

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

ONCOHEMATOLOGY

*Лечение первичных лимфом
центральной нервной системы*

*Микросателлитная
нестабильность (MSI, EMAST)
в патогенезе фолликулярной
лимфомы*

*Экстракорпоральная
мембранная оксигенация
при остром респираторном
дистресс-синдроме у ребенка
с опухолью центральной нервной
системы*

*Вакцинация против SARS-COV-2
в онкологической практике*



ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

2 2021
Том 16 /
Volume 16

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.

2^{ТОМ 16}
'21

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 Ю.В. Перевиспа

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. 2021. Том 16.
№ 2. 1–108.
Сдано в печать 31.05.2021.
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2021
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42167
Отпечатано в типографии
«Мэйл Текнолоджи». 105082,
Москва, Переведеновский
пер., 13, стр. 16.
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)

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)

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

ПОМОШНИК 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 Rudolfstiftung (Вена, Австрия)

Мякова Наталья Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением онкогематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Никитин Евгений Александрович, д.м.н., руководитель дневного стационара Городского гематологического центра ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Паровичникова Елена Николаевна, д.м.н., руководитель отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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 ФGAOY BO «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Рябухина Юлия Евгеньевна, к.м.н., врач-гематолог, онколог, Онкологический центр Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (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 ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия 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)

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

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

2 Vol. 16
'21

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 Yu.V. Perevispa

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. 2021. Volume 16.
No. 2. 1–108. Submitted: 31.05.2021.
© PH "ABV-Press", 2021
Pressa Rossii catalogue index: 42167
Printed at the Mail Technology Ltd
105082, Moscow, Perevedenovsky
lane, 13 building 16.
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)

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)

Dobrovoin 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)

Ryabukhina Yulia E., MD, PhD, hematologist, oncologist; Oncological Center, Clinical Hospital “Lapino 2” of the “Mother and Child” Group of companies (Moscow, Russia)

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

Uss Anatoly L., MD, PhD, Professor, Chief Hematologist of Ministry of Health of the Republic of Belarus, Member of Transplantology Committee of the Council of Europe and European Bone Marrow Transplantation Group, Head of Republican Center for Hematology and Bone Marrow Transplantation (Minsk, Republic of Belarus)

Fechina Larisa G., MD, PhD, Honored Doctor of the Russian Federation, Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology of Regional Children’s Clinical Hospital No. 1, Head of Center of Children’s Oncology and Hematology (Yekaterinburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

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

Lukina Elena A., MD, PhD, Professor, Head of Clinical Research Department of Rare Diseases, Leading Researcher of the Department of Leukemia Chemotherapy and Erythron Pathology in National Research Center for Hematology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

Rumyantsev Alexander G., MD, PhD, professor, Academician of Russian Academy of Sciences, President of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia; Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia, Chief Pediatric Hematologist/Oncologist of Ministry of Health of Russia, Board Member of the Union of Pediatricians of Russia (Moscow, Russia)

Roumiantsev Sergey A., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Strategic Development, Head of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Head of Translational and Regenerative Medicine Department of Moscow Institute of Physics and Technology (State University) of Ministry of Education and Science of Russia (Moscow, Russia)

Talalaev Alexander G., MD, PhD, Professor, Head of Pathology Department in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia based in Morozov Children’s Municipal Clinical Hospital, Chief Children’s Pathologist of Moscow (Moscow, Russia)

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

- И.В. Черкашина, М.А. Вернюк, А.М. Червонцева, Е.Е. Гущина, Л.С. Хайруллина, В.В. Лунин, П.А. Зейналова, А.А. Феденко*
 Лечение первичных лимфом центральной нервной системы. 10
- Ю.С. Коркина, Т.Т. Валиев*
 Современные тенденции в лечении агрессивных В-клеточных лимфом у детей 21
- А.М. Червонцева, М.А. Вернюк, Е.Е. Гущина, И.В. Черкашина, О.А. Павлова, Л.С. Хайруллина, А.А. Феденко*
 Сравнительная оценка эффективности терапии первичных пациентов с классической лимфомой Ходжкина группы неблагоприятного прогноза 28

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

- И.С. Пискунова, Т.Н. Моисеева, Л.С. Аль-Ради, Л.В. Пластинуна, С.Р. Горячева*
 Сложности диагностики анемий у пациентов с В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом 40

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

- Т.Н. Субботина, Д.В. Курочкин, И.Е. Маслюкова, А.С. Хазиева, Е.В. Васильев, М.А. Михалёв, Е.А. Дунаева, К.О. Миронов*
 Использование гетеродуплексного анализа для скринингового выявления соматических мутаций в экзоне 9 гена *CALR* у пациентов с Ph-миелопролиферативными новообразованиями. 48
- К.А. Сычевская, С.К. Кравченко, Н.В. Рисинская, А.Е. Мисюрина, Е.Е. Никулина, Ф.Э. Бабаева, А.Б. Судариков*
 Микросателлитная нестабильность (MSI, EMMET) в патогенезе фолликулярной лимфомы. 56

АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

- А.А. Поляков, В.В. Лунин, Ф.М. Аббайсбейли, О.Л. Тимофеева, В.Б. Ларионова, П.А. Зейналова, А.А. Феденко*
 Вакцинация против SARS-COV-2 в онкологической практике 70
- Е.П. Евсютина, Ю.В. Диникина, А.Ю. Смирнова, Е.Е. Федюлова, А.А. Терёшина, М.М. Кириченко, К.А. Морозов, И.И. Горелов, А.К. Латыпов, И.Н. Меньшугин, М.Б. Белогурова, В.А. Мазурок*
 Экстракорпоральная мембранная оксигенация при остром респираторном дистресс-синдроме у ребенка с опухолью центральной нервной системы 81
- Д.А. Моргачева, Ю.В. Диникина, Ю.К. Тошина, М.Б. Белогурова*
 Роль микробиома в патогенезе инфекционного и иммунологического повреждения желудочно-кишечного тракта у детей с онкогематологическими заболеваниями 86
- И.С. Крысанов, Е.В. Макарова, В.Ю. Ермакова, В.С. Крысанова, Н.Н. Климко*
 Сравнительный фармакоэкономический анализ применения препарата позаконазол в таблетированной форме и в виде суспензии для профилактики развития инвазивных грибковых инфекций 94

TREATMENT OF HEMOBLASTOSES

*I.V. Cherkashina, M.A. Vernyuk, A.M. Chervontseva, E.E. Gushchina, L.S. Khayrullina,
V.V. Lunin, P.A. Zeynalova, A.A. Fedenko*

Treatment of primary central nervous system lymphomas 10

Yu.S. Korkina, T.T. Valiev

Current trends in pediatric aggressive B-cell lymphomas treatment 21

*A.M. Chervontseva, M.A. Verniuk, E.E. Gushchina, I.V. Cherkashina, O.A. Pavlova,
L.S. Khayrullina, A.A. Fedenko*

**Comparative evaluation of the effectiveness of primary treatment regimens in patients
with classical Hodgkin's lymphoma from the group of unfavorable prognosis 28**

DIAGNOSTIC DIFFICULTIES

I.S. Piskunova, T.N. Moiseeva, L.S. Al-Radi, L.V. Plastinina, S.R. Goryacheva

**Difficulties of anemia diagnosis in patients with B-cell chronic
lymphocytic leukemia 40**

CURRENT BASIC RESEARCH IN PRACTICAL MEDICINE

*T.N. Subbotina, D.V. Kurochkin, I.E. Maslyukova, A.S. Khazieva, E.V. Vasiliev, M.A. Mikhalev,
E.A. Dunaeva, K.O. Mironov*

**Application of heteroduplex analysis for *CALR* mutation screening detection in patients
with Ph-myeloproliferative neoplasms 48**

*K.A. Sychevskaya, S.K. Kravchenko, N.V. Risinskaya, A.E. Misyurina, E.E. Nikulina,
F.E. Babaeva, A.B. Sudarikov*

Microsatellite instability (MSI, EMAST) in the pathogenesis of follicular lymphoma 56

SUPPORTING THERAPY ASPECTS

*A.A. Polyakov, V.V. Lunin, F.M. Abbaysbeyli, O.L. Timofeeva, V.B. Larionova,
P.A. Zeynalova, A.A. Fedenko*

Vaccination against SARS-COV-2 in oncology 70

*E.P. Evsyutina, Yu.V. Dinikina, A.Yu. Smirnova, E.E. Fedulova, A.A. Tereshina, M.M. Kirichenko,
K.A. Morozov, I.I. Gorelov, A.K. Latypov, I.N. Menshugin, M.B. Belogurova, V.A. Mazurok*

**Extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome in a child
with central nervous system tumor 81**

D.A. Morgacheva, Yu.V. Dinikina, Yu.K. Toshina, M.B. Belogurova

**The microbiome role in pathogenesis of inflammatory and immune alterations
of gastrointestinal tract in pediatric patients with cancer 86**

I.S. Krysanov, E.V. Makarova, V.Yu. Ermakova, V.S. Krysanova, N.N. Klimko

**Comparative pharmacoeconomic analysis of posaconazole therapy in tablet form
and in suspension for invasive fungal infections prevention 94**

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-10-20



Лечение первичных лимфом центральной нервной системы

И.В. Черкашина¹, М.А. Вернюк¹, А.М. Червонцева¹, Е.Е. Гущина¹, Л.С. Хайруллина¹, В.В. Лунин¹,
П.А. Зейналова², А.А. Феденко¹

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Ирина Васильевна Черкашина laivcher@gmail.com

Первичные лимфомы центральной нервной системы (ПЛЦНС) – редкая форма экстранодальных лимфом, характеризующаяся агрессивным течением. В последние десятилетия терапия этого заболевания претерпела существенные изменения. Современное лечение ПЛЦНС состоит из 2 этапов – индукции и консолидации ремиссии. Увеличение общей выживаемости больных ПЛЦНС было достигнуто за счет использования комбинированных схем иммунохимиотерапии с включением высоких доз метотрексата и/или цитарабина, которые в настоящее время являются стандартом индукционной терапии. Выполнение высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток на этапе консолидации обеспечивает наиболее полную элиминацию остаточного опухолевого клона. Наиболее эффективны режимы кондиционирования с включением тилотепы. У пожилых и коморбидных пациентов, не являющихся кандидатами для аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, многообещающие результаты получены при использовании поддерживающей терапии с применением прокарбазина или темозоломида, а дальнейшие исследования позволят изучить эффективность моноклональных анти-CD20-антител – ритуксимаба и обинутумаба.

Возможности лечения пациентов с рецидивами и/или рефрактерными формами ПЛЦНС ограничены. Определенные успехи получены при использовании новых препаратов – ибрутиниба, ниволумаба, леналидомида, обинутумаба.

Ключевые слова: первичная лимфома центральной нервной системы, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома центральной нервной системы, высокие дозы метотрексата, экстранодальная лимфома

Для цитирования: Черкашина И.В., Вернюк М.А., Червонцева А.М. и др. Лечение первичных лимфом центральной нервной системы. Онкогематология 2021;16(2):10–20. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-10-20.

Treatment of primary central nervous system lymphomas

I.V. Cherkashina¹, M.A. Vernyuk¹, A.M. Chervontseva¹, E.E. Gushchina¹, L.S. Khayrullina¹, V.V. Lunin¹, P.A. Zeynalova²,
A.A. Fedenko¹

¹P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Irina Vasil'evna Cherkashina laivcher@gmail.com

Primary lymphoma of the central nervous system (PLCNS) is a rare form of extranodal lymphoma characterized by an aggressive course. In recent decades, the treatment of this disease has undergone significant changes. Modern treatment of PLCNS consists of two steps – induction and consolidation of remission. Improved overall survival of PLCNS patients was achieved through the use of combined immunochemotherapy regimens with high doses of methotrexate and/or cytarabine, which are currently the standard of induction therapy. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation at the consolidation stage provides the most complete elimination of the residual tumor clone. The most effective modes of conditioning are those with the inclusion of tiotepa. In elderly and comorbid patients who are not candidates for autologous hematopoietic stem cell transplantation, promising results were obtained while using maintenance therapy with procarbazine or temozolomide, and further researches will allow us to study the effectiveness of monoclonal anti-CD20 antibodies – rituximab and obinutuzumab.

Treatment options for patients with relapses and / or refractory forms of PLCNS are limited. Certain successes were obtained with the use of new drugs – ibritinib, nivolumab, lenalidomide, obinutuzumab.

Key words: primary central nervous system lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system, high-dose methotrexate, extranodal lymphoma

For citation: Cherkashina I.V., Vernyuk M.A., Chervontseva A.M. et al. Treatment of primary central nervous system lymphomas. *Onkologematologiya = Oncohematology* 2021;16(2):10–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-10-20.

Введение

Первичные лимфомы центральной нервной системы (ПЛЦНС) — самостоятельная группа лимфопролиферативных заболеваний, характеризующихся изолированным поражением головного или спинного мозга, задних отделов глаза или мозговых оболочек, агрессивным течением и плохим прогнозом. Заболеваемость имеет тенденцию к росту, особенно в группе пожилых пациентов, и составляет 0,4–0,5 случая на 100 тыс. населения в год [1]. Средний возраст на момент диагностики — 65 лет. В группе иммунокомпетентных больных диагностируется в 3–4 % случаев всех опухолей центральной нервной системы (ЦНС) и около 4–6 % всех экстракраниальных лимфом [1]. Опухоль обладает уникальными клиническими и биологическими чертами и требует мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению. Показатель выживаемости остается неудовлетворительным в отличие от других вариантов лимфом за пределами ЦНС.

Клинические проявления и диагностика

Клинические проявления ПЛЦНС неспецифичны и напрямую зависят от локализации и размеров опухолевых очагов. В-симптомы, характерные для нодальных и экстракраниальных лимфом, крайне редки. Наиболее часто, примерно у 70 % пациентов, отмечается очаговая неврологическая симптоматика вследствие поражения паренхимы мозга и его оболочек [2]. Менее чем в половине случаев развиваются поведенческие и нервно-психические расстройства. У трети пациентов выявляются симптомы повышенного внутричерепного давления — головные боли, тошнота, рвота, при офтальмоскопии обнаруживается отек диска зрительного нерва. Значительно реже возникает судорожный синдром. Поражение глаз при ПЛЦНС диагностируется примерно в 15–25 % случаев [3], в 17–42 % случаев опухолевые клетки выявляются в цереброспинальной жидкости [4], и лишь в единичных случаях встречается опухолевое поражение спинного мозга.

Первичное обследование пациента с ПЛЦНС включает стандартный физикальный осмотр с оценкой неврологического статуса, лабораторное исследование с определением маркеров вируса иммунодефицита человека, гепатитов В и С, функции печени и почек, уровня лактатдегидрогеназы, исследование ликвора.

