больных.

Для планирования индивидуальных режимов фармацевтического и нефармацевтического лечения в многопрофильную команду необходимо включать не только онколога и нутрициолога, но и врачей других специальностей.

В настоящее время система рационального и оптимального применения лекарственных препаратов и диагностических процедур, а также величина затрат на терапию CACS онкологических больных не разработаны и требуют комплексного клинико-экономического анализа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. del Fabbro E., Inui A., Strasser F. Cancer Cachexia. Pocket book for cancer supportive care. Springer Healthcare, 2012.
2. Muscaritoli M., Molino A., Lucia S., Fanelli F.R. Cachexia: a preventable comorbidity of cancer. A T.A.R.G.E.T. approach. Crit Rev Oncol Hematol 2015;94(2):251–9. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2014.10.014.
3. Sazani P., Graziewicz M., Kole R. Splice switching oligonucleotides as potential therapeutics. In: Antisense Drug Technology: Principles, Strategies, and Applications. 2nd edn. Ed.: S.T. Crooke. Boca Raton, FL: CRC Press, 2007. Pp. 89–114.
4. Cerami A., Ikeda Y., Le Trang N. et al. Weight loss associated with an endotoxin-induced mediator from peritoneal macrophages: the role of cachectin (tumor necrosis factor). Immunol Lett 1985;11(3–4):173–7. DOI: 10.1016/0165-2478(85)90165-8.
5. Fearon K., Strasser F., Anker S.D. et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol 2011;12(5):489–95. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
6. Инструкция по применению препарата Неуластим. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. [Instructions for using the drug Neulastim. State Register of Medicines. Available at: (In Russ.)].
7. Кешаев С. Наглядная гастроэнтерология. Перевод под ред. акад. РАМН проф. В.Т. Ивашкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. [Keshae S. Visual gastroenterology. Translation ed. acad. RAMS prof. V.T. Ivashkin. Moscow: GEOTAR-Media, 2005. (In Russ.)].
8. Кинзирская Ю.А., Богуш Т.А., Остапчук Н.В., Фисенко В.Г. Гепатотоксическое действие лекарственных препаратов некоторых фармакологических групп. Клиническая медицина 2003;66(4):56–9. [Kinzirskaya Yu.A., Bogush T.A., Ostapchuk N.V., Fisenko V.G. Hepatotoxic effect of drugs of some pharmacological groups. Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine 2003;66(4):56–9. (In Russ.)].
9. Ванюшин Б.Ф. Эпигенетика сегодня и завтра. Вавиловский журнал генетики и селекции 2013;17(4/2):805–32. [Vanyushin B.F. Epigenetics today and tomorrow. Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii - Vavilov Journal of Genetics and Breeding 2013;17(4/2):805–32. (In Russ.)].
10. Daley R.J., Canada T. Managing the cancer anorexia-cachexia syndrome: a pharmacologic review. Oncol Nutr Connect 2004;12(4):1–6.
11. Протоколы клинических рекомендаций. Профессиональное общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии RASSC, 2019. С. 70–89. Доступно по: www.RASSC.org. [Protocols of clinical guidelines. Professional Society of Specialists in Supportive Therapy in Oncology RASSC, 2019. Pp. 70–89. Available at: www.RASSC.org. (In Russ.)].
12. Maltoni M., Nanni O., Scarpi E. High-dose progestins for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: a systematic review of randomised clinical trials. Ann Oncol 2001;12(3):289–300. DOI: 10.1023/a:1011156811739.
13. Fearon K.C.H., Von Meyenfeldt M.F., Moses A.G.W. et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. Gut 2003;52(10):1479–86. DOI: 10.1136/gut.52.10.1479.
14. Fearon K.C., Barber M.D., Moses A.G. et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. J Clin Oncol 2006;24(21):3401–7. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.5724.
15. Fearon K., Argiles J.M., Baracos V.E. et al. Request for regulatory guidance for cancer cachexia intervention trials. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2015;6(4):272–4. DOI: 10.1002/jcsm.12083.

Вклад авторов

А.В. Снеговой: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных литературы и их интерпретация, написание текста статьи;
В.Б. Ларионова: разработка концепции и дизайна исследования, окончательное одобрение статьи;

И.Б. Кононенко: сбор данных литературы и их интерпретация, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.V. Snegovoy: concept and design development, collection of literature data and their interpretation, article writing;

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

I.B. Kononenko: collection of literature data and their interpretation, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Снеговой / A.V. Snegovoy: <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>

В.Б. Ларионова / V.B. Larionova: <https://orcid.org/0000-0002-4614-606X>

И.Б. Кононенко / I.B. Kononenko: <https://orcid.org/0000-0002-7142-2986>

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.

Фармакоэкономическая оценка применения препаратов брентуксимаб ведотин, ниволумаб и пембролизумаб для терапии пациентов с рецидивом лимфомы Ходжкина

Н.А. Авксентьев^{1,2}, Е.М. Пазухина^{1,2}, Г.С. Тумян^{3,4}, П.А. Зейналова^{5,6}

¹ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Минфина России; Россия, 127006 Москва, Настасьинский переулок, 3, стр. 2;

²ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации»; Россия, 119571 Москва, проспект Вернадского, 82, стр. 1;

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

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁵Клинический госпиталь «Лапино»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

⁶ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8

Контакты: Николай Александрович Авксентьев na@nifi.ru

Введение. В России в 2018 г. было выявлено 3207 случаев лимфомы Ходжкина (ЛХ), преимущественно у взрослого населения. Несмотря на значительные успехи в лечении данного заболевания, примерно у 20–30 % больных развиваются рецидивы. Стандартом 2-й линии является высокодозная химиотерапия с аутологической трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Больные с рецидивом после аутологической трансплантации гемопоэтических стволовых клеток имеют неблагоприятный прогноз. Для лечения этой категории пациентов в последние годы с успехом применяются новые лекарственные препараты: брентуксимаб ведотин, ниволумаб, пембролизумаб.