Международной группой по изучению ПЛЦНС рекомендовано выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и при наличии показаний — спинного мозга, исследование ликвора и полное офтальмологическое обследование, включая офтальмоскопию и осмотр в щелевой лампе.

Примерно в 8 % случаев при предполагаемом диагнозе ПЛЦНС выявляется системное поражение, поэтому всем пациентам необходимо проведение комплексного обследования [5, 6]. Для этого рекомендуется выполнение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ), совмещенной с компьютерной томографией (КТ). С учетом того, что примерно у 3 % пациентов с первичной лимфомой яичек обнаруживают поражение ЦНС, всем мужчинам необходимо выполнение ультразвукового исследования органов мошонки. При нормальном результате анализа крови, исключении системного процесса по данным ПЭТ-КТ, типичной гистологической картине опухоли и отсутствии моноклональной секреции биопсия костного мозга не показана.

Основным визуализирующим методом при диагностике ПЛЦНС является МРТ с внутривенным контрастированием. Наиболее характерно выявление одиночных или мультифокальных супратенториальных очагов с четко выраженными границами, чаще всего расположенных перивентрикулярно с вовлечением белого вещества преимущественно лобных и теменных долей, базальных ганглиев и мозолистого тела [7]. При МРТ в режиме T1 определяются изо- или гипointенсивные, а в режиме T2 — изо- или слабоинтенсивные очаги, как правило однородной структуры, часто с зоной перифокального отека с наличием смещения срединных структур и сдавлением желудочков мозга. Низкий сигнал на T2-взвешенной МРТ и ограничение диффузии на диффузионно-взвешенной серии изображений объясняются большой плотностью расположения клеток с высоким ядерно-цитоплазматическим индексом [8]. Измеряемый коэффициент диффузии обратно коррелирует с плотностью опухолевых клеток, и, как показали R.F. Vagajas и соавт., низкие значения коэффициента перед началом терапии могут быть предиктором раннего прогрессирования заболевания и более короткой общей выживаемости у пациентов с ПЛЦНС [9].

Роль промежуточной МРТ до конца четко не определена, хотя ранняя констатация полной ремиссии (после 2 циклов терапии) ассоциирована с увеличением общей выживаемости (ОВ) [10]. Согласно международным рекомендациям выполнение МРТ показано после 1-го курса лечения для раннего выявления прогрессирования и далее традиционно после каждого 2-го курса [5]. Как для диагностики, так и для выявления рецидива заболевания в ранние сроки, еще до появления структурных изменений при МРТ, также может быть полезным выполнение ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ или с ^{11}C -метионином [11].

Окончательный диагноз ПЛЦНС с определением варианта лимфомы устанавливается на основании результатов иммуногистохимического исследования биоптата опухоли. Стандартным методом получения гистологического материала является стереотаксическая биопсия опухоли [12]. При морфологическом исследовании более 90 % всех лимфом ЦНС составляет диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) [13]. Опухоль обладает ангиоцентрическим характером роста и диффузной инфильтрацией ткани мозга с высоким пролиферативным индексом (Ki-67 80–90 %) [14]. Значительно реже, менее чем в 10 % случаев, встречаются лимфома Беркитта, индолентные и Т-клеточные лимфомы.

В большинстве случаев ПЛЦНС имеют иммунофенотип, наиболее характерный для non-GBM-варианта ДВККЛ, который ассоциируется с плохим прогнозом как при нодальных, так и при экстранодальных лимфомах. Опухолевые клетки экспрессируют пан-В-клеточные антигены CD19, CD20, CD79a, PAX5. Почти всегда выявляется положительная реакция MUM1/IRF4 и менее 10 % CD10. Экспрессия BCL-2 встречается в 75 % случаев, MYC – в 40 %, и примерно в трети случаев отмечается их коэкспрессия, не сопровождающаяся соответствующими транслокациями [15]. Экспрессия белка BCL-6 и перестройки гена *BCL-6* достаточно часты и, как было показано в крупном проспективном исследовании G-PCNSL-SG-1, ассоциируются с низкой выживаемостью [16]. Однако в других небольших ретроспективных исследованиях выявление экспрессии BCL-6 коррелировало с лучшим прогнозом [17]. Возможно, прогностическое значение выявления BCL-6 может зависеть от коэкспрессии MYC или BCL-2. Примерно в 30 % ПЛЦНС выявляется положительная экспрессия белков PD-L1 и PD-L2 [4].

Применение метода полногеномного секвенирования позволило выделить и молекулярные особенности ПЛЦНС. В большинстве случаев выявляются многочисленные мутации, приводящие к активации сигнальных путей Толл-подобного (TLR) и В-клеточного (BCR) рецепторов, транскрипционного фактора NF-κB. Чаще всего это активирующие мутации MYD88 и CD79B и инактивирующие мутации CARD11 и TNFAIP3, и обнаружение их при ПЛЦНС значительно выше, чем при ДВККЛ других локализаций [18].

По данным J.L. Rubenstein и соавт., в патогенезе ПЛЦНС также предполагается участие интерлейкинов 4 и 10 – главных активаторов сигнального пути JAK/STAT. В частности, показано, что в 64 % случаев был выявлен повышенный уровень интерлейкина 10 в цереброспинальной жидкости, что на 94,1 % оказалось патогномонично для лимфом. Снижение концентрации интерлейкина 10 в ликворе в ответ на проводимую терапию отражает эффективность лечения и коррелирует с лучшим прогнозом после стандартной терапии 1-й линии. Определение его концентрации в ликворе потенциально может использоваться в качестве

малоинвазивного метода диагностики и последующего наблюдения [19].

В отличие от нодальных лимфом, при ДВККЛ ПЛЦНС чаще отмечается утрата экспрессии человеческого лейкоцитарного антигена класса I и/или класса II, что также может играть важную роль в уклонении опухолевых В-клеток от иммунного контроля Т-клеток [20].

Прогностические группы

По сравнению с солидными опухолями ЦНС ПЛЦНС характеризуется лучшим ответом на лекарственную и лучевую терапию. Однако прогноз при этом заболевании остается неблагоприятным, несмотря на появление в последнее время новых терапевтических опций и относительное увеличение ОВ. При ПЛЦНС, по сравнению с другими экстранодальными ДВККЛ, 5- и 10-летняя выживаемость составляет 29,9 и 22,2 % соответственно [21]. Без лечения продолжительность жизни ограничивается несколькими месяцами. Выживаемость зависит от возраста. Так, по данным ретроспективного исследования с 1970 по 2010 г., выявлено увеличение медианы ОВ при ПЛЦНС с 12,5 до 26 мес в группе пациентов моложе 70 лет, в то время как в старшей возрастной группе по-прежнему результаты лечения оставались неудовлетворительными и ОВ не превышала 6 мес [22].

В настоящее время используются 2 основные прогностические шкалы, позволяющие определить прогноз у пациентов с ПЛЦНС. Шкала IELSG, предложенная Международной группой по изучению экстранодальных лимфом (International Extranodal Lymphoma Study Group), учитывает возраст пациента, статус ECOG, уровень лактатдегидрогеназы, концентрацию белка в цереброспинальной жидкости и наличие вовлечения глубоких структур. Количество баллов 0–1 определяет благоприятный прогноз, 2–3 – промежуточный прогноз, 4–5 – неблагоприятный прогноз с 3-летней выживаемостью 80, 48, 15 % соответственно [23]. Вторая шкала – MSKCC, предложенная Мемориальным онкологическим центром им. Слоуна–Кеттеринга (Memorial Sloan–Kettering Cancer Center), использует только 2 критерия – возраст и индекс Карновского, и также распределяет пациентов на 3 прогностические группы: благоприятного прогноза (пациенты моложе 50 лет), промежуточного прогноза (пациенты старше 50 лет и с индексом Карновского более 70) и неблагоприятного прогноза (пациенты старшей возрастной группы с плохим соматическим статусом (индекс Карновского менее 70)). Медиана выживаемости для каждой прогностической группы составляет 8,5; 3,2 и 1,1 года соответственно [24].

На основании данных небольшого ретроспективного исследования учеными из Сеульского национального университета в 2016 г. была предложена новая трехфакторная прогностическая модель, в которой помимо возраста (старше 50 лет) и статуса ECOG (более 1) учитывается наличие лимфопении (менее $0,875 \times 10^9/\text{л}$) в дебюте заболевания. В группах благоприятного,

промежуточного и неблагоприятного прогноза 5-летней ОВ составила соответственно 74,3; 21,7 и 12,5 % [25].

Лечение

Несмотря на определенные успехи в терапии ПЛЦНС в последние десятилетия, единая тактика до сих пор не выработана.

Хирургическое лечение

Согласно существующим подходам хирургическое лечение рекомендовано только в особых ситуациях: при больших очагах, формировании грыжи головного мозга, для снижения повышенного внутричерепного давления и в редких случаях для уменьшения размера опухоли перед предстоящим лекарственным лечением.

В ряде ранних исследований не было получено преимуществ в показателях выживаемости у пациентов с субтотальной и тотальной резекцией опухоли в связи со свойственным для ПЛЦНС инфильтративным характером роста [2, 26]. X. Deng и соавт. провели ретроспективное популяционное исследование с включением 3543 пациентов в период с 2000 по 2014 г. В группе пациентов, получивших только химиотерапевтическое лечение, 5-летняя ОВ составила 37,3 %, при проведении стереотаксической биопсии опухоли — 32,3 %, в группе тотальной резекции — 39,7 %. При этом сочетание хирургического лечения с химиотерапией показало статистически значимое преимущество [27]. Аналогичные данные получены в ретроспективном исследовании немецкой группы (G-PCNSL-SG-1) [28]. Однако стоит учитывать тот факт, что группу без хирургического лечения в связи с высоким риском послеоперационных осложнений составили пациенты в возрасте старше 70 лет с мультифокальным поражением головного мозга и коморбидностью, что, по-видимому, объясняет худшие результаты [23].

Глюкокортикоидная терапия

При обнаружении интракраниального образования для уменьшения перифокального отека нередко назначаются глюкокортикостероиды (ГКС).

Хорошо известна высокая чувствительность ПЛЦНС к глюкокортикоидной терапии вплоть до полного регресса опухоли, поэтому следует избегать их назначения до верификации диагноза. N. Manoj и соавт. показали, что после курса гормональной терапии длительностью до 1 нед неинформативность морфологического исследования была выявлена в 33 %, а при более длительном применении ГКС — в 57 % случаев [29]. Применение кортикостероидов до получения гистологического материала может быть оправдано лишь в случае развития жизнеугрожающих ситуаций.

Лучевая терапия

После выделения в 1975 г. ПЛЦНС в самостоятельную нозологическую группу для пациентов с впервые диагностированным заболеванием стандартом лечения

длительное время оставалось тотальное облучение головного мозга (ТОГМ) вследствие радиочувствительности и мультифокального характера роста опухоли. Однако, несмотря на достаточно высокую частоту непосредственных ответов, ОВ при использовании лучевой терапии как единственного метода лечения не превышает 12–18 мес [30, 31].

Увеличения ОВ удалось добиться при комбинации лучевой терапии и химиотерапии. Однако повышение данного показателя выявило поздние необратимые нейротоксические эффекты, обусловленные проведением ТОГМ, такие как снижение когнитивных функций, нарушение походки, недержание, поведенческие изменения, в ряде случаев приводящие к инвалидизации и чаще всего встречающиеся у пациентов старше 60 лет [32]. Механизм развития нейротоксичности остается неясным. Предполагается токсическое повреждение кровеносных сосудов, демиелинизация и истощение нейронных клеток-предшественников из субвентрикулярной зоны [33]. Клинические проявления коррелируют с выявляемыми при МРТ структурными изменениями в белом веществе головного мозга, расширением желудочков и атрофией коры. В поисках возможных путей уменьшения поздней нейротоксичности и улучшения качества жизни изучалось использование гиперфракционированных режимов и сниженных доз облучения [34–37], редукции дозы облучения до 23,4 Гр [38], но, несмотря на многообещающие результаты, необходимы дальнейшие исследования.

В рандомизированном исследовании III фазы G-PCNSL-SG-1 изучалась возможность исключения лучевой терапии из протокола. На первом этапе использовались схемы, содержащие высокие дозы метотрексата. Консолидирующая лучевая или химиотерапия высокими дозами цитарабина проводилась только тем пациентам, у которых не была достигнута полная ремиссия. При достоверном снижении частоты развития нейротоксических осложнений с 49 % в группе лучевой терапии до 26 % в группе без нее существенной разницы в показателях 2-летней выживаемости, свободной от прогрессирования (ВСП), и ОВ не получено [39]. Поэтому с учетом высокого риска развития нейротоксических осложнений во многих случаях лучевая терапия исключается из схем 1-й линии лечения пациентов с ПЛЦНС.

Лекарственная терапия 1-й линии

Использование стандартных цитостатических схем лечения, включающих циклофосфан, винкристин, доксорубин и преднизолон, традиционно применяемых при системных ДВКЛ, неэффективно у больных ПЛЦНС, что объясняется неспособностью преодоления этими препаратами гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). В многолетних исследованиях были показаны необходимость применения высоких доз цитостатических препаратов в целях преодоления ГЭБ и высокая частота рецидивов в случае отсутствия

консолидирующей терапии [40]. После включения в терапию высоких доз метотрексата ($>3 \text{ г/м}^2$) отмечено повышение медианы ОВ до 30–60 мес, однако 5-летняя ОВ остается на уровне 15–30 % [41, 42].

Современное лечение ПЛЦНС состоит из 2 этапов — индукции и консолидации ремиссии. Метотрексат в высоких дозах — основной препарат всех используемых схем терапии ПЛЦНС. Комбинированные схемы химиотерапии с использованием высоких доз метотрексата и/или цитарабина в настоящее время считаются стандартом индукционной терапии, целью которой является достижение полной ремиссии [22, 43]. На этапе консолидации высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) обеспечивает достижение более высокой лекарственной концентрации в тканях ЦНС и проводится в целях элиминации возможной резидуальной опухоли для снижения частоты развития рецидива [40].

Выбор терапевтической тактики зависит не столько от возраста пациента, сколько от его соматического статуса, наличия органной дисфункции и сопутствующих заболеваний. Как показали E. Schorb и соавт., у некоторых пациентов старше 70 лет возможно выполнение обоих этапов — индукции и высокодозной консолидации с аутоТГСК [44].

Перед началом терапии все пациенты в зависимости от возраста, соматического статуса и наличия сопутствующих заболеваний могут быть разделены на 3 группы:

- кандидаты для интенсивной комбинированной терапии на базе высоких доз метотрексата;
- кандидаты для индукционной терапии высокими дозами метотрексата без высокодозной консолидации;
- не подлежащие терапии высокими дозами метотрексата.

Индукция ремиссии

Первый этап лекарственного лечения предполагает обязательное использование высоких доз метотрексата. Международный метаанализ 783 случаев ПЛЦНС показал, что использование схем химиотерапии на базе высоких доз метотрексата позволяет получить лучшие результаты по сравнению с протоколами, не содержащими метотрексат [45]. Метотрексат в дозе от 3 до 8 г/м^2 в виде короткой инфузии в течение 2–4 ч позволяет создать терапевтическую концентрацию в тканях мозга и ликворе [17, 46, 47]. Одной из проблем, связанных с использованием метотрексата в высоких дозах, является нефротоксичность, обусловленная преципитацией препарата в почечных канальцах на фоне кислой реакции мочи и повышением концентрации в плазме. Применение адекватной гидратирующей терапии, обеспечение щелочной реакции мочи, введение лейковорина и обязательный мониторинг остаточной концентрации метотрексата в плазме

позволяют максимально снизить риск развития нефротоксических осложнений.

Наиболее часто в схемы индукционной терапии включают прокарбазин, винкристин, темозоломид, цитарабин, тенипозид, кармустин, преднизолон [19, 43, 48, 49]. Современные протоколы предусматривают проведение, как правило, от 4 до 8 индукционных курсов. Однако до сих пор нет единого подхода к выбору оптимальной терапии, и необходимы дальнейшие исследования для определения оптимального числа курсов терапии и сочетания цитостатических препаратов.

В рандомизированном исследовании II фазы IELSG20 было показано преимущество сочетания высоких доз метотрексата и цитарабина в увеличении частоты достижения полных ремиссий и выживаемости без прогрессирования перед монотерапией метотрексатом [43]. В ряде других нерандомизированных исследований изучались альтернативные варианты терапии. В том числе многообещающие результаты были получены при применении высоких доз метотрексата в сочетании с темозоломидом и ритуксимабом (R-MT). Так, выживаемость без прогрессирования была зарегистрирована на уровне 57–64 % [17, 47].

Что касается добавления моноклонального анти-CD20-антитела ритуксимаба к используемым схемам терапии, имеющиеся на сегодняшний день данные противоречивы. Традиционно считается, что ритуксимаб плохо проникает через ГЭБ и его концентрация в ликворе после внутривенного введения составляет лишь 0,1 % от содержания в плазме, хотя содержание препарата в цереброспинальной жидкости не достоверно отражает его концентрацию в паренхиме головного мозга [50]. Однако в условиях опухолевого поражения головного мозга целостность ГЭБ нарушается и, как было показано в исследовании G. D. Shah и соавт., у пациентов с лептоменингеальными нарушениями уровень ритуксимаба в ликворе после внутривенного введения достигает 3–4 % [51].

Режимы иммунохимиотерапии с включением ритуксимаба при снижении частоты нейротоксических осложнений демонстрируют сопоставимую с общим химиолучевым лечением частоту общего ответа 35–74 % с медианой ОВ 25–50 мес [36, 47].

В небольших исследованиях II фазы была показана эффективность высоких доз метотрексата с ритуксимабом, прокарбазинном и винкристином (R-MPV) и комбинации ритуксимаба, метотрексата, кармустина, преднизолона и этопозиды (R-MBVP) с последующей консолидацией в виде ТОГМ или аутоТГСК с достижением 3-летней ОВ 87 % [17, 31, 38, 52].

Однако в рандомизированном исследовании III фазы NOVEN 105/ALLG NHL 24 добавление ритуксимаба к программе MBVP не показало значимых преимуществ. В группах с ритуксимабом и без него бессобытийная выживаемость в течение года составила 52 и 49 %, ВСП в течение года — 65 и 58 % соответственно [52]. Несмотря на отсутствие преимуществ в показателях

ОВ, использование ритуксимаба в режимах индукции обеспечивает более быструю редукцию опухоли и увеличивает частоту достижения ремиссии [53].

В рандомизированном исследовании II фазы IELSG32 было продемонстрировано увеличение частоты общего ответа до 79 % при включении в терапию тиотепы. Использование 4-компонентного режима MATRix (метотрексат, цитарабин, ритуксимаб, тиотепа) позволило добиться 2-летней ОВ 69 % по сравнению с 42 % в случае использования 2-компонентной схемы (метотрексат и цитарабин). Все пациенты, достигшие ответа (стабилизация, частичная или полная ремиссия) после 4 курсов, были рандомизированы на 2 ветви консолидации: ТОГМ и ВДХТ с последующей аутоТГСК. Наилучшие результаты были получены в группе пациентов моложе 70 лет [54]. По результатам исследования режим MATRix был рекомендован Британским обществом гематологов в качестве индукционной схемы [55].

Для пациентов, не являющихся кандидатами для высокодозной консолидации с последующей аутоТГСК, возможно применение индукционных схем, содержащих ритуксимаб, высокие дозы метотрексата и пероральные алкилирующие препараты. В рандомизированном мультицентровом исследовании ANOCEF-GOELAMS у пациентов старше 60 лет проведено сравнение 2 режимов: высокие дозы метотрексата, прокарбазин, винкристин, цитарабин (MPV-A) и высокие дозы метотрексата + темозоломид (MT). При сопоставимой токсичности общий ответ и медиана ОВ были выше в 1-й группе, в то время как ВСП в обеих группах составила 36 % [48].

По данным В. Kasenda и соавт., у пациентов с ПЛЧНС старшей возрастной группы результаты лечения с использованием высоких доз метотрексата в комбинации с пероральными алкилирующими препаратами сопоставимы с результатами терапии в группе пациентов моложе 60 лет, получивших более агрессивные схемы [45].

У пациентов, не подлежащих терапии по интенсивным схемам, лечебные опции ограничены. Традиционно используются ТОГМ, ГКС, пероральная химиотерапия. Использование только ТОГМ у пациентов старше 60 лет позволяет достичь медианы ОВ всего 6–7 мес [56]. Более перспективным представляется применение пероральной терапии алкилирующими препаратами. В небольшом ретроспективном исследовании у пожилых пациентов изучалась эффективность темозоломида в качестве монотерапии. При частоте достижения полной ремиссии 47 % медиана ВСП составила 5 мес, медиана ОВ – 21 мес [57]. Определяющими факторами для выбора оптимального подхода являются соматический статус, ожидаемая продолжительность и качество жизни.

Преимущество интратекальных введений цитостатических препаратов не доказано, и для рутинной практики они не рекомендованы с учетом эффективности системной терапии высокими дозами метотрексата, потенциального риска осложнений при проведении

люмбальной пункции и низкого уровня концентрации лекарственных препаратов в ликворе [58, 59]. В единичных исследованиях на небольших группах пациентов изучалась возможность интратекального и внутривentricularного (с помощью резервуара Оммайя) введения ритуксимаба. Так, в исследовании J. L. Rubenstein и соавт. были показаны эффективность и безопасность использования препарата в дозе от 10 до 25 мг, однако длительность ответа не превысила 10 мес [60].

Консолидация

На этапе консолидации в зависимости от возраста пациента, коморбидности и полноты достигнутой ремиссии, как правило, применяют ТОГМ в стандартной дозе 45 Гр или в сниженной дозе 23,4 Гр, немиелоаблативные режимы химиотерапии, содержащие высокие дозы цитарабина и/или этопозиды, или ВДХТ с аутоТГСК [47]. В группе пожилых и коморбидных пациентов возможно только динамическое наблюдение.

Обнадеживающие результаты были получены при проведении ВДХТ [42, 61]. Применение ВДХТ с аутоТГСК при ПЛЧНС основано на эффективности данного вида лечения у пациентов с рецидивами экстракраниальных лимфом и возможности создания оптимальной цитотоксической концентрации в тканях мозга и цереброспинальной жидкости. Более того, применение в режимах кондиционирования препаратов, не обладающих перекрестной резистентностью, может обеспечить элиминацию остаточного опухолевого клона, возможно имевшего резистентность к индукционному режиму [36]. В рандомизированном исследовании IELSG32 показано увеличение выживаемости пациентов с ПЛЧНС после проведения ВДХТ с аутоТГСК как в 1-й линии, так и в качестве терапии спасения. Из 28 пациентов с частичным ответом или стабилизацией после индукционной терапии 24 пациента достигли полного ответа после аутоТГСК [62]. В другом исследовании II фазы PRECIS сообщается о 2-летней ВСП пациентов в группе ТОГМ 63 % против 87 % после аутоТГСК при одинаковой ОВ. Нейротоксические осложнения, в частности когнитивные нарушения, наблюдались только после ТОГМ [63].

При проведении исторически используемого курса кондиционирования BEAM 3-летняя ВСП, по данным L. E. Abrey и соавт., составила 25 % с ОВ 60 % при медиане наблюдения 28 мес [64]. Поэтому ведутся поиски наиболее эффективных режимов кондиционирования.

Многообещающие результаты использования режимов с применением тиотепы перед аутоТГСК были получены в нескольких ретроспективных и проспективных исследованиях [31, 42, 65]. Применение режима тиотепы + кармустин обеспечивает достижение 3- и 5-летней ОВ 70 и 81 % соответственно с частотой общего ответа 91 % [42]. Похожие результаты были получены и при использовании в качестве режима

кондиционирования комбинации препаратов тиотепы, бусульфана, циклофосфамида [31, 61, 63]. Как сообщают Т. Kiefer и соавт., долгосрочная ОВ после 10 лет наблюдения за пациентами, получившими консолидирующую терапию высокими дозами бусульфана и тиотепы с последующей аутоТГСК, составила 35 % [66]. Поэтому в качестве режимов консолидации предлагаются схемы на базе тиотепы с последующей аутоТГСК для всех пациентов, достигших как минимум стабилизации заболевания [55]. Однако на сегодняшний день недостаточно проведено сравнительных исследований различных режимов кондиционирования, и необходим дальнейший поиск оптимальных схем.

Как альтернатива ВДХТ с последующей аутоТГСК используются немиелоаблативные режимы консолидации. При применении режима этопозид + цитарабин после индукционной терапии с включением метотрексата, темозоломида и ритуксимаба в исследовании CALGB 50202 было продемонстрировано достижение 4-летней ОВ 65 %. Несмотря на то что медиана ВСП составила 29 мес, долгосрочный контроль над заболеванием был сравним с таковым при проведении химио-радиологических протоколов [47].

В настоящее время нет единого подхода к выбору режима консолидации у пациентов с ПЛЦНС [46]. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации нейроонкологов применение ВДХТ с аутоТГСК в 1-й линии является экспериментальным. В свою очередь, Американская Национальная сеть по борьбе с раком (NCCN) рекомендует ВДХТ с аутоТГСК в качестве альтернативы лучевой терапии у пациентов, достигших полной ремиссии после курсов индукционной терапии с использованием метотрексата в высоких дозах [67].

Большинство исследований, изучающих применение ВДХТ с аутоТГСК, основано на небольшом числе наблюдений, поэтому в настоящее время остается много нерешенных вопросов, касающихся эффективности и переносимости ВДХТ, выработки критериев отбора пациентов для интенсификации лечения, оценки эффективности и выбора оптимального режима кондиционирования.

Для пациентов с резидуальной опухолью после этапа индукции, не подлежащих высокодозной терапии, либо после аутоТГСК с тиотепой, а также для пациентов в полной ремиссии после немиелоаблативных режимов консолидации рекомендовано выполнение ТОГМ + буст. В старшей возрастной группе при условии достижения полной ремиссии возможно проведение ТОГМ в сниженных дозах или вообще отказ от него [55].

Поддерживающая терапия

В целях снижения частоты токсических осложнений, а также риска развития рецидива в группе пожилых и коморбидных пациентов рассматривается вопрос о снижении интенсивности этапа консолидации

в терапии 1-й линии с проведением поддерживающего лечения. В исследовании PRIMAIN изучалось сочетание высоких доз метотрексата, ритуксимаба, прокарбазина с последующей поддерживающей терапией прокарбазином у пациентов старше 60 лет. Отмечено увеличение 3-летней ОВ до 44 % в группе поддерживающей терапии против 31 % без нее [68]. Норвежской группой ученых в 2015 г. завершено исследование II фазы, в котором был применен возраст-адаптированный подход с разделением пациентов на 2 группы — моложе 65 лет и старше 65 лет. После завершения индукционного этапа с применением схем, содержащих высокие дозы метотрексата, у пациентов старше 65 лет в целях снижения токсичности лечения использован темозоломид в качестве поддерживающей терапии. Частота общего ответа у пациентов в возрасте моложе 65 лет и старше 65 лет составила 69,9 и 80,8 % соответственно при медиане наблюдения 22 мес и 2-летней ОВ 60,7 и 55,6 %. Длительность ответа у пожилых пациентов при проведении поддерживающей терапии была выше [69]. Эффективность индукционной терапии метотрексатом, ритуксимабом, темозоломидом с последующим ТОГМ и приемом темозоломида в течение года была показана и в исследовании RTOG 0227. При медиане наблюдения 44 мес показатели 2-летней ОВ и ВСП составили 80,8 и 63,6 % соответственно [37].

Также изучается вопрос об использовании в качестве поддерживающей терапии моноклональных анти-CD20-антител — ритуксимаба и обинтузумаба. Так, в ретроспективном исследовании в группе пациентов, получавших поддерживающую иммунотерапию ритуксимабом, наблюдалось достоверное увеличение ОВ [70].

Терапия при рецидиве и/или прогрессии

Лечебная тактика при рецидиве/рефрактерном течении ПЛЦНС не разработана. Имеющиеся представления о терапии данной группы пациентов основаны на немногочисленных исследованиях, зачастую на ретроспективном анализе, и, соответственно, общепринятых стандартов лечения не существует. После проведения терапии 1-й линии на базе высоких доз метотрексата частота ответов составляет 80–90 %, а полных ремиссий — 55–75 %. Однако продолжительность эффекта кратковременна. Примерно у половины пациентов в первые 2 года развивается рецидив, в 10–15 % случаев отмечается рефрактерное течение с медианой ОВ без лечения менее 3,7 и 2 мес соответственно [71].

В случае нетипичных изменений по данным МРТ или появления новых опухолевых очагов, возникших через 2 года от начала лечения, показано выполнение полного обследования, включая повторную биопсию опухоли, особенно в случае планирования интенсивной терапии.

В случае развития позднего рецидива после длительной ремиссии, полученной на фоне терапии 1-й линии, содержащей высокие дозы метотрек-

сата, возможно его повторное назначение, хотя эффективность такого подхода значительно ниже, и, как было показано в 2 ретроспективных исследованиях, при частоте достижения ремиссии 85–91 % медиана ОВ и ВСП составляет 41–62 и 16–25,8 мес соответственно [72, 73]. При использовании в качестве терапии спасения ТОГМ частота общего ответа достигает 79 %, хотя медиана ОВ не превышает 16 мес [74, 75].