Цель исследования — анализ влияния на бюджет в случае увеличения охвата больных рецидивирующей ЛХ лечением с использованием брентуксимаба ведотина за счет средств государственной системы здравоохранения.

Материалы и методы. На основе данных клинических исследований мы оценили расходы на лечение 1 больного рецидивирующей ЛХ с использованием брентуксимаба ведотина, ниволумаба и пембролизумаба. Численность пациентов, ежегодно приступающих к лечению с использованием этих препаратов, определялась на основании данных о закупках за счет средств государственного здравоохранения в 2019 г. Влияние на бюджет было определено как разница в расходах бюджетной системы России на закупку лекарственных препаратов в случае увеличения охвата больных рецидивирующей ЛХ лечением с использованием брентуксимаба ведотина на 10 и 20 процентных пунктов по сравнению с текущей практикой при одновременном пропорциональном снижении доли больных, которые получают ниволумаб или пембролизумаб. Горизонт анализа влияния на бюджет составил 6 лет.

Результаты. Расходы на лечение 1 больного рецидивирующей ЛХ в течение горизонта исследования 6 лет с использованием брентуксимаба ведотина (7,07 млн руб.) оказались на 2,15 млн руб. ниже, чем при лечении ниволумабом, и на 4,38 млн руб. ниже, чем при лечении пембролизумабом. Каждый год к терапии рассматриваемыми лекарственными препаратами приступает по 295 больных ЛХ. При увеличении доли больных, ежегодно приступающих к терапии с использованием брентуксимаба ведотина, с текущих 60 до 70 % пациентов, получающих один из рассматриваемых препаратов, экономия расходов за 6 лет составит 171 млн руб., что позволит дополнительно пролечить 24 пациента с применением брентуксимаба ведотина без увеличения расходов бюджета. При увеличении доли больных рецидивирующей ЛХ, получающих брентуксимаб ведотин, до 80 % экономия средств государственного здравоохранения за 6 лет составит 341 млн руб., что позволит дополнительно пролечить 48 пациентов.

Заключение. Брентуксимаб ведотин является ресурсосберегающим вариантом лечения рецидивирующей ЛХ по сравнению с ниволумабом и пембролизумабом, а увеличение доли пациентов, получающих брентуксимаб ведотин, позволит пролечить дополнительных пациентов без увеличения расходов бюджета.

Ключевые слова: рецидивирующая лимфома Ходжкина, брентуксимаб ведотин, ниволумаб, пембролизумаб, анализ влияния на бюджет

Для цитирования: Авксентьев Н.А., Пазухина Е.М., Тумян Г.С., Зейналова П.А. Фармакоэкономическая оценка применения препаратов брентуксимаб ведотин, ниволумаб и пембролизумаб для терапии пациентов с рецидивом лимфомы Ходжкина. Онкогематология 2020;15(4):103–12.

Pharmacoeconomic analysis of therapy with brentuximab vedotin, nivolumab and pembrolizumab in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma

N.A. Avxentyev^{1,2}, E.M. Pazuhina^{1,2}, G.S. Tumyan^{3,4}, P.A. Zeynalova^{5,6}

¹Research Institute of Finance, Ministry of Finance of Russia; Build 2, 3 Nastas'inskiy Pereulok, Moscow 127006, Russia;

²Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration;

Build. 1, 82 Vernadskogo Prospekt, Moscow 119571, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;

24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia;

Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁵Clinical Hospital "Lapino"; 111 Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia;

8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Background. In the Russian Federation, in 2018 3,207 new cases of Hodgkin's lymphoma (HL) were detected, mainly in adults. Despite significant advances in the treatment of this disease, approximately 20–30 % of patients develop relapses. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation is the standard 2nd line therapy. Patients with relapse after autologous hematopoietic stem cell transplantation have a poor prognosis. Brentuximab vedotin, nivolumab, and pembrolizumab are indicated for treatment of relapsed HL after autologous stem cell transplantation.

The objective of this study is to conduct budget impact analysis of increasing the share of patients with relapsed HL, who are treated with brentuximab vedotin.

Materials and methods. We estimated medication costs of using brentuximab vedotin, nivolumab, and pembrolizumab based on clinical trials data. The number of patients who annually start treatment using these alternatives was determined using data on purchases of drugs by public health funds in 2019. Budget impact was defined as the difference in public health expenditures on medications in case of increase in brentuximab vedotin share by 10 or 20 percentage points compared to current practice, with a proportional decrease in the share of patients, who receive nivolumab or pembrolizumab. Time horizon was 6 years.

Results. Expenses for treatment of a single patient with relapsed HL within 6-year study horizon using brentuximab vedotin (7.07 million rubles) were 2.15 million rubles less than in case of treatment with nivolumab, and 4.38 million rubles less than for pembrolizumab. There are 295 patients with relapsed HL, who start treatment with brentuximab vedotin, nivolumab or pembrolizumab annually. If the proportion of patients, who start therapy using brentuximab vedotin, increases from the current 60 % to 70 %, cost savings over 6 years will be 171 million rubles, which corresponds to extra 24 patients who can be treated using brentuximab vedotin without increasing budget expenditures. If the proportion of patients with relapsed HL receiving brentuximab vedotin increases to 80 %, savings in public health funds over 6 years will amount to 341 million rubles, which allows treating 48 additional patients with brentuximab vedotin without budget increase.

Conclusion. Brentuximab vedotin is a cost-saving treatment option of relapsed HL, compared to nivolumab and pembrolizumab. Increasing share of patients, who receive brentuximab vedotin, allows treating additional patients without increase in public health budget.

Key words: relapsed Hodgkin's lymphoma, brentuximab vedotin, nivolumab, pembrolizumab, budget impact analysis

For citation: Avxentyev N.A., Pazuhina E.M., Tumyan G.S., Zeynalova P.A. Pharmacoeconomic analysis of therapy with brentuximab vedotin, nivolumab and pembrolizumab in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(4): 103–112. (In Russ.).

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ, лимфогранулематоз, код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: С81) — В-клеточная опухоль с выраженным реактивным полиморфноклеточным микроокружением. Традиционно выделяют классическую (95 %) и нодулярную ЛХ с лимфоидным преобладанием [1]. Медиана возраста больных составляет 30 лет [2].

В России в 2018 г. было выявлено 3207 новых случаев ЛХ, причем только 259 из них — у детей в возрасте 0–17 лет [3].

Несмотря на значительные успехи в лечении данного заболевания, примерно у 20–30 % больных развиваются рецидивы [4]. Стандартом 2-й линии является высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), при этом у половины больных наблюда-

ются рецидивы ЛХ. В последние годы для лечения этих больных успешно применяются новые лекарственные средства с уникальным механизмом действия: брентуксимаб ведотин, ниволумаб, пембролизумаб [1].

Брентуксимаб ведотин — конъюгат моноклонального антитела и цитотоксического агента, который адресно доставляется к CD30⁺-опухолевым клеткам Рид–Штернберга и вызывает их избирательный апоптоз. Препарат вводится каждые 3 нед, планируется не более 16 циклов лечения [5].

Ниволумаб — человеческое моноклональное антитело IgG4-типа к рецептору программируемой смерти PD-1 [6]. Ниволумаб снимает торможение цитотоксических Т-лимфоцитов, вызванное воздействием опухолевых клеток, и способствует активизации естественного противоопухолевого иммунного ответа [7, 8]. Терапия должна продолжаться при сохранении

клинического эффекта до появления признаков непереносимой токсичности [9].

Пембролизумаб — гуманизированное моноклональное антитело IgG4-типа, селективно блокирующее взаимодействие между рецептором PD-1 на Т-лимфоцитах и его лигандами PD-L1 и PD-L2 на клетках опухоли. Препарат применяется до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [10].

Цель исследования — проведение анализа влияния на бюджет в случае увеличения охвата больных рецидивирующей ЛХ лечением с использованием брентуксимаба ведотина за счет средств государственной системы здравоохранения при пропорциональном снижении охвата больных терапией с применением ниволумаба и пембролизумаба. **Гипотеза исследования** заключается в том, что более широкое использование брентуксимаба ведотина по сравнению с текущей практикой сократит расходы государственной системы здравоохранения.

Материалы и методы

Согласно инструкции по медицинскому применению брентуксимаб ведотин показан для лечения пациентов с рецидивирующей/рефрактерной CD30⁺-ЛХ после ауто-ТГСК или после минимум 2 линий предшествующей терапии, когда ауто-ТГСК не может рассматриваться как вариант лечения [5].

Согласно отечественным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЛХ [1] для лечения пациентов старше 18 лет с рецидивом или рефрактерностью после ауто-ТГСК и брентуксимаба ведотина либо после 3 и более линий системной терапии, включающей ауто-ТГСК, в качестве одной из возможных опций рекомендуется проведение терапии ниволумабом. Пациентам с классической ЛХ с рецидивом или рефрактерностью после 3 и более линий системной терапии в качестве одной из возможных опций рекомендуется проведение терапии пембролизумабом [1]. Указанные показания также содержатся в инструкциях по медицинскому применению препаратов ниволумаб [11] и пембролизумаб [10].

Таким образом, брентуксимаб ведотин, ниволумаб и пембролизумаб могут рассматриваться в качестве альтернативы в следующей клинической ситуации: лечение взрослых больных рецидивирующей/рефрактерной ЛХ, ранее не получавших брентуксимаб ведотин, после как минимум 3 линий терапии, одна из которых включала ауто-ТГСК. В настоящем исследовании рассматривалась именно эта группа пациентов.

В качестве технологий сравнения рассматривались следующие терапевтические опции:

- брентуксимаб ведотин в режиме применения 1,8 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 нед до прогрессирования, но не более 16 циклов [5];
- ниволумаб в режиме применения 240 мг 1 раз в 2 нед до прогрессирования [11];

- пембролизумаб в режиме применения 200 мг 1 раз в 3 нед до прогрессирования [10].

Для проведения фармакоэкономического анализа была разработана неоднородная* марковская модель, описывающая длительность терапии с использованием вариантов сравнения (рис. 1) и предполагающая следующие последовательные взаимоисключающие состояния, в которых могут находиться пациенты: 1) стабильная фаза; 2) прогрессирование или смерть.

Горизонт моделирования составил 6 лет (2021–2026 гг.), что связано с тем, что бюджетный эффект от изменения подходов к лечению пациентов носит накопительный характер и полностью проявляется спустя продолжительное время. Шаг моделирования составил 1 нед.

В начальном периоде модели все пациенты находятся в состоянии «стабильная фаза». С первого периода начинается терапия брентуксимабом ведотином (в варианте сравнения 1), ниволумабом (в варианте 2) или пембролизумабом (в варианте 3). По прошествии одного периода моделирования пациенты могут либо остаться в данном состоянии и продолжить лечение, либо перейти в состояние «прогрессирование» или «смерть».