Применение в режимах 2-й линии ифосфамида в сочетании с этопозидом, карбоплатином и ритуксимабом (режимы R-IE, R-ICE, DeVIC) у первично рефрактерных пациентов позволяет достичь частоты общего ответа 41–95 % с медианой ВСП 37,4 мес [76–78].

Итальянской группой ученых в 2007 г. опубликованы результаты небольшого исследования II фазы по изучению эффективности темозоломида у 36 пациентов с рецидивом ПЛЦНС, получивших в 1-й линии терапию высокими дозами метотрексата и/или лучевую терапию [79]. Отмечены хорошая переносимость и умеренная токсичность, в том числе у пожилых пациентов с плохим соматическим статусом. Медиана длительности ответа составила 7 мес, ОВ в течение года – 31 %.

При достижении ремиссии на фоне терапии 2-й линии в качестве консолидации возможно использование ТОГМ либо ВДХТ с аутоТГСК, если эти режимы не применялись на первом этапе лечения [42, 61]. В проспективном мультицентровом исследовании, выполненном С. Soussain и соавт., после получения 2-й полной ремиссии с использованием высокодозного этопозиды и цитарабина проводилась консолидация с тиотепой, бусульфаном, циклофосфамидом с последующей аутоТГСК, что позволило получить 96 % полных ремиссий с медианой ВСП 41,4 мес и ОВ 58,6 мес [61]. В случае невозможности проведения интенсивных схем лечения используют ТОГМ, глюкокортикоидную терапию, пероральную химиотерапию (темозоломид) [80, 81]. Применение в качестве консолидации ТОГМ показало

более скромные результаты. По данным разных авторов, ВСП и ОВ составили в среднем 10 и 16 мес [66, 82].

В ряде проспективных исследований изучалась эффективность топотекана [83], пеметрекседа [84] и ритуксимаба [85]. Однако медиана выживаемости не превысила 5,7 мес с частотой общего ответа от 31 до 55 % [24]. По данным разных авторов, перспективным представляется использование ибрутиниба [86], ниволумаба [87], а также комбинации леналидомид + ритуксимаб [88], для которых была получена частота общего ответа более 50 % при невысокой ВСП 10–17 мес.

Помимо изучения новых агентов с учетом биологических особенностей ПЛЦНС ведутся поиски путей преодоления ГЭБ в целях доставки различных лекарственных препаратов непосредственно в ткани мозга для создания оптимальной терапевтической концентрации. Это стало возможным после открытия в 2007 г. семейства транспортных белков AngioPer, в частности белка AngioPer-2, который обладает высокой транспортной способностью за счет связывания с белком рецептора липопротеинов низкой плотности на поверхности эндотелиальных клеток капилляров головного мозга. Интересные результаты были получены в лабораторных условиях при использовании конъюгированных наночастиц AngioPer-2, нагруженных доксорубицином и обеспечивших высокую концентрацию препарата в веществе головного мозга [89].

Таким образом, терапия 2-й линии ПЛЦНС требует дальнейших поисков и изучения новых препаратов на большой когорте пациентов, что позволит определить наиболее оптимальные лечебные опции.

Заключение

В последние десятилетия был достигнут определенный успех в понимании биологических особенностей и в терапии ПЛЦНС, хотя с учетом редкости заболевания оптимальные лечебные режимы не разработаны. Необходимы дальнейшие исследования с включением новых препаратов на большой когорте пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Villano J.L., Koshy M., Shaikh H. et al. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer* 2011;105(9): 1414–8. DOI: 10.1038/bjc.2011.357.
- Bataille B., Delwail V., Menet E. et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: Report of 248 cases. *J Neurosurg* 2000;92(2):261–6. DOI: 10.3171/jns.2000.92.2.0261.
- Grimm S.A., Pulido J.S., Jahnke K. et al. Primary intraocular lymphoma: an international primary central nervous system lymphoma collaborative group report. *Ann Oncol* 2007;18(11):1851–5. DOI: 10.1093/annonc/mdm340.
- Korfel A., Weller M., Martus P. et al. Prognostic impact of meningeal dissemination in primary CNS lymphoma (PCNSL): Experience from the G-PCNSL-SG1 trial. *Ann Oncol* 2012;23(9):2374–80. DOI: 10.1093/annonc/mdr627.
- Abrey L.E., Ben-Porat L., Panageas K.S. et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5711–5. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.2941.
- Mohile N.A., de Angelis L.M., Abrey L.E. The utility of body FDG PET in staging primary central nervous system lymphoma. *Neuro Oncol* 2008;10(2):223–8. DOI: 10.1215/15228517-2007-061.
- Küker W., Nägele T., Korfel A. et al. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *J Neurooncol* 2005;72(2): 169–77. DOI: 10.1007/s11060-004-3390-7.
- Nabavizadeh S.A., Vossough A., Hajmomenian M. et al. Neuroimaging in central nervous system lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016;30(4):799–821. DOI: 10.1016/j.hoc.2016.03.005.
- Barajas R.F., Rubenstein J.L., Chang J.S. et al. Diffusion-weighted MR imaging derived apparent diffusion coefficient is predictive of clinical outcome in primary central nervous system lymphoma. *Am J Neuroradiol* 2010;31(1):60–6. DOI: 10.3174/ajnr.A1750.
- Pels H., Juergens A., Schirgens I. et al. Early complete response during

- chemotherapy primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol* 2010;12(7):720–4. DOI: 10.1093/neuonc/nuq010.
11. Gupta M., Gupta T., Purandare N. et al. Utility of flouro-deoxy-glucose positron emission tomography/computed tomography in the diagnostic and staging evaluation of patients with primary CNS lymphoma. *CNS Oncol* 2019;8(4):CNS46. DOI: 10.2217/cns-2019-0016.
12. Hoang-Xuan K., Bessell E., Bromberg J. et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: Guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncol* 2015;16(7):e322–32. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00076-5.
13. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
14. Giannini C., Dogan A., Salomão D.R. CNS lymphoma: a practical diagnostic approach. *J Neuropathol Exp Neurol* 2014;73(6):478–94. DOI: 10.1097/NEN.0000000000000076.
15. Villa D., Tan K.L., Steidl C. et al. Molecular features of a large cohort of primary central nervous system lymphoma using tissue microarray. *Blood Adv* 2019;3(23):3953–61. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000989.
16. Kreher S., Jöhrens K., Strehlow F. et al. Prognostic impact of B-cell lymphoma 6 in primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol* 2015;17(7):1016–21. DOI: 10.1093/neuonc/nov046.
17. Lossos C., Bayraktar S., Weinzierl E. et al. LMO2 and BCL6 are associated with improved survival in primary central nervous system lymphoma. *Br J Haematol* 2014;165(5):640–8. DOI: 10.1111/bjh.12801.
18. Chapuy B., Roemer M.G.M., Stewart C. et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. *Blood* 2016;127(7):869–81. DOI: 10.1182/blood-2015-10-673236.
19. Rubenstein J.L., Wong V.S., Kadoch C. et al. CXCL13 plus interleukin 10 is highly specific for the diagnosis of CNS lymphoma. *Blood* 2013;121(23):4740–8. DOI: 10.1182/blood-2013-01-476333.
20. Ferry J.A., Pfannl R., Harris N.L. Lymphoma and leukemia of the nervous system. *Lymphoma Leuk Nerv Syst* 2012;61–86. DOI: 10.1007/978-1-4419-7668-0.
21. Ostrom Q.T., Gittleman H., Liao P. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro Oncol* 2017;19(5):v1–88. DOI: 10.1093/neuonc/nox158.
22. Mendez J.S., Ostrom Q.T., Gittleman H. et al. The elderly left behind—changes in survival trends of primary central nervous system lymphoma over the past 4 decades. *Neuro Oncol* 2018;20(5):687–94. DOI: 10.1093/neuonc/nox187.
23. Ferreri A.J.M., Blay J.Y., Reni M. et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* 2003;21(2):266–72. DOI: 10.1200/JCO.2003.09.139.
24. Mendez J.S., Grommes C. Treatment of primary central nervous system lymphoma: from chemotherapy to small molecules. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018;38:604–15. DOI: 10.1200/EDBK_200829.
25. Jang J.E., Kim Y.R., Kim S.J. et al. A new prognostic model using absolute lymphocyte count in patients with primary central nervous system lymphoma. *Eur J Cancer* 2016;57:127–35. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.01.016.
26. Bellinzona M., Roser F., Ostertag H. et al. Surgical removal of primary central nervous system lymphomas (PCNSL) presenting as space occupying lesions: a series of 33 cases. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(1):100–5. DOI: 10.1016/j.ejso.2004.10.002.
27. Deng X., Xu X., Lin D. et al. Real-world impact of surgical excision on overall survival in primary central nervous system lymphoma. *Front Oncol* 2020;10:131. DOI: 10.3389/fonc.2020.00131.
28. Weller M., Martus P., Roth P. et al. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Neuro Oncol* 2012;14(12):1481–4. DOI: 10.1093/neuonc/nos159.
29. Manoj N., Arivazhagan A., Mahadevan A. et al. Central nervous system lymphoma: patterns of incidence in Indian population and effect of steroids on stereotactic biopsy yield. *Neurol India* 2014;62(1):19–25. DOI: 10.4103/0028-3886.128272.
30. Milgrom S.A., Yahalom J. The role of radiation therapy in the management of primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2015;56(5):1197–204. DOI: 10.3109/10428194.2014.961014.
31. Omuro A., Correa D.D., de Angelis L.M. et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood* 2015;125(9):1403–10. DOI: 10.1182/blood-2014-10-604561.
32. Correa D.D., Shi W., Abrey L.E. et al. Cognitive functions in primary CNS lymphoma after single or combined modality regimens. *Neuro Oncol* 2012;14(1):101–8. DOI: 10.1093/neuonc/nor186.
33. Batchelor T., Carson K., O'Neill A. et al. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol* 2003;21(6):1044–9. DOI: 10.1200/JCO.2003.03.036.
34. Correa D.D., Rocco-Donovan M., de Angelis L.M. et al. Prospective cognitive follow-up in primary CNS lymphoma patients treated with chemotherapy and reduced-dose radiotherapy. *J Neurooncol* 2009;91(3):315–21. DOI: 10.1007/s11060-008-9716-0.
35. Doolittle N.D., Korfel A., Lubow M.A. et al. Long-term cognitive function, neuroimaging, and quality of life in primary CNS lymphoma. *Neurology* 2013;81(1):84–92. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318297eeba.
36. Ferreri A.J.M., Cwynarski K., Pulczynski E. et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiopeta, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2016;3(5):e217–27. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)00036-3.
37. Glass J., Won M., Schultz C.J. et al. Phase I and II study of induction chemotherapy with methotrexate, rituximab, and temozolomide, followed by whole-brain radiotherapy and postirradiation temozolomide for primary CNS lymphoma: NRG oncology RTOG 0227. *J Clin Oncol* 2016;34(14):1620–5. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8634.
38. Morris P.G., Correa D.D., Yahalom J. et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3971–9. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.4910.
39. Herrlinger U., Schäfer N., Fimmers R. et al. Early whole brain radiotherapy in primary CNS lymphoma: negative impact on quality of life in the randomized G-PCNSL-SG1 trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143(9):1815–21. DOI: 10.1007/s00432-017-2423-5.
40. Ferreri A.J.M. How I treat primary CNS lymphoma. *Blood* 2011;118(3):510–22. DOI: 10.1182/blood-2011-03-321349.
41. Han C.H., Batchelor T.T. Diagnosis and management of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2017;123(22):4314–24. DOI: 10.1002/cncr.30965.
42. Kasenda B., Ihorst G., Schroers R. et al. High-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem cell support for relapsed or refractory primary CNS lymphoma: a prospective multicentre trial by the German Cooperative PCNSL study group. *Leukemia* 2017;31(12):2623–9. DOI: 10.1038/leu.2017.170.
43. Ferreri A.J., Reni M., Foppoli M. et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 2009;374(9700):1512–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61416-1.
44. Schorb E., Fox C.P., Fritsch K. et al. High-dose thiopeta-based chemotherapy with autologous stem cell support in elderly patients with primary central nervous system lymphoma: a European retrospective study. *Bone Marrow*