Вероятность прогрессии в каждый период моделирования при использовании определенного варианта терапии определяется исходя из соответствующей выживаемости без прогрессирования. В качестве оценки выживаемости без прогрессирования использовались аппроксимации кривой выживаемости без прогрессирования из когортного исследования брентуксимаба ведотина NCT00848926 [12], из мультикогортного исследования CheckMate 205 [7] для ниволумаба (когорты А) и из мультикогортного исследования KEYNOTE-087 [13] для пембролизумаба (когорты 3). Аппроксимация кривых выживаемости без прогрессирования проводилась посредством распознавания оригинальных кривых дожития с помощью сервиса WebPlotDigitizer,



Рис. 1. Марковская модель исследования (составлено авторами)
Fig. 1. Markov model (compiled by the authors)

*В неоднородной марковской модели вероятности перехода между состояниями зависят от времени в модели.

восстановления исходных данных о выживаемости с использованием алгоритма, описанного в [14], и последующего приближения восстановленных данных с применением функции `flexsurvreg` пакета `flexsurv` для языковой среды R.

Оригинальные кривые выживаемости без прогрессирования и наилучшие результаты их аппроксимаций представлены на рис. 2.

В анализе влияния на бюджет учитывались только прямые расходы на основную лекарственную терапию.

Все учитываемые затраты оценивались в расчете на 1 пациента с позиции государственной системы российского здравоохранения.

С учетом того что дозировка брентуксимаба ведотина не является фиксированной и зависит от массы тела пациента, она была принята равной 70,8 кг. Разделение упаковок не разрешалось. Брентуксимаб ведотин выпускается в виде флаконов по 50 мг, соответственно, на 1 цикл лекарственной терапии требуется 3 флакона. Ниволумаб выпускается в 2 дозировках:

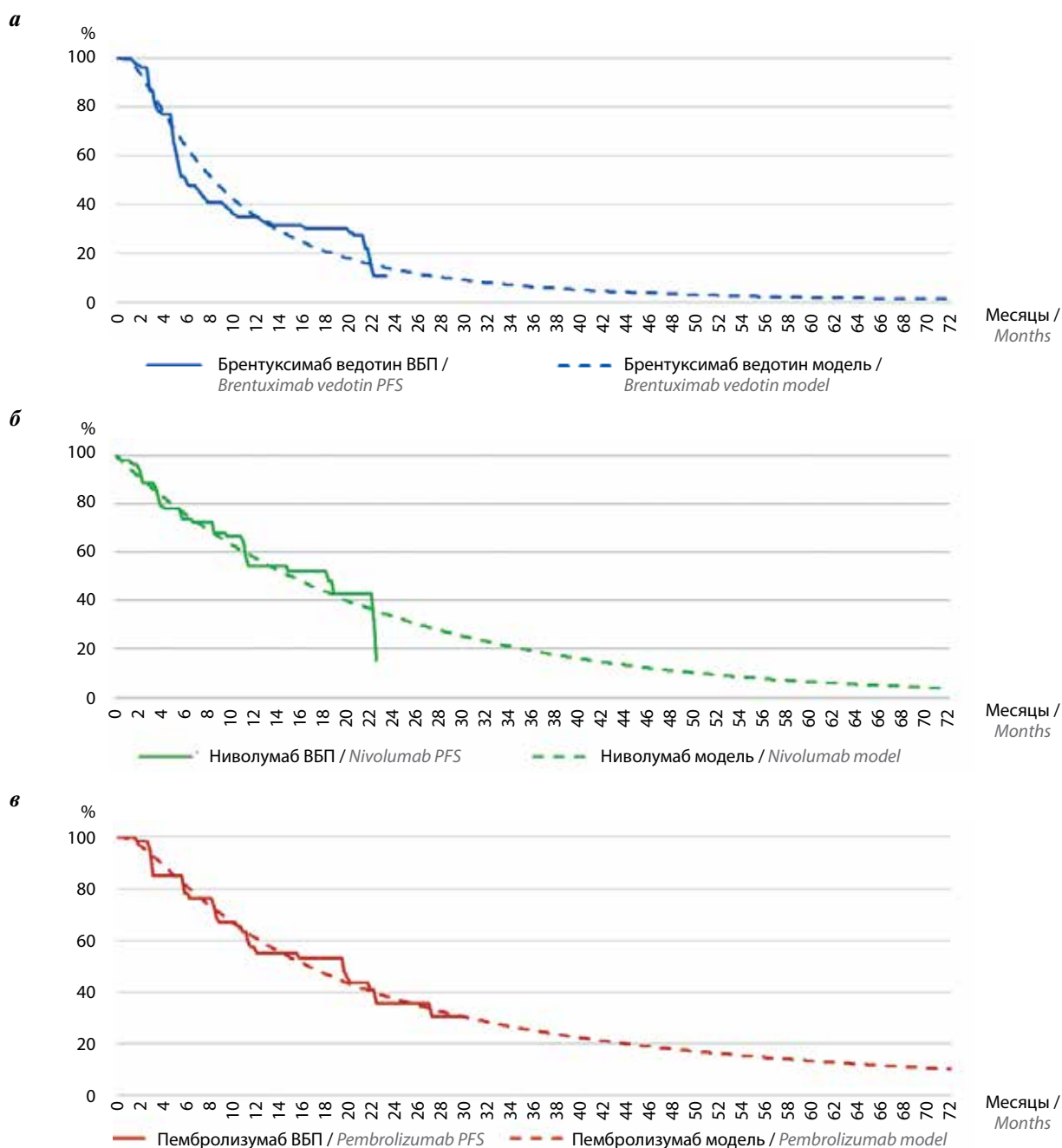


Рис. 2. Оригинальная кривая выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ее аппроксимация для (расчеты авторов): а — брентуксимаба ведотина; б — ниволумаба; в — пембролизумаба

Fig. 2. Original progression-free survival (PFS) curves and their approximations (authors' calculations) for: а — brentuximab vedotin; б — nivolumab; в — pembrolizumab

100 и 40 мг, таким образом, в модели на 1 цикл терапии ниволумабом в режиме применения 240 мг 1 раз в 2 нед требуется 2 флакона по 100 мг и 1 флакон по 40 мг. Пембролизумаб выпускается во флаконах по 100 мг, соответственно, на 1 цикл лекарственной терапии требуется 2 флакона.