- Transplant 2017;52(8):1113–9. DOI: 10.1038/bmt.2017.23.
45. Kasenda B., Ferreri A.J.M., Marturano E. et al. First-line treatment and outcome of elderly patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL) – a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol* 2015;26(7):1305–13. DOI: 10.1093/annonc/mdv076.
 46. Ferreri A.J.M., Illerhaus G. The role of autologous stem cell transplantation in primary central nervous system lymphoma. *Blood* 2016;127(33):1642–9. DOI: 10.1182/blood-2015-10-636340.
 47. Rubenstein J.L., Hsi E.D., Johnson J.L. et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol* 2013;31(25):3061–8. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.9957.
 48. Omuro A., Chinot O., Taillandier L. et al. Methotrexate and temozolomide *versus* methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2015;2(6):e251–9. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00074-5.
 49. Poortmans P.M.P., Kluin-Nelemans H.C., Haaxma-Reiche H. et al. High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group Phase II Trial 20962. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4483–8. DOI: 10.1200/JCO.2003.03.108.
 50. Rubenstein J.L., Combs D., Rosenberg J. et al. Rituximab therapy for CNS lymphomas: targeting the leptomeningeal compartment. *Blood* 2003;101(2):466–8. DOI: 10.1182/blood-2002-06-1636.
 51. Shah G.D., Yahalom J., Correa D.D. et al. Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(30):4730–5. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.5062.
 52. Bromberg J.E.C., Issa S., Bakunina K. et al. Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 2019;20(2):216–28. DOI: 10.1016/S1473-2045(18)30747-2.
 53. Houillier C., Ghesquière H., Cécile C. et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, vincristine and intensified cytarabine consolidation for primary central nervous system lymphoma (PCNSL) in the elderly: a LOC network study. *J Neurooncol* 2017;133(2):315–20. DOI: 10.1007/s11060-017-2435-7.
 54. Schorb E., Fox C.P., Kasenda B. et al. Induction therapy with the MATRix regimen in patients with newly diagnosed primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system – an international study of feasibility and efficacy in routine clinical practice. *Br J Haematol* 2020;189(5):879–87. DOI: 10.1111/bjh.16451.
 55. Fox C.P., Phillips E.H., Smith J. et al. Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2019;184(3):348–63. DOI: 10.1111/bjh.15661.
 56. Nelson D.F., Martz K.L., Bonner H. et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: Can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(1):9–17. DOI: 10.1016/0360-3016(92)90538-S.
 57. Kurzwelzy D., Glas M., Roth P. et al. Primary CNS lymphoma in the elderly: temozolomide therapy and MGMT status. *J Neurooncol* 2010;97(3):389–92. DOI: 10.1007/s11060-009-0032-0.
 58. Khan R.B., Shi W., Thaler H.T. et al. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol* 2002;58(2):175–8. DOI: 10.1023/A:1016077907952.
 59. Pels H., Juergens A., Glasmacher A. et al. Early relapses in primary CNS lymphoma after response to polychemotherapy without intraventricular treatment: results of a phase II study. *J Neurooncol* 2009;91(3):299–305. DOI: 10.1007/s11060-008-9712-4.
 60. Rubenstein J.L., Fridlyand J., Abrey L. et al. Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1350–6. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.7311.
 61. Soussain C., Choquet S., Fourme E. et al. Intensive chemotherapy with thiotepa, busulfan and cyclophosphamide and hematopoietic stem cell rescue in relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma and intraocular lymphoma: a retrospective study of 79 cases. *Haematologica* 2012;97(11):1751–6. DOI: 10.3324/haematol.2011.060434.
 62. Ferreri A.J.M., Cwynarski K., Pulczynski E. et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal L. *Lancet Haematol* 2017;4(11):e510–23. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30174-6.
 63. Houillier C., Taillandier L., Dureau S. et al. Radiotherapy or autologous stem-cell transplantation for primary CNS lymphoma in patients 60 years of age and younger: results of the Intergroup ANOCEF-GOELAMS randomized phase II PRECIS study. *J Clin Oncol* 2019;37:823–33. DOI: 10.1200/JCO.18.
 64. Abrey L.E., Moskowitz C.H., Mason W.P. et al. Intensive methotrexate and cytarabine followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: an intent-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4151–6. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.024.
 65. Cho H., Chang J.H., Kim Y.R. et al. The role of upfront autologous stem cell transplantation in high-risk younger patients with primary central nervous system lymphoma. *Br J Haematol* 2016;174(3):444–53. DOI: 10.1111/bjh.14069.
 66. Kiefer T., Hirt C., Späth C. et al. Long-term follow-up of high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and response-adapted whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma: results of the multicenter Studiengruppe Hamatologie und Onkologie OSHO-53 phase II study. *Ann Oncol* 2012;23(7):1809–12. DOI: 10.1093/annonc/mdr553.
 67. Brem S.S., Bierman P.J., Black P. et al. Central nervous system cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6(5):456–504. DOI: 10.6004/jnccn.2008.0037.
 68. Fritsch K., Kasenda B., Schorb E. et al. High-dose methotrexate-based immunochemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMA study). *Leukemia* 2017;31(4):846–52. DOI: 10.1038/leu.2016.334.
 69. Pulczynski E.J., Kuittinen O., Erlanson M. et al. Successful change of treatment strategy in elderly patients with primary central nervous system lymphoma by de-escalating induction and introducing temozolomide maintenance: results from a phase II study by the Nordic Lymphoma Group. *Haematologica* 2015;100(4):534–40. DOI: 10.3324/haematol.2014.108472.
 70. Ambady P., Fu R., Szidonya L. et al. Impact of maintenance rituximab on duration of response in primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol* 2020;147(1):171–6. DOI: 10.1007/s11060-020-03411-0.
 71. Langner-Lemerrier S., Houillier C., Soussain C. et al. Primary CNS lymphoma at first relapse/progression: characteristics, management, and outcome of 256 patients from the French LOC network. *Neuro Oncol* 2016;18(9):1297–303. DOI: 10.1093/neuonc/now033.
 72. Plotkin S.R., Betensky R.A., Hochberg F.H. et al. Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin Cancer Res* 2004;10(17):5643–6. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0159.
 73. Pentsova E., Deangelis L.M., Omuro A. Methotrexate re-challenge for recurrent primary central nervous system lymphoma.

- J Neurooncol 2014;117(1):161–5. DOI: 10.1007/s11060-014-1370-0.
74. Nguyen P.L., Chakravarti A., Finkelstein D.M. et al. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23(7):1507–13. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.161.
 75. Khimani N.B., Ng A.K., Chen Y.H. et al. Salvage radiotherapy in patients with recurrent or refractory primary or secondary central nervous system lymphoma after methotrexate-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2011;22(4):979–84. DOI: 10.1093/annonc/mdq548.
 76. Motomura K., Natsume A., Fujii M. et al. Long-term survival in patients with newly diagnosed primary central nervous system lymphoma treated with dexamethasone, etoposide, ifosfamide and carboplatin chemotherapy and whole-brain radiation therapy. *Leuk Lymphoma* 2011;52(11):2069–75. DOI: 10.3109/10428194.2011.596967.
 77. Mappa S., Marturano E., Licata G. et al. Salvage chemoimmunotherapy with rituximab, ifosfamide and etoposide (R-IE regimen) in patients with primary CNS lymphoma relapsed or refractory to high-dose methotrexate-based chemotherapy. *Hematol Oncol* 2013;31(3):143–50. DOI: 10.1002/hon.2037.
 78. Arellano-Rodrigo E., López-Guillermo A., Bessell E.M. et al. Salvage treatment with etoposide (VP-16), ifosfamide and cytarabine (Ara-C) for patients with recurrent primary central nervous system lymphoma. *Eur J Haematol* 2003;70(4):219–24. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2003.00045.x.
 79. Reni M., Mazza E., Foppoli M. et al. Primary central nervous system lymphomas: salvage treatment after failure to high-dose methotrexate. *Cancer Lett* 2007;258(2):165–70. DOI: 10.1016/j.canlet.2007.10.009.
 80. Tyson R.M., Siegal T., Doolittle N.D. et al. Current status and future of relapsed primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Leuk Lymphoma* 2003;44(4):627–33. DOI: 10.1080/1042819021000055057.
 81. Enting R.H., Demopoulos A., de Angelis L.M. et al. Salvage therapy for primary CNS lymphoma with a combination of rituximab and temozolomide. *Neurology* 2004;63(5):901–3. DOI: 10.1212/01.WNL.0000137050.43114.42.
 82. Jahnke K., Thiel E., Martus P. et al. Relapse of primary central nervous system lymphoma: clinical features, outcome and prognostic factors. *J Neurooncol* 2006;80(2):159–65. DOI: 10.1007/s11060-006-9165-6.
 83. Fischer L., Thiel E., Klasen H.A. et al. Prospective trial on topotecan salvage therapy in primary CNS lymphoma. *Ann Oncol* 2006;17(7):1141–5. DOI: 10.1093/annonc/mdl070.
 84. Raizer J.J., Rademaker A., Evens A.M. et al. Pemetrexed in the treatment of relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2012;118(15):3743–8. DOI: 10.1002/cncr.26709.
 85. Nayak L., Abrey L.E., Drappatz J. et al. Multicenter phase II study of rituximab and temozolomide in recurrent primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013;54(1):58–61. DOI: 10.3109/10428194.2012.698736.
 86. Grommes C., Pastore A., Palaskas N. et al. Ibrutinib unmasks critical role of bruton tyrosine kinase in primary CNS lymphoma. *Cancer Discov* 2017;7(9):1018–29. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0613.
 87. Nayak L., Iwamoto F.M., LaCasce A. et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. *Blood* 2017;129(23):3071–3. DOI: 10.1182/blood-2017-01-764209.
 88. Rubenstein J.L., Geng H., Fraser E.J. et al. Phase 1 investigation of lenalidomide/rituximab plus outcomes of lenalidomide maintenance in relapsed CNS lymphoma. *Blood Adv* 2018;2(13):1595–607. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017014845.
 89. Shi X.X., Miao W.M., Pang D.W. et al. Angiopep-2 conjugated nanoparticles loaded with doxorubicin for the treatment of primary central nervous system lymphoma. *Biomater Sci* 2020;8(5):1290–7. DOI: 10.1039/c9bm01750j.

Вклад авторов

И.В. Черкашина: разработка концепции и дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 М.А. Вернук, А.А. Феденко: разработка концепции и редактирование статьи, окончательное одобрение статьи;
 А.М. Червонцева, Е.Е. Гушина, Л.С. Хайруллина, В.В. Лунин, П.А. Зейналова: разработка концепции и дизайна статьи.

Authors' contributions

I.V. Cherkashina: concept and design development, reviewing of publications on the article's topic, article writing;
 M.A. Vernyuk, A.A. Fedenko: concept development, article editing, final approval of the article;
 A.M. Chervontseva, E.E. Gushchina, L.S. Khayrullina, V.V. Lunin, P.A. Zeynalova: concept and design development.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Черкашина / I.V. Cherkashina: <https://orcid.org/0000-0001-7096-4700>
 М.А. Вернук / M.A. Vernyuk: <https://orcid.org/0000-0003-1497-2436>
 А.М. Червонцева / A.M. Chervontseva: <https://orcid.org/0000-0002-8498-6289>
 Е.Е. Гушина / E.E. Gushchina: <https://orcid.org/0000-0002-5625-3635>
 Л.С. Хайруллина / L.S. Khayrullina: <https://orcid.org/0000-0001-8520-0711>
 П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
 А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 29.01.2021. Принята к публикации: 13.04.2021.

Article submitted: 29.01.2021. Accepted for publication: 13.04.2021.

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-21-27



Современные тенденции в лечении агрессивных В-клеточных лимфом у детей

Ю.С. Коркина, Т.Т. Валиев

Научно-исследовательский институт 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

В настоящее время благодаря современным риск-адаптированным протоколам лечения получены высокие показатели выживаемости больных агрессивными В-клеточными лимфомами, которые даже при III–IV стадиях превышают 90 %. Во многом данные успехи были связаны с включением в стандартные режимы полихимиотерапии ритуксимаба. По мере увеличения периода наблюдения за пациентами стало понятно, что проводимое лечение сопряжено с развитием непосредственных и отдаленных неблагоприятных эффектов химиоиммунотерапии. Во всем мире, и в России в том числе, проводятся многоцентровые исследования, направленные на изучение факторов прогноза, позволяющих редуцировать разовые и/или суммарные дозы химиопрепаратов, а значит, уменьшить токсические проявления химиотерапии. Полученные данные позволяют считать ранний (после 2 курсов терапии) полный противоопухолевый ответ благоприятным фактором, при котором возможно уменьшение интенсивности программной химиоиммунотерапии без снижения высоких показателей выживаемости больных.

Ключевые слова: лимфома Беркитта, диффузная В-крупноклеточная лимфома, первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома, химиотерапия, ритуксимаб, редукция доз, лечение, дети

Для цитирования: Коркина Ю.С., Валиев Т.Т. Современные тенденции в лечении агрессивных В-клеточных лимфом у детей. Онкогематология 2021;16(2):21–7. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-21-27.

Current trends in pediatric aggressive B-cell lymphomas treatment

Yu.S. Korkina, 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

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

Nowadays due to modern risk-adapted treatment protocols high survival rates have been achieved in patients with aggressive B-cell lymphomas, even at stages III–IV these indicators overrun 90 %. Mainly these successes were associated with the inclusion of rituximab in the standard chemotherapy regimens. As the follow up period of the patients is lengthened, it has become clear that ongoing treatment is associated with the development of immediate and long-term adverse effects of chemoimmunotherapy. In Russia and the world, there are multicenter studies aimed at studying prognostic factors that make it possible to reduce single and/or total doses of chemotherapy drugs, and therefore, to reduce chemotherapy toxicity. The obtained data allow considering the early complete anti-tumor effect (after 2 courses of therapy) as an advantage factor, so it is possible to reduce program chemoimmunotherapy intensity without reducing high patients survival rates.

Key words: Burkitt lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma, chemotherapy, rituximab, dose reduction, treatment, children

For citation: Korkina Yu.S., Valiev T.T. Current trends in pediatric aggressive B-cell lymphomas treatment. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(2):21–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-21-27.

В соответствии с классификацией опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2016) лимфомы из зрелых В-клеток (В-клеточные неходжкинские лимфомы,

В-НХЛ) у детей представляют собой гетерогенную группу и включают лимфому Беркитта, диффузную В-крупноклеточную лимфому, первичную медиастинальную (тимическую) В-крупноклеточную лимфому [1].

В виде единичных описаний в мировой литературе представлены случаи первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы (ЦНС) у детей, а также впервые выделенной в 2016 г. беркиттоподобной лимфомы с перестройкой 11q [2–5].

Несмотря на большое клинико-морфоиммунологическое разнообразие В-НХЛ, в связи с единым В-клеточным происхождением терапия лимфомы Беркитта, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы, а также редких вариантов агрессивных В-клеточных лимфом у детей проводится по единым протоколам. В основе программ лечения агрессивных В-клеточных лимфом лежит принцип «блоковой» терапии, основной тезис которой — «максимум препаратов в короткую единицу времени».

Подходы к лечению В-НХЛ эволюционно претерпевали кардинальные изменения: от попыток радикального удаления опухоли хирургическим путем с последующим облучением зоны поражения до отказа от данной тактики в пользу полихимиотерапии (ПХТ) в комбинации с таргетными препаратами [6].

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость проведения интенсивной ПХТ при поздних (III–IV) стадиях и прогностически неблагоприятных (3–4-й) группах риска В-НХЛ. Основу используемых программ терапии составляет метотрексат, применяемый в дозах 3000–5000 мг/м². Однако показатели многолетней бессобытийной выживаемости (БСВ) больных (в том числе при поражении костного мозга и/или ЦНС) составляют 75–85 % [7–14], что ниже, чем при локальных (I–II) стадиях — 98–100 %. В целях повышения выживаемости больных В-НХЛ III–IV стадий в программы терапии ведущих исследовательских групп был включен ритуксимаб, что способствовало повышению БСВ до 96,8% (см. таблицу).

Следовательно, интенсивная риск-адаптированная терапия В-НХЛ нивелировала неблагоприятное прогностическое значение поздних стадий для выживаемости больных.

Обратной стороной высокого уровня излечения пациентов явилась проблема непосредственной и отдаленной токсичности терапии. Цитостатические препараты, составляющие основу современных «блоковых» программ, включают доксорубин, циклофосфамид/ифосфамид, винкристин, этопозид, цитарабин, метотрексат, использование которых приводит к тяжелым осложнениям как во время проводимой химиотерапии (аплазия кроветворения, фебрильная нейтропения, выраженные мукозиты, кардио-, нейро-, нефро- и гепатотоксичность), так и в отдаленном периоде наблюдения (нарушения физического и психического развития, семейная и социальная дезадаптация, развитие вторых опухолей).

Воздействие на сердечно-сосудистую систему различных химиотерапевтических препаратов приводит к неодинаковым механизмам развития кардиотоксичности: снижение сократительной или расслабляющей функции миокарда (антрациклины), изменения в проводящей системе сердца, в результате чего возникают аритмии и блокады проводимости (ифосфамид, антрациклины), появление или обострение ишемии (винкристин, винбластин, блеомицин) [15].