Цены лекарственных препаратов, использованные в модели, соответствовали средневзвешенным ценам государственных закупок по данным IQVIA в 2019 г. и представлены в табл. 1. Все расходы на лекарственную терапию, учитываемые в модели, включали налог на добавленную стоимость.

Официальные данные о числе больных рецидивирующей/рефрактерной ЛХ в России отсутствуют. Для оценки численности таких больных, ежегодно приступающих к терапии брентуксимабом ведотином, ниволумабом или пембролизумабом, была использована следующая методика.

- Согласно данным IQVIA за 2019 г., за счет средств государственного здравоохранения было закуплено 9218 упаковок брентуксимаба ведотина, 77178 и 49180 упаковок ниволумаба объемом 100 и 40 мг соответственно, 45459 упаковок пембролизумаба.
- Было сделано допущение о том, что для пациентов с рецидивом ЛХ предназначалось 65 % закупок брентуксимаба ведотина, 10 % закупок ниволумаба и 5 % закупок пембролизумаба.
- На основании данных о выживаемости без прогрессирования на горизонте 6 лет для брентуксимаба ведотина [12], ниволумаба [7], пембролизумаба [13], а также с учетом режимов применения данных препаратов оценено среднее количество мг активного вещества на 1 пациента, необходимое на протяжении 6 лет (313 нед) лечения.
- Сделано предположение о том, что число пациентов с рецидивом ЛХ, приступающих к лечению брентуксимабом ведотином, ниволумабом и пем-

бролизумабом каждый год, является стабильным и соответствует числу пациентов, приступивших к терапии в 2019 г. Тогда численность таких пациентов может быть оценена путем деления общего объема закупок лекарственного препарата, предназначенных для больных рецидивирующей ЛХ (в мг), на среднее количество мг активного вещества на 1 пациента, необходимое на протяжении 6 лет лечения.

- На последнем этапе была определена общая численность пациентов, приступающих к терапии с использованием вариантов сравнения каждый год, путем суммирования пациентов, приступающих к терапии с применением каждого из вариантов сравнения.

Предполагалось, что в случае сохранения текущей практики лечения рецидивирующей ЛХ в 2021–2026 гг. к терапии с использованием каждого из вариантов сравнения будет приступать такое же число пациентов, что и в 2019 г.

Далее рассматривалось 2 сценария. В сценарии 1 начиная с 2021 г. к терапии с использованием брентуксимаба ведотина каждый год будет приступать на 10 процентных пунктов больше пациентов, чем при сохранении текущей практики. В сценарии 2 соответствующий рост составил 20 процентных пунктов. Во всех сценариях общая численность больных, приступающих к терапии каждый год, является одинаковой и соответствует численности целевой популяции пациентов, определенной ранее. Предполагалось, что пациенты, начавшие терапию до 2021 г., продолжат лечение тем лекарственным препаратом, который они получали ранее.

Влияние на бюджет определялось как разница расходов на лечение пациентов в сценариях 1 и 2 по сравнению с сохранением текущей практики в 2021–2026 гг.

Таблица 1. Цены на лекарственные препараты (IQVIA, расчеты авторов)

Table 1. Medicines prices (IQVIA, authors' calculations)

Международное непатентованное наименование International non-proprietary name	Форма выпуска Pharmaceutical dosage form	Средняя закупочная цена на 1 упаковку с НДС в 2019 г., руб. Average purchase price for 1 package with VAT in 2019, rubles
Брентуксимаб ведотин Brentuximab vedotin	50 мг, № 1 50 mg, N1	212 732
Ниволумаб Nivolumab	10 мг/мл, 10 мл, № 1 10 mg/mL, 10 mL, N1	89 257
Ниволумаб Nivolumab	10 мг/мл, 4 мл, № 1 10 mg/mL, 4 mL, N1	35 875
Пембролизумаб Pembrolizumab	25 мг/мл, 4 мл, № 1 25 mg/mL, 4 mL, N1	170 386

Примечание. НДС — налог на добавленную стоимость.

Note. VAT — value added tax.

В ходе анализа дополнительных возможностей для обоих сценариев мы также рассчитали число пациентов, которые могут быть дополнительно пролечены с использованием брентуксимаба ведотина за счет средств, высвободившихся от изменения текущей практики лечения рецидивирующей ЛХ, т.е. без увеличения расходов бюджета по сравнению с сохранением текущей практики лечения. Для этого общее влияние на бюджет за 6 лет (с учетом дисконтирования) в сценариях 1 и 2 было разделено на величину дисконтированных прямых медицинских расходов, связанных с применением брентуксимаба ведотина у 1 пациента за период 6 лет.

Для проверки устойчивости полученных в обоих сценариях результатов был проведен однофакторный анализ чувствительности суммарного влияния на бюджет за 6 лет.

Результаты

Недисконтированные прямые медицинские расходы на 1 пациента приведены в табл. 2. Вариант с использованием брентуксимаба ведотина за 6 лет на 2 741 575 руб. дешевле по сравнению с ниволумабом и на 5 304 049 руб. дешевле по сравнению с пембролизумабом. Разница в расходах связана в первую очередь с тем, что число циклов приема брентуксимаба ведотина ограничено 16.

Результаты оценки числа больных рецидивирующей ЛХ, которые ежегодно приступают к терапии в текущей практике с использованием вариантов сравнения, представлены в табл. 3. Видно, что большая часть больных (177 (60 %) из 295 больных) получают брентуксимаб ведотин, далее следуют ниволумаб ($n = 87$; 29 %) и пембролизумаб ($n = 31$; 10 %). В сценариях 1 и 2 число больных, получающих брентуксимаб ведотин, возрастает до 207 (70 %) и 236 (80 %) человек соответственно (см. табл. 3).

Таблица 2. Недисконтированные прямые медицинские расходы на лекарственное обеспечение на 1 пациента, руб. (расчеты авторов)

Table 2. Undiscounted direct medical costs for drug provision per patient, rubles (authors' calculations)

Год после начала лечения Year after therapy start	Брентуксимаб ведотин Brentuximab vedotin	Ниволумаб Nivolumab	Пембролизумаб Pembrolizumab
1-й 1 st	7 190 771	4 340 263	4 997 537
2-й 2 nd	0	2 513 737	2 764 182
3-й 3 rd	0	1 455 874	1 794 069
4-й 4 th	0	843 194	1 313 749
5-й 5 th	0	488 350	902 564
6-й 6 th	0	290 928	722 719
<i>Всего</i> <i>Total</i>	7 190 771	9 932 346	12 494 819

Таблица 3. Число больных, ежегодно приступающих к приему препаратов сравнения в текущей практике и в сценариях 1 и 2, n (расчеты авторов)

Table 3. The number of patient annually starting therapy with comparison drugs in current practice and in scenarios 1 and 2, n (authors' calculations)

Международное непатентованное наименование International non-proprietary name	Число пациентов, ежегодно приступающих к терапии Number of patient annually starting therapy		
	в текущей практике in current practice	в сценарии 1 in scenario 1	в сценарии 2 in scenario 2
Брентуксимаб ведотин Brentuximab vedotin	177	207	236
Ниволумаб Nivolumab	87	65	44
Пембролизумаб Pembrolizumab	31	23	15
<i>Всего</i> <i>Total</i>	295	295	295

При сохранении текущей практики расходы бюджетной системы России на закупку лекарственных препаратов для лечения больных рецидивирующей ЛХ оцениваются в 2527 млн руб. ежегодно. В сумме за период 2021–2026 гг. общие расходы составят 15 162 млн руб., что эквивалентно 13 468 млн руб. при учете дисконтирования (табл. 4).

В сценарии 1 расходы бюджетной системы здравоохранения России за период 2021–2026 гг. составят 13 297 млн руб. с учетом дисконтирования, что на 171 млн руб., или 1,3 %, меньше, чем при сохранении текущей практики (см. табл. 4). В сценарии 2 по сравнению с текущей практикой расходы системы здравоохранения России за период 2021–2026 гг. составят 13 127 млн руб. с учетом дисконтирования, что на 341 млн руб., или 2,5 %, меньше, чем при сохранении текущей практики (см. табл. 4).

Анализ дополнительных возможностей показал, что в сценарии 1 экономия за 6 лет позволяет дополнительно пролечить 24 пациента, оставаясь в рамках

бюджета, соответствующего текущей практике лечения больных. В сценарии 2 объем полученной за 6 лет экономии позволяет дополнительно пролечить 48 больных без увеличения расходов бюджета (табл. 5).

Обсуждение

В первую очередь отметим, что наибольшее влияние на результаты расчетов оказывают предпосылки о ценах на брентуксимаб ведотин, ниволумаб и пембролизумаб. Изменения численности популяции больных первого года влияют на экономию бюджета в меньшей степени. Однако во всех рассмотренных случаях основной вывод настоящего исследования оказывается неизменным: увеличение охвата больных рецидивирующей ЛХ терапией с использованием брентуксимаба ведотина вместо ниволумаба или пембролизумаба приводит к высвобождению бюджетных средств по сравнению с текущей практикой лечения больных (рис. 3, 4).

Таблица 4. Расходы бюджета на приобретение лекарственных препаратов и анализ влияния на бюджет, млн руб. (с учетом дисконтирования) (расчеты авторов)

Table 4. Budget expenditures for the purchase of medicines and analysis of budget impact, rubles million (including discounting) (authors' calculations)

Показатель Characteristic	Брентуксимаб ведотин Brentuximab vedotin	Ниволумаб Nivolumab	Пембролизумаб Pembrolizumab	Всего Total	Влияние на бюджет Budget impact
Сохранение текущей практики Maintaining current practice	6793	4611	2064	13 468	—
Сценарий 1 Scenario 1	7925	3695	1677	13 297	–171 (–1,3 %)
Сценарий 2 Scenario 2	9057	2780	1290	13 127	–341 (–2,5 %)

Таблица 5. Анализ дополнительных возможностей (расчеты авторов)

Table 5. Analysis of additional possibilities (authors' calculations)

Сценарий Scenario	Объем экономии по сравнению с текущей практикой, руб. Savings compared to current practice, rubles	Расходы на 1 пациента за 6 лет при использова- нии брентуксимаба ведотина, руб. Costs per patient over 6 years when using brentuximab vedotin, rubles	Число пациентов, которые могут быть пролечены брентуксимабом ведотином без увеличения бюджета, n Number of patients who can be treated with brentuximab vedotin without increasing the budget, n
1. Увеличение охвата больных брентуксимабом ведотином на 10 п.п. 1. Increase the share of patients treated with brentuximab vedotin by 10 p.p.	170 577 815	7 067 587	24
2. Увеличение охвата больных брентуксимабом ведотином на 20 п.п. 2. Increase the share of patients treated with brentuximab vedotin by 20 p.p.	341 155 630	7 067 587	48

Примечание. п.п. — процентный пункт.