Метотрексат, являясь антагонистом фолиевой кислоты, обладает выраженным цитостатическим эффектом не только на опухолевые клетки, но и на активно делящиеся клетки органов и тканей организма (кроветворные клетки и эпителий желудочно-кишечного тракта). В связи с этим частота встречаемости гастроинтестинальной токсичности и миелосупрессии при использовании метотрексата достигает 90 % [15, 16]. Мукозиты могут способствовать проникновению микроорганизмов

Результаты лечения поздних стадий В-клеточных неходжкинских лимфом с включением ритуксимаба

Treatment results of advanced stage B-cell non-Hodgkin lymphomas with rituximab

Протокол Program	Стадия Stage	Бессобытийная выживаемость, % Event-free survival, %	Источник Reference
FAB/LMB96	IV Поражение костного мозга и центральной нервной системы Bone marrow and central nervous system involvement	90 93	S. Goldman и соавт. [17] S. Goldman et al. [17]
FAB/LMB96	III–IV	93,9	V. Minard-Colin и соавт. [18] V. Minard-Colin et al. [18]
ANHL01P1	IV Поражение центральной нервной системы Central nervous system involvement	93,3	J.K. Frazer и соавт. [19] J. K. Frazer et al. [19]
B-NHL-BFM 95	III–IV	96,8	Z. Zhen и соавт. [20] Z. Zhen et al. [20]

Примечание. Медиана наблюдения 2–6 лет.

Note. Median follow-up 2–6 years.

из желудочно-кишечного тракта в кровь. Подобная транслокация микробов описана для эндогенной (альфа-зеленящие стрептококки семейства *Streptococcaceae*, *Stomatococcus mucilaginosus*, *Capnocytophaga* spp., грибов) и экзогенной флоры, попадающей в организм при потреблении контаминированной пищи и жидкости [15]. Гематологическая токсичность проявляется в виде анемии и тромбоцитопении IV степени, требующих заместительной терапии компонентами крови, что повышает риск вирусной контаминации организма больного; лейко- и нейтропении IV степени, приводящих к развитию локализованных и системных инфекционных осложнений бактериальной и грибковой этиологии (*Candida*, *Aspergillus*).

Метотрексат, как и большинство цитостатических препаратов, частично метаболизируется и выделяется почками, поэтому возникает непосредственная цитотоксичность на клетки почек и преципитация препарата в почечных канальцах. Частота нефротоксичных осложнений после терапии по протоколу В-NHL-BFM90 оказалась 12,4 %. Доза препарата, способная вызвать острую почечную дисфункцию, составляет более 1000 мг/м² [21].

Нейротоксичность может наблюдаться как при внутривенном назначении высокодозного метотрексата, так и при интратекальном введении в виде обратимой и необратимой нейропатии. К основным неврологическим синдромам после введения метотрексата относят острую и прогрессирующую энцефалопатию, судорожный синдром, миелопатию, менингеальный синдром [22].

Степень токсического поражения тканей организма напрямую зависит от дозы метотрексата, поэтому так важно проводить лечение данным препаратом в клиниках, имеющих возможность осуществлять лекарственный мониторинг и весь спектр сопроводительной терапии, включая гемодиализацию.

Среди отдаленных побочных эффектов терапии В-NHL следует выделить нарушения функции репродуктивной системы (у 5% пациентов), метаболические, эндокринные и сердечно-сосудистые заболевания. Хроническая сердечная недостаточность среди лиц, перенесших лечение по поводу агрессивных злокачественных опухолей, встречается в 15 раз чаще, чем среди населения в целом, а смерть от сердечно-сосудистых осложнений наступает в 8 раз чаще [23].

По мере накопления результатов терапии В-NHL с использованием ритуксимаба стали появляться данные о снижении уровня сывороточных иммуноглобулинов G (IgG) и повышенном риске инфекционных осложнений [24]. После терапии ритуксимабом происходит существенное снижение числа В-лимфоцитов, при котором они составляют менее 1 % всей лимфоидной популяции периферической крови, одновременно снижается уровень сывороточных IgG. Кроме этого, несмотря на нормальное содержание Т-лимфоцитов крови, соотношение CD4⁺/CD8⁺ после терапии ритуксимабом снижается. В течение 1 года после последнего введения

ритуксимаба происходит восстановление уровня IgG сыворотки крови и общего числа В-лимфоцитов, но количество В-клеток памяти остается пониженным [25]. В 2020 г. появились данные о том, что после терапии ритуксимабом происходит снижение уровня не только IgG, но и IgM сыворотки крови, механизмы развития которого до конца не ясны. Восстановление уровня IgM происходит значительно медленнее, чем IgG [26]. Однако представленные в литературе результаты исследований достаточно противоречивы, поскольку проводимая химиотерапия по поводу В-NHL и без ритуксимаба вызывает существенную иммуносупрессию с угнетением нормального В-клеточного лимфопоэза. Так, в исследовании V. Minard-Colin и соавт. не было показано достоверного снижения уровня IgG крови и повышения частоты инфекционных осложнений у больных В-NHL в зависимости от включения ритуксимаба в схему терапии [18].

Вторые (доброкачественные и злокачественные) опухоли, возникающие после терапии злокачественных новообразований у детей, — наиболее серьезное отдаленное последствие проведенного лечения. Частота развития вторых злокачественных опухолей, по данным литературы, составляет от 3 до 12 %, общий риск повторного развития опухоли у таких больных в 10–20 раз выше, чем у здоровых лиц. На основании 35-летнего опыта клинических наблюдений НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина отмечено, что у лиц, получавших химиотерапевтическое лечение, вторая опухоль развивается в 6,3 % случаев, 3/4 таких опухолей злокачественные [27, 28].

Следовательно, выделение дополнительных факторов риска, которые позволили бы редуцировать разовые и суммарные дозы химиопрепаратов, — важная задача современной детской онкогематологии. С учетом того что применение высокодозного циклофосфамида в комбинации с доксорубицином в отдаленном периоде сопряжено с риском патологии со стороны сердечно-сосудистой и репродуктивной систем, во Франции была предпринята попытка сократить суммарную курсовую дозу циклофосфамида. В рандомизированное международное исследование FAB/LMB96 были включены пациенты с В-NHL группы среднего риска с ранним полным ответом. Оценку противоопухолевого ответа осуществляли на 7-й день индукционной терапии, после 2-го курса индукции, а также после 1-го курса консолидации. Важно отметить, что 3-й контроль противоопухолевого ответа проводили по результатам не только лабораторно-инструментальных методов обследования, но и гистологического исследования биоптата остаточной опухоли. Решение о возможности редукции дозы циклофосфамида принимали в случаях сокращения размера опухоли более чем на 20 % на 7-й день индукционного курса терапии, тогда как при сокращении опухолевого объема менее чем на 20 % лечение проводили в полных дозах. Продолжение терапии

по редуцированной ветви протокола (снижение суммарной дозы циклофосфида) представлялось возможным только при достижении полного ответа (в том числе гистологического) после 3 курсов ПХТ (2 курса индукции и 1 курс консолидации). При завершении программного лечения суммарная редуцированная доза циклофосфида составила 3300 мг/м², доксорубина — 120 мг/м², что является половиной дозы нередуцированной программы лечения. При этом после проведения протокола с редукцией дозы циклофосфида 4-летняя БСВ составила 90,9 %, в то время как после получения препаратов полной дозы — 93,4 %. Важно отметить, что редукция доз проводилась у пациентов без поражения костного мозга и ЦНС [11].

При попытке сократить интенсивность химиотерапии крайне важно помнить о контроле полученного противоопухолевого эффекта, чтобы вовремя интенсифицировать лечение и/или перевести больного на программы 2-й линии.

В протоколе В-NHL-BFM95 суммарная доза циклофосфида и доксорубина (с учетом проведения циторедуктивной префазы) изначально равнялась 2400 и 100 мг/м² соответственно. Если по редуцированной ветви протокола FAB/LMB96 БСВ составила 90,9 %, то при лечении по стандартному протоколу В-NHL-BFM95 этот показатель оказался равным 89 % [29].

В настоящее время остро стоит вопрос о возможности применения менее токсичных схем терапии распространенных стадий В-НХЛ с поражением костного мозга и ЦНС. Попытки интенсификации стандартной химиотерапии дополнительными введениями антрациклиновых антибиотиков (даунорубина) не увенчались успехом [30]. Также не удалось добиться удовлетворительных результатов у пациентов с III–IV стадиями заболевания при добавлении высокодозного метотрексата к программам со сниженной токсичностью (CHOP), в то время как проведение интенсивной и наиболее токсичной химиотерапии по протоколам В-NHL-BFM95/04 и FAB/LMB96 привело к наилучшим результатам [31].

Метотрексат, используемый в дозе 1000–5000 мг/м², является одним из основных препаратов протоколов группы BFM95/04. Терапия высокодозным метотрексатом сопровождается токсичностью со стороны кожи и слизистых оболочек, печени и почек. Степень выраженности токсичности метотрексата прямо пропорциональна длительности введения препарата. В целях снижения токсических проявлений были предприняты попытки уменьшить время инфузии метотрексата до 4 ч при лечении пациентов не только с I–2-й группами риска, но и с 3–4-й (в том числе с поражением ЦНС). Явления мукозита III–IV степеней наблюдались значительно реже при введении метотрексата в течение 4 ч по сравнению с его 24-часовой инфузией, но и результаты лечения пациентов групп высокого риска оказались ниже (77 % против 93 %). Для локализованных

(I–II) стадий В-НХЛ показатели БСВ были приблизительно одинаковы как при 4-, так и при 24-часовом введении метотрексата (95 и 100 % соответственно) [7].

Применение редуцированной дозы метотрексата (1000 и 3000 мг/м² вместо 5000 мг/м²) в программе В-NHL-BFM90/95 продемонстрировало удовлетворительные результаты. Общая выживаемость (ОВ) в обеих исследовательских группах составила 85,8 %, 5-летняя БСВ — 82,8 %. Если в настоящий момент исследовательский протокол В-NHL-BFM95 для I–2-й групп риска подразумевает введение метотрексата в дозе 1000 мг/м², то для III–IV стадий препарат вводится в дозе 5000 мг/м². Однако ОВ пациентов с распространенными стадиями заболевания несильно различалась после лечения с использованием метотрексата в дозах 3000 и 5000 мг/м² — 85,2 и 87,5 % соответственно [32].

В России также предприняты попытки оптимизации терапии при В-НХЛ. В 2015 г. представлены результаты 2 последовательных многоцентровых исследований (В-НХЛ 2004маб и В-НХЛ 2010маб), включивших пациентов детского возраста. Основной целью исследований был ответ на вопрос, возможно ли снижение дозы метотрексата с 5000 до 1000 мг/м² при одновременном включении в программу терапии ритуксимаба. Курсы ПХТ были идентичны протоколу В-NHL-BFM90, однако доза метотрексата в первых 2 индукционных курсах составила 1000 вместо 5000 мг/м²/24 ч в целях уменьшения токсичности данного препарата. Такая комбинированная иммунохимиотерапия, несмотря на сниженную интенсивность, показала достаточную эффективность с достижением 5-летней ОВ 82 ± 8 % [33].

Еще одним вариантом редукции химиотерапии при распространенных (III–IV) стадиях В-НХЛ является уменьшение общего числа блоков химиотерапии с 6 до 5 при достижении раннего (после 2-го курса терапии) полного противоопухолевого ответа. Максимально интенсивная индукция ремиссии, включающая 2 блока химиотерапии с метотрексатом в дозе 5000 мг/м² и ритуксимабом, позволяет добиться эффективной эрадикации опухоли, и последующее уменьшение числа блоков не снижает многолетнюю ОВ больных (17-летняя ОВ 95,8 ± 2,4 %) [34].

В связи с отсутствием убедительных данных о проникновении ритуксимаба через гематоэнцефалический барьер при его системном введении актуально обсуждение возможности интратекальной или интравентрикулярной терапии поражений ЦНС при В-НХЛ. Пациенты, получившие в среднем 6 интратекальных введений ритуксимаба (медиана дозы 25 мг), в 72 % случаев достигли ремиссии поражений ЦНС. После данного способа введения ритуксимаба отмечены следующие побочные эффекты: головная боль, купирующаяся самостоятельно в течение 48 ч; аллергическая реакция, нейропатия I–II степеней. Достаточно редко возникают более тяжелые осложнения в виде нейропатии III степени и судорог [35].

К ритуксимабу может возникать первичная или приобретенная резистентность в результате мутации эпитопа или снижения плотности экспрессии CD20 [36]. Важно отметить, что, если у пациента наблюдается резистентность к комбинации химиопрепаратов и ритуксимаба при внутривенном введении, интратекальное/интравентрикулярное введение препарата может оставаться по-прежнему эффективным [37].

Для преодоления устойчивости к ритуксимабу был разработан обинутумаб [38]. Являясь гуманизированным моноклональным анти-CD20-антителом, препарат опосредует антителозависимую клеточную цитотоксичность и антителозависимый клеточный фагоцитоз. По сравнению с ритуксимабом обинутумаб обладает повышенной способностью к прямой индукции гибели клеток на фоне пониженной способности вызывать комплементзависимую цитотоксичность [39], что у пациентов с резистентным течением В-НХЛ приводит к увеличению гибели опухолевых клеток до $19,7 \pm 2,2$ % (против $7,9 \pm 1,5$ % при введении ритуксимаба), а у пациентов с чувствительностью к антителам I типа — до $35,6 \pm 3,1$ % (против $25,1 \pm 2,0$ %) [40]. Несмотря на то что данный препарат находится на стадии клинических исследований, имеются первые результаты его эффективности у 2 пациентов подросткового возраста при рецидиве В-НХЛ [41].

Еще одним маркером зрелых В-клеток и потенциальной мишенью для таргетных препаратов является CD22. Эпратумаб — гуманизированное антитело к CD22. В клинических исследованиях данный препарат показал хорошую переносимость и противоопухолевую активность как при первичном лечении агрессивных В-клеточных лимфом, так и при рецидиве заболевания [42]. Эпратумаб в комбинации с ритуксимабом может быть использован в лечении рефрактерных или рецидивирующих В-НХЛ [43].

Таким образом, высокоэффективная риск-адаптированная химиотерапия позволяет добиться высоких показателей выживаемости и выздоровления у подавляющего большинства больных В-НХЛ, даже при распространенных стадиях заболевания. Существенный прорыв в лечении В-НХЛ у пациентов детского возраста оказался возможным благодаря достижениям фундаментальной онкологии и иммунологии опухолевой клетки, при которых были обнаружены специфические (таргетные) мишени для действия лекарственных препаратов, перечень которых постоянно растет. В настоящее время потенциально эффективны в лечении В-НХЛ ритуксимаб, обинутумаб, эпратумаб, дацетумаб, бевацизумаб, бортезомиб, mTOR-ингибиторы. Включение таргетных препаратов в протоколы терапии распространенных стадий В-НХЛ позволило достоверно повысить результаты лечения, приблизив их к таковым при локальных стадиях.