Note. p.p. — percentage point.

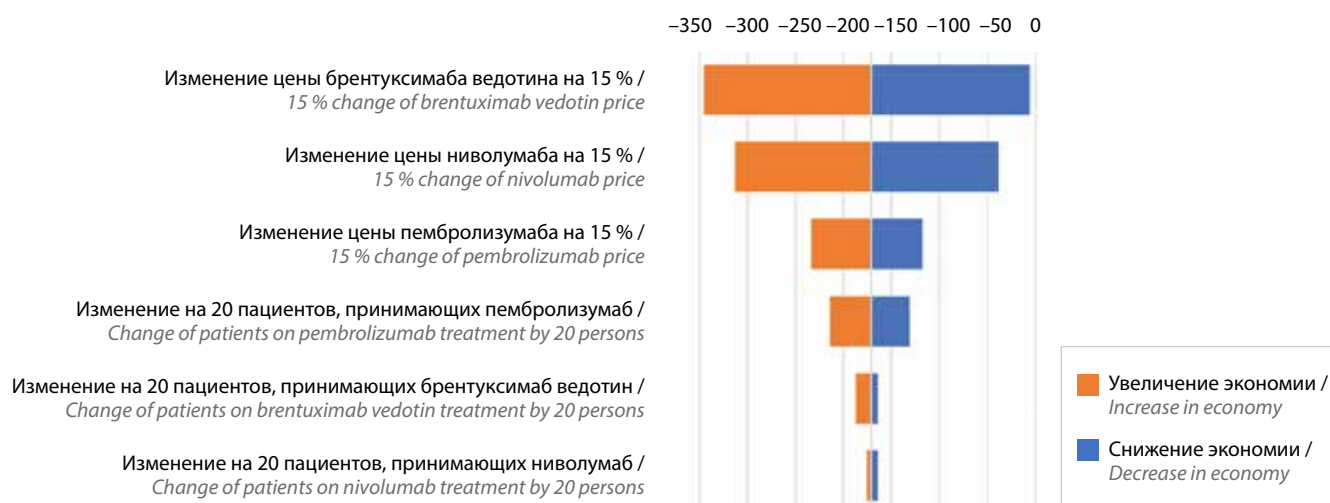


Рис. 3. Результаты анализа чувствительности влияния на бюджет в сценарии 1, % (расчеты авторов)
Fig. 3. Sensitivity analysis of budget impact results in scenario 1, % (authors' calculations)

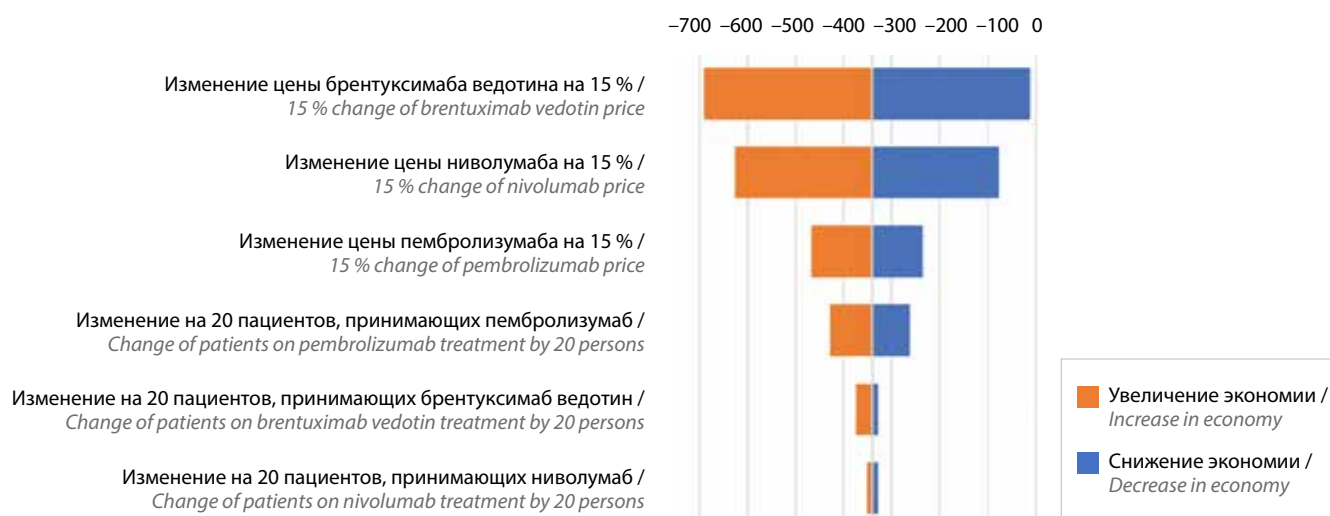


Рис. 4. Результаты анализа чувствительности влияния на бюджет в сценарии 2, % (расчеты авторов)
Fig. 4. Sensitivity analysis of budget impact results in scenario 2, % (authors' calculations)

В настоящем исследовании мы не учитывали возможные различия в эффективности терапии с использованием вариантов сравнения.

При интерпретации полученных результатов также необходимо учитывать ограничения предложенного в настоящем исследовании подхода.

Для моделирования выживаемости без прогрессирования использовались результаты когортных исследований [7, 12, 13]. Несмотря на высокий уровень доказательности, они могут не в полной мере соответствовать реальной российской практике.

Во всех вариантах сравнения отмена лекарственной терапии может произойти не только из-за прогрессирования заболевания, но также из-за непереносимой токсичности лечения. В таком случае длительность лекарственной терапии изменится по сравнению со значением, использованным в модели.

Структура и численность пациентов с рецидивирующей ЛХ, получающих лекарственные препараты за счет средств государственного здравоохранения, предполагались стабильными. В реальности может наблюдаться вариативность в ежегодном числе больных, приступающих к приему рассматриваемых лекарственных препаратов.

В действительности показания препаратов сравнения не полностью совпадают. Брентуксимаб ведотин может применяться раньше ингибиторов PD-1, а факт его использования не исключает возможности назначения данных препаратов позднее. Фармакоэкономическая оценка применения различных последовательностей терапии с использованием вариантов сравнения выходит за рамки данной работы и требует проведения дополнительного исследования.

Заключение

Брентуксимаб ведотин является ресурсосберегающим вариантом терапии рецидивирующей ЛХ по сравнению с ингибиторами PD-1: расходы на лечение 1 пациента с использованием данного препарата (7,07 млн руб.) оказались на 2,15 млн руб. ниже, чем при терапии ниволумабом, и на 4,38 млн руб. ниже, чем при терапии пембролизумабом.

При увеличении доли пациентов, ежегодно приступающих к терапии с использованием брентуксимаба ведотина, с текущих 60 до 70 % больных, получающих брентуксимаб ведотин, ниволумаб или

пембролизумаб, экономия расходов за 6 лет составит 171 млн руб., что позволяет дополнительно пролечить 24 пациента с применением брентуксимаба ведотина без увеличения расходов бюджета.

При увеличении доли больных рецидивирующей ЛХ, получающих брентуксимаб ведотин, до 80 % экономия средств государственного здравоохранения за 6 лет составит 341 млн руб., что позволяет за это время дополнительно пролечить 48 пациентов с использованием брентуксимаба ведотина по сравнению с сохранением текущей практики лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Национальное гематологическое общество. Российское профессиональное общество онкогематологов. «Клинические рекомендации. Лимфома Ходжкина у взрослых», 2020. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/116>. [National Hematological Society. Russian professional society of oncohematologists. "Clinical guidelines. Hodgkin's lymphoma in adults", 2020. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/116>. (In Russ.)].
2. Venkataraman G., Kamran Mirza M., Eichenauer D.A., Diehl V. Current status of prognostication in classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2014;165(3):287–99. DOI: 10.1111/bjh.12759.
3. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.)].
4. Демина Е.А. Таргетная терапия брентуксимабом ведотином при лечении рецидивов и рефрактерных форм классической лимфомы Ходжкина. Медицинский совет 2017;(14):88–92. [Demina E.A. Targeted therapy with brentuximab vedotin in relapsed and refractory forms of classical Hodgkin lymphoma. *Meditsinskiy sovet* = Medical Council 2017;(14):88–92. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-14-88-92.
5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Адцетрис (брентуксимаб ведотин). Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7811d237-0bd6-4e18-b3a1-725014d5a6f1&t=. (In Russ.)].
6. Демина Е.А. Блокада PD-1-пути ниволумабом – новая возможность иммунотерапии классической лимфомы Ходжкина. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2018;11(3):213–9. [Demina E.A. PD-1 blockade with nivolumab as a new immunotherapy for classical Hodgkin's lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2018;11(3):213–9. (In Russ.)]. DOI: 0.21320/2500-2139-2018-11-3-213-219.
7. Armand P., Engert A., Younes A. et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 trial. *J Clin Oncol* 2018;36(14):1428–39. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.0793.
8. Chen R., Gopal A.K., Smith S.E. et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016;128(12):1562–6. DOI: 10.1182/blood-2016-02-699850.
9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Опдиво. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=42413f12-c14a-42de-8f96-614626e78e68&t= (дата обращения 04.04.2020). [Instructions for the medical use of Opdivo. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=42413f12-c14a-42de-8f96-614626e78e68&t= (access date 04.04.2020). (In Russ.)].
10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Китруда (пембролизумаб). Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ce633e2e-4d17-4d54-acf1-c06a005e21bd&t=. [Instructions for the medical use of Keytruda (pembrolizumab). State Register of Medicines of the Ministry of Health of Russia. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ce633e2e-4d17-4d54-acf1-c06a005e21bd&t=. (In Russ.)].
11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Опдиво (ниволумаб). Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0cc9c236-c5dd-447c-87d6-f112e77047e0&t=. [Instructions for the medical use of Opdivo (nivolumab). State Register of Medicines of the Ministry of Health of Russia. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0cc9c236-c5dd-447c-87d6-f112e77047e0&t=. (In Russ.)].
12. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30(18):2183–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0410.
13. Chen R., Luigi Zinzani P., Ju Lee H. et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood* 2019;134(14):1144–53. DOI: 10.1182/blood.2019000324.
14. Guyot P., Ades A.E., Ouwens M.J.N.M., Welton N.J. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan–Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* 2012;12(1):9. DOI: 10.1186/1471-2288-12-9.

Вклад авторов

Н.А. Авксентьев: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа;
Е.М. Пазухина: анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Г.С. Тумян, П.А. Зейналова: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

N.A. Avxentyev: developing the research design, obtaining data for analysis;
E.M. Pazuhina: analysis of the obtained data, article writing;
G.S. Tumyan, P.A. Zeynalova: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Авксентьев / N.A. Avxentyev: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>
Г.С. Тумян / G.S. Tumyan: <https://orcid.org/0000-0002-5771-4413>
П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено при поддержке компании Takeda.

Financing. The study was performed with the support of Takeda.