Дальнейшее совершенствование программ лечения В-НХЛ направлено на снижение токсичности терапии и неблагоприятных отдаленных эффектов. Поиск дополнительных прогностических факторов при В-НХЛ показал, что ранний (полученный после 2 курсов терапии) полный противоопухолевый ответ является важным фактором прогноза, позволяющим редуцировать общее число блоков в программе лечения с 6 до 5, а значит, снизить суммарную курсовую токсичность лечения без снижения эффективности противоопухолевой терапии. Не менее оправданным считается подход, направленный на уменьшение разовых доз метотрексата за счет включения в программы лечения ритуксимаба. Независимо от способа достижения цель одна — снижение непосредственных и отсроченных неблагоприятных эффектов терапии В-НХЛ. Редукция доз химиопрепаратов возможна при тщательном учете и анализе факторов прогноза. Только в этом случае возможны снижение токсичности терапии и повышение качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, 2017. 581 p.
2. Adhikari N., Biswas A., Bakhshi S. et al. A rare case of paediatric primary central nervous system lymphoma treated with high-dose methotrexate and rituximab-based chemoimmunotherapy and whole brain radiotherapy followed by tumour bed boost with three-dimensional conformal radiation technique. *Childs Nerv Syst* 2018;34(9):1777–83. DOI: 10.1007/s00381-018-3807-9.
3. Yoon J.H., Kang H.J., Kim H. et al. Successful treatment of primary central nervous system lymphoma without irradiation in children: single center experience. *J Korean Med Sci* 2012;27(11):1378–84. DOI: 10.3346/jkms.2012.27.11.1378.
4. Au-Yeung R.K.H., Arias Padilla L., Zimmermann M. et al. Experience with provisional WHO-entities large B-cell lymphoma with IRF4-rearrangement and Burkitt-like lymphoma with 11q aberration in paediatric patients of the NHL-BFM group. *Br J Haematol* 2020;190(5):753–63. DOI: 10.1111/bjh.16578.
5. Asadbeigi S.N., Deel C.D. Burkitt-like lymphoma with 11q aberration: a case report and review of a rare entity. *Case Rep Hematol* 2020;2020:8896322. DOI: 10.1155/2020/8896322.
6. Гематология детского возраста. Под ред. Н.А. Алексеева. СПб.: Гиппократ, 1998. С. 468–469. [Hematology of childhood. Ed.: N.A. Alekseev. Saint-Petersburg: Hippocrates, 1998. Pp. 468–469. (In Russ.)].
7. Woessmann W., Seidemann K., Mann G. et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood* 2005;105(3):948–58. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0973.
8. Schwenn M.R., Blattner S.R., Lynch E. et al. HiC-COM: a 2-month intensive chemotherapy regimen for children with stage III and IV Burkitt's lymphoma and B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1991;9(1):133–8. DOI: 10.1200/JCO.1991.9.1.133.
9. Bowman W.P., Shuster J.J., Cook B. et al. Improved survival for children with B-cell

- acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 1996;14(4):1252–61. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.4.1252.
10. Patte C., Auperin A., Michon J. et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* 2001;97(11):3370–9. DOI: 10.1182/blood.v97.11.3370.
 11. Patte C., Auperin A., Gerrard M. et al. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood* 2007;109(7):2773–80. DOI: 10.1182/blood-2006-07-036673.
 12. Reiter A., Schrappe M., Tiemann M. et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: a report of the Berlin–Frankfurt–Münster Group Trial NHL-BFM90. *Blood* 1999;94(10):3294–306.
 13. Tsurusawa M., Mori T., Kikuchi A. et al. Improved treatment results of children with B-cell non-Hodgkin lymphoma: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 study. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(7):1215–21. DOI: 10.1002/pbc.24975.
 14. Magrath I., Adde M., Shad A. et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1996;14(3):925–34. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.3.925.
 15. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. 4-е изд. М.: Практическая медицина, 2018. 688 с. [Guidelines for chemotherapy of tumor diseases. Eds.: N.I. Perevodchikova, V.A. Gorbunova. 4th ed., Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2018. 688 p. (In Russ.)].
 16. Детская онкология. Национальное руководство. Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: Издательская группа ПОНЦ, 2012. 684 с. [Pediatric oncology. National guidelines. Eds.: M.D. Aliev, V.G. Polyakov, G.L. Mentkevich, S.A. Mayakova. Moscow: RONC Publishing Group, 2012. 684 p. (In Russ.)].
 17. Goldman S., Smith L., Galarly P. et al. Rituximab with chemotherapy in children and adolescents with central nervous system and/or bone marrow-positive Burkitt lymphoma/leukaemia: a Children's Oncology Group Report. *Br J Haematol* 2014;167(3):394–401. DOI: 10.1111/bjh.13040.
 18. Minard-Colin V., Aupérin A., Pillon M. et al. Rituximab for high-risk, mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma in children. *N Engl J Med* 2020;382(23):2207–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1915315.
 19. Frazer J.K., Li K.J., Galarly P.J. et al. Excellent outcomes in children and adolescents with CNS(+) Burkitt lymphoma or other mature B-NHL using only intrathecal and systemic chemoimmunotherapy: results from FAB/LMB96 and COG ANHL01P1. *Br J Haematol* 2019;185(2):374–7. DOI: 10.1111/bjh.15520.
 20. Zhen Z., Zhu J., Wang J. et al. Rituximab is highly effective in children and adolescents with Burkitt lymphoma in risk groups R2 to R4. *Pediatr Hematol Oncol* 2020;73(6):489–99. DOI: 10.1080/08880018.2020.1759741.
 21. Дорохина Е.И., Магомедова А.У., Куликов С.М. и др. Отдаленная нефротоксичность высокодозной химиотерапии по модифицированной программе NHL-BFM-90 у взрослых больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. *Гематология и трансфузиология* 2016;61(4):177–83. [Dorokhina E.I., Magomedova A.U., Kulikov S.M. et al. Long-term nephrotoxicity of high-dose chemotherapy according to the modified NHL-BFM-90 program in adult patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Gematologiya i transfusiologiya = Hematology and Transfusiology* 2016;61(4):177–83. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-4-177-183.
 22. Шакирова И.Н. Лечение проявлений нейротоксичности цитостатиков. Материалы конгрессов и конференций. VI Российская онкологическая конференция. [Shakirova I.N. Treatment of cytostatics neurotoxicity. Proceedings of conferences and congresses. VI Russian Oncology Conference. (In Russ.)].
 23. Рощина Н.В. Комплексная оценка отдаленных последствий противоопухолевого лечения детей и подростков. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2016. [Roshchina N.V. Comprehensive assessment of long-term consequences of anticancer treatment in children and adolescents. Diss. ... candidate of medical sciences. Saint-Petersburg, 2016. (In Russ.)].
 24. Barmettler S., Ong M.S., Farmer J.R. et al. Association of immunoglobulin levels, infectious risk, and mortality with rituximab and hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open* 2018;1(7):e184169. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.4169.
 25. Colucci M., Carsetti R., Cascioli S. et al. B cell reconstitution after rituximab treatment in idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(6):1811–22. DOI: 10.1681/ASN.2015050523.
 26. Kridin K., Ahmed A.R. Post-rituximab immunoglobulin M (IgM) hypogammaglobulinemia. *Autoimmun Rev* 2020;19(3):102466. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102466.
 27. Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф. и др. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. Современная онкология 2016;18(1):55–60. [Zaeva G.E., Valiev T.T., Gavrilenko T.F. et al. Long-term effects of pediatric cancer therapy: 35-year clinical experience. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2016;18(1):55–60. (In Russ.)].
 28. Цикл лекций по детской онкологии. Осложнения противоопухолевой терапии и вторичные опухоли. Том 2. СПб., 2001. С. 38. [Lectures on pediatric oncology. Complications of anticancer treatment and secondary tumors. Vol. 2. Saint-Petersburg, 2001. P. 38. (In Russ.)].
 29. Лимфомы у детей. Под ред. Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: Практическая медицина, 2014. С. 161–163. [Lymphomas in children. Eds.: G.L. Mentkevich, S.A. Mayakova. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2014. Pp. 161–163. (In Russ.)].
 30. Spoto R., Meadows A.T., Chilcote R.R. et al. Comparison of long-term outcome of children and adolescents with disseminated non-lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma treated with COMP or daunomycin-COMP: a report from the Children's Cancer Group. *Med Pediatr Oncol* 2001;37(5):432–41. DOI: 10.1002/mpo.1226.
 31. Anderson J.R., Wilson J.F., Jenkin D.T. et al. Childhood non-Hodgkin's lymphoma. The results of a randomized therapeutic trial comparing a 4-drug regimen (COMP) with a 10-drug regimen (LSA2-L2). *N Engl J Med* 1983;308(10):559–65. DOI: 10.1056/NEJM198303103081003.
 32. Karadeniz C., Oguz A., Citak E.C. et al. Clinical characteristics and treatment results of pediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma patients in a single center. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24(6):417–30. DOI: 10.1080/08880010701450972.
 33. Смирнова Н.В., Мякова Н.В., Белогурова М.Б. и др. Лечение зрелоклеточных В-клеточных неходжкинских лимфом с использованием комбинированной иммунохимиотерапии: возможности оптимизации терапевтической стратегии. *Онкогематология* 2015;10(4):15–24. [Smirnova N.V., Myakova N.V., Belogurova M.B. et al. Treatment of B-cells non-Hodgkin lymphomas with combined immunochemotherapy: ability to treatment optimization. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2015;10(4):15–24. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-4-15-24.
 34. Валиев Т.Т. Лимфома Беркитта у детей: 30 лет терапии. *Педиатрия* 2020;99(4):35–42. [Valiev T.T. Burkitt's lymphoma in children: 30 years of therapy. *Pediatriya = Pediatrics* 2020;99(4):35–42. (In Russ.)].
 35. Schmitt A.M., Herbrand A.K., Fox C.P. et al. Rituximab in primary central nervous system lymphoma-A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol* 2019;37(5):548–57. DOI: 10.1002/hon.2666.
 36. Новик А.В. Таргетная терапия при лимфопролиферативных заболеваниях.

- Практическая онкология 2010;11(3):131–42. [Novik A.V. Targeted therapy for lymphoproliferative diseases. *Prakticheskaya onkologiya* = Practical Oncology 2010;11(3):131–42. (In Russ.)].
37. Wada-Shimosato Y., Ikeda J., Tsujimoto S.I. et al. Intraventricular rituximab in pediatric CD20-positive refractory primary central nervous system lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019;41(7):571–3. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001291.
 38. Freeman C.L., Sehn L.H. A tale of two antibodies: obinutuzumab *versus* rituximab. *Br J Haematol* 2018;182(1):29–45. DOI: 10.1111/bjh.1523219.
 39. Chu Y., Awasthi A., Lee S. et al. Obinutuzumab (GA101) *vs.* rituximab significantly enhances cell death, antibody-dependent cytotoxicity and improves overall survival against CD20+ primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBL) in a xenograft NOD-scid IL2R γ null (NSG) mouse model: a potential targeted agent in the treatment of PMBL. *Oncotarget* 2020;11(32):3035–47. DOI: 10.18632/oncotarget.27691.
 40. Awasthi A., Ayello J., van de Ven C. et al. Obinutuzumab (GA101) compared to rituximab significantly enhances cell death and antibody-dependent cytotoxicity and improves overall survival against CD20(+) rituximab-sensitive/-resistant Burkitt lymphoma (BL) and precursor B-acute lymphoblastic leukaemia (pre-B-ALL): potential targeted therapy in patients with poor risk CD20(+) BL and pre-B-ALL. *Br J Haematol* 2015;171(5):763–75. DOI: 10.1111/bjh.13764.
 41. Szegedi I., Gáspár I., Gyurina K. et al. [Recent advances in pediatric non-Hodgkin lymphoma. Report on a retrospective single-center cohort and review of the literature]. *Magy Onkol* 2018; 62(4):204–13.
 42. Furman R.R., Coleman M., Leonard J.P. Epratuzumab in non-Hodgkin's lymphomas. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5(4):283–8. DOI: 10.1007/s11864-004-0019-1.
 43. Stein R., Qu Z., Chen S. et al. Characterization of a new humanized anti-CD20 monoclonal antibody, IMMU-106, and its use in combination with the humanized anti-CD22 antibody, epratuzumab, for the therapy of non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(8):2868–78. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-03-0493.

Вклад авторов

Ю.С. Коркина, Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна, написание статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, научное редактирование статьи, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

Yu.S. Korkina, T.T. Valiev: concept and design development, article writing, review of publications on the article topic, data collection and analysis, scientific article editing, final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.С. Коркина / Yu.S. Korkina: <https://orcid.org/0000-0002-8482-1863>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-28-39



Сравнительная оценка эффективности терапии первичных пациентов с классической лимфомой Ходжкина группы неблагоприятного прогноза

А.М. Червонцева, М.А. Вернюк, Е.Е. Гущина, И.В. Черкашина, О.А. Павлова, Л.С. Хайруллина, А.А. Феденко

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

Контакты: Алевтина Михайловна Червонцева Alevtina_ch@mail.ru

Цель исследования – сравнить эффективность и профиль токсичности интенсифицированных программ химиотерапии BEACOPP-эскалированный (BEACOPP-эск.), BEACOPP-14 и EACOPP-14 у первичных больных классической лимфомой Ходжкина группы неблагоприятного прогноза.

Материалы и методы. В анализ включены 149 пациентов (84 (56 %) женщины и 65 (44 %) мужчин) с впервые установленным диагнозом классической лимфомы Ходжкина, которые проходили противоопухолевое лечение в отделении высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П. А. Герцена с 2006 по 2018 г. Медиана возраста составила 31 (17–69) год. У подавляющего большинства больных (88,6 %) был диагностирован вариант нодулярного склероза лимфомы Ходжкина.

Все пациенты относились к группе неблагоприятного прогноза, несмотря на то что более чем у трети из них были локальные стадии заболевания. Наиболее частыми неблагоприятными факторами, выявленными у большинства пациентов, являлись массивное поражение лимфатических узлов (bulky disease) – у 111 (74,5 %) пациентов, В-симптомы – у 84 (56,4 %), увеличение скорости оседания эритроцитов – у 55 (36,9 %), экстранодальное поражение – у 105 (70,5 %), в том числе костей и костного мозга – у 10 (6,7 %) и 14 (9,4 %) соответственно. Лекарственное противоопухолевое лечение проводили по программе BEACOPP в следующих модификациях: BEACOPP-14 – 94 (63,1 %) пациентам, EACOPP-14 – 32 (21,5 %), BEACOPP-эск. – 23 (15,4 %). Консолидирующая лучевая терапия была проведена большинству пациентов – 132 (88,6 %).

Результаты. После окончания лекарственного этапа лечения ремиссия заболевания была достигнута у 141 (94,6 %) пациента, из них полный ответ констатирован у 101 (67,8 %). Непосредственный противоопухолевый эффект был более выраженным при использовании программы BEACOPP-14 (у 72,3 % пациентов) по сравнению с EACOPP-14 и BEACOPP-эск. (у 59,4 и 60,9 % пациентов соответственно). Химиорезистентность отмечена у 8 (5,4 %) пациентов.

Улучшить результаты химиотерапии путем комбинации с лучевой терапией удалось у 40 (26,8 %) пациентов. После окончания химиолучевого лечения полная ремиссия была достигнута более чем у 93,6 % больных. Рецидивы развились у 8 больных: ранние – у 3 (2,1 %), поздние – у 5 (3,5 %). Умерли 4 (2,7 %) пациента: от прогрессирования заболевания – 1, от резистентного рецидива – 2, от других причин – 1.

При медиане наблюдения 46 мес 5-летняя общая выживаемость составила более 93,7 %, бессобытийная – более 83 %, безрецидивная – более 90,3 %. При оценке отдаленных результатов лечения в зависимости от индукционной программы химиотерапии показатели оказались лучше при использовании программы BEACOPP-эск. по сравнению с EACOPP-14 и BEACOPP-14.

Наиболее частым миелотоксическим осложнением (более чем в 90 % случаев) при использовании всех программ химиотерапии явилась выраженная лейкопения. Тромбоцитопения III–IV степени чаще развивалась на фоне режима BEACOPP-эск. (52,2 %), выраженная анемия – на фоне EACOPP-14 (44 %). В структуре инфекционных осложнений преобладали мукозиты и наиболее часто отмечались на фоне BEACOPP-эск. (у 74 %). Несколько реже развивались фебрильная нейтропения и герпетическая инфекция, преимущественно при режимах BEACOPP-эск. и EACOPP-14. Еще одним из серьезных осложнений была пневмония, чаще регистрировавшаяся при проведении BEACOPP-14 (18,1 %).

Вторичные опухоли как позднее осложнение реже всего были выявлены при лечении по программе BEACOPP-14 (1 %) по сравнению с BEACOPP-эск. и EACOPP-14 (4,3 и 3,1 % соответственно).

Заключение. Таким образом, все модификации программы BEACOPP показали хорошую непосредственную эффективность. Однако лучшие отдаленные результаты, несмотря на несколько более выраженную токсичность, отмечены при использовании программы BEACOPP-эск.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, распространенные стадии, интенсифицированная химиотерапия, BEACOPP-эск., BEACOPP-14, EACOPP-14

Для цитирования: Червонцева А.М., Вернюк М.А., Гушина Е.Е. и др. Сравнительная оценка эффективности терапии первичных пациентов с классической лимфомой Ходжкина группы неблагоприятного прогноза. Онкогематология 2021;16(2):28–39. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-28-39.

Comparative evaluation of the effectiveness of primary treatment regimens in patients with classical Hodgkin's lymphoma from the group of unfavorable prognosis

A.M. Chervontseva, M.A. Verniuk, E.E. Gushchina, I.V. Cherkashina, O.A. Pavlova, L.S. Khayrullina, A.A. Fedenko

P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Alevtina Mikhaylovna Chervontseva Alevtina_ch@mail.ru

Objective. Comparative evaluation of the effectiveness and toxicity profile of intensified chemotherapy regimens BEACOPP escalated (esc.), BEACOPP-14 and EACOPP-14 in primary patients with classical Hodgkin's lymphoma of an unfavorable prognostic group.

Materials and methods. The study included 149 patients: 84 women (56 %) and 65 men (44 %) with a newly diagnosed classical Hodgkin's lymphoma, who received antitumor treatment in the Department of high-dose chemotherapy with a bone marrow transplantation unit at the P. A. Herten Moscow Oncology Research Institute from 2006 to 2018. The median age was 31 years (17–69). The majority of patients were diagnosed with Hodgkin's lymphoma nodular sclerosis (88.6 %).

All patients belonged to an unfavorable prognostic group, despite the fact that more than 1/3 of them had local stages of the disease. The most frequent adverse factors identified in the majority of patients were: massive lymph node lesion (bulky disease) – in 111 patients (74.5 %), B-symptoms – in 84 (56.4 %), increased erythrocyte sedimentation rate – in 55 (36.9 %), extranodal lesion – in 105 (70.5 %), including bones and bone marrow – in 10 (6.7 %) and 14 (9.4 %), respectively. Antitumor treatment was performed under the BEACOPP program in the following modifications: BEACOPP-14 – 94 (63.1 %), EACOPP-14 – 32 (21.5 %), BEACOPP-esc. – 23 patients (15.4 %). Consolidating radiotherapy was performed in the majority of patients – 132 (88.6 %).

Results. After the chemotherapy, remission of the disease was achieved in 141 patients (94.6 %), a complete response was in 101 of them (67.8 %). The immediate antitumor effect was more expressed when using the program BEACOPP-14 (in 72.3 %), compared to EACOPP-14 and BEACOPP-esc. (in 59.4 % and 60.9 %, respectively). Chemotherapy resistance was observed in 8 patients (5.4 %).

Chemotherapy results were improved in combination with radiation therapy in 40 patients (26.8 %). After the end of chemoradiotherapy, complete remissions were achieved in more than 93.6 % of patients. Relapses occurred in 8 patients: early – in 3 (2.1 %) and late – in 5 (3.5 %). Four patients died (2.7 %): 1 – from disease progression, 2 – from resistant relapse, and 1 patient from other causes.

With a median follow-up of 46 months, the 5-year overall survival rate was more than 93.7 %, event-free – more than 83 %, and relapse-free – 90.3 % or more. When evaluating long-term treatment results depending on the induction chemotherapy program, the outcome was better when using the BEACOPP-esc. in comparison with EACOPP-14 and BEACOPP-14.

The most frequent myelotoxic complication – more than 90 % – on all chemotherapy programs was deep leukopenia. Thrombocytopenia III–IV degree developed more often on the BEACOPP-esc. (in 52.2 %), severe anemia – on EACOPP-14 (in 44 %). Among infectious complications, mucositis prevailed and was most often observed on BEACOPP-esc. (in 74 %). Febrile neutropenia and herpetic infection developed less frequently, mainly in the BEACOPP-esc. and EACOPP-14 program. Another serious complication was pneumonia, which was more frequently reported during BEACOPP-14 (18.1 %).

Secondary tumors, as a later complication, were less likely to be detected in the treatment program BEACOPP-14 (1 %), compared to BEACOPP-esc. and EACOPP-14 (4.3 % and 3.1 %, respectively).

Conclusion. All modifications of the BEACOPP program showed good direct effectiveness. However, the best long-term results, despite slightly more expressed toxicity, were noted on the BEACOPP-esc. program.

Key words: Hodgkin's lymphoma, advanced stages, intensified chemotherapy, BEACOPP-esc., BEACOPP-14, EACOPP-14

For citation: Chervontseva A.M., Verniuk M.A., Gushchina E.E. et al. Comparative evaluation of the effectiveness of primary treatment regimens in patients with classical Hodgkin's lymphoma from the group of unfavorable prognosis. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(2):28–39. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-28-39.

Введение

Заболеемость лимфомой Ходжкина в России остается относительно стабильной на протяжении многих лет. В 2018 г. данный показатель составил 2,18 случая на 100 тыс. населения [1]. Благодаря применению комбинированных режимов химиотерапии (ХТ) в подавляющем большинстве случаев в сочетании с лучевой

терапией вероятность излечения от этой злокачественной опухоли достаточно высока. Одной из наиболее распространенных и общепризнанных по эффективности программ ХТ первичных больных классической лимфомой Ходжкина является ABVD. Так, в крупном немецком исследовании (GHSG HD10/11) было показано, что при лечении пациентов с локальными ста-

диями без неблагоприятных факторов риска 2–4 циклами ABVD с последующей лучевой терапией с дозой 20–30 Гр 8-летняя выживаемость без прогрессирования составляет 89 %, общая выживаемость — 95 % [2]. Однако при проведении данного режима ХТ при распространенных стадиях примерно у трети пациентов отмечается рефрактерность или рецидив заболевания [3, 4]. Улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения возможно при применении более интенсивных индукционных режимов. Так, по данным крупного рандомизированного контролируемого исследования с включением 9993 пациентов с продвинутой стадией лимфомы Ходжкина, было показано увеличение 5-летней общей выживаемости на 10 % на фоне терапии с применением программы BEACOPP-эскалированный (BEACOPP-эск.) по сравнению с программой ABVD, а выживаемости без прогрессирования — на 20 % [5, 6].

При использовании интенсифицированных режимов индукционной терапии (BEACOPP-эск., BEACOPP-14) у 90–94 % больных лимфомой Ходжкина группы неблагоприятного прогноза возможно достижение полных ремиссий [7, 8]. По данным немецкого мультицентрового исследования (GSHG, HD 15 trial), при проведении 6 циклов BEACOPP-эск. или 8 курсов BEACOPP-14 у пациентов с распространенными стадиями существенно улучшались долгосрочные результаты лечения: 5-летняя свободная от неудач лечения выживаемость составила 89,3 и 85,4 %, общая выживаемость — 95,3 и 94,5 % соответственно [9]. Результаты 10-летней выживаемости также оптимистичны. Так, по данным A. Engert и соавт., при использовании программы BEACOPP-эск. этот показатель составляет более 80 % [7].

При этом интенсификация лечения сопровождается повышением гематологической токсичности, неизбежностью инфекционных осложнений, риском развития бесплодия, часто необратимого, и вторичных опухолей. Так, по данным различных исследований, на фоне терапии BEACOPP-14 частота развития лейкопении III–IV степени составляет 75 %, на фоне BEACOPP-эск. достигает 91 %. Выраженная анемия при использовании данных программ отмечается в среднем в 65 % случаев, а выраженная тромбоцитопения чаще развивается на фоне BEACOPP-эск. и регистрируется у 2/3 больных. Частота тяжелых инфекционных осложнений при проведении BEACOPP-14 и BEACOPP-эск. составляет 12 и 28 % соответственно [8, 10].

При анализе сохранения фертильности после окончания лечения по схемам BEACOPP-эск. или BEACOPP-14, по данным А.А. Винокурова и соавт., азооспермия отмечалась у 93 и 43 % пациентов соответственно, а среди пациентов с восстановившимся сперматогенезом у большинства была выявлена диспермия [11]. У женщин также отмечается нарушение репродуктивной функции. Так, в исследовании GHSg было показано, что, несмотря на проводимую оварио-

протекцию в процессе ХТ, в течение года после окончания BEACOPP-эск. у женщин не отмечалось восстановления уровня антимюллера гормона до нормальных значений [12, 13]. Поэтому в целях биологической страховки до начала лечения выполняется криоконсервация биоматериала.

Кроме токсических и инфекционных осложнений существует риск возникновения вторичных опухолей [9, 14, 15]. В исследовании GHSg HD9 было показано, что при сроке наблюдения 10 лет после окончания терапии по программе BEACOPP-эск. химиоиндуцированные опухоли были выявлены у 6,5 % пациентов, из них почти половину составили острые миелоидные лейкозы и миелодиспластические синдромы [7]. Развитие вторичных солидных опухолей часто ассоциировано с дополнительным лучевым повреждением.

Также одним из серьезных осложнений комбинированного химиолучевого лечения является легочная токсичность в результате сочетанного воздействия лучевой терапии и блеомицинсодержащих режимов ХТ [16]. В целях снижения легочной токсичности индукционного лечения распространенных стадий лимфомы Ходжкина в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в 2008 г. был инициирован исследовательский протокол «ЛХМосква1–3», предполагавший проведение 6 курсов EACOPP-14. За основу взят курс BEACOPP-14, из которого был исключен блеомицин и доза доксорубицина увеличена с 25 до 50 мг/м². Межкурсовой интервал остался прежним и составлял 7 дней. После 6 курсов EACOPP-14 пациентам с резидуальными массами 2,5 см и более проводили лучевую терапию. Эффективность протокола «ЛХМосква1–3» оказалась достаточно высокой. Из 95 пациентов, включенных в исследование, полная ремиссия была достигнута у 90,1 % больных. Поздние рецидивы развились у 2 (2,2 %) больных, прогрессирование заболевания отмечено у 7 (7,7 %); 4-летняя общая выживаемость составила 90,8 %, выживаемость без прогрессирования — 88,2 %. Исключение блеомицина из программы ХТ привело к меньшей частоте лучевых повреждений. При оценке частоты развития токсических осложнений на фоне программной терапии EACOPP-14 по сравнению с BEACOPP-14 и BEACOPP-эск. показано, что режим обладает менее выраженной миело- и гонадотоксичностью, характеризуется сравнительно низким риском развития вторичных опухолей, при этом частота возникновения тяжелых инфекционных осложнений была относительно одинаковой, с более высокой долей мукозитов [17].

Цель исследования — сравнительная оценка непосредственной и долгосрочной эффективности, а также профиля токсичности режимов BEACOPP-14, EACOPP-14 и BEACOPP-эск. при лечении пациентов с впервые установленным диагнозом классической лимфомы Ходжкина группы неблагоприятного прогноза.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ историй болезни 149 пациентов (84 женщин, 65 мужчин) с классической лимфомой Ходжкина группы неблагоприятного прогноза, получивших лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена с 2006 по 2018 г. (табл. 1). Медиана возраста составила 31 (17–69) год. По данным гистологического исследования в подавляющем большинстве случаев был диагностирован вариант нодулярного склероза лимфомы Ходжкина (88,6 %), варианты смешанно-клеточный и с лимфоидным истощением – в 8 и 3,4 % случаев соответственно. По данным инструментального обследования (компьютерной томографии (КТ), позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), ультразвукового исследования) на момент начала лечения у 92 (61,7 %) пациентов были установлены III–IV стадии заболевания. У большинства пациентов имелись факторы неблагоприятного прогноза: массивные опухолевые конгломераты, экстранодальные поражения, вовлечение 3 и более лимфатических коллекторов. Жалобы на ночную потливость, снижение массы тела на 10 % за последние 6 мес, лихорадку выше 38 °С более 3 дней предъявляли более половины пациентов (56,4 %) (см. табл. 1).

В связи с неблагоприятным клиническим прогнозом индукционная ХТ была интенсифицирована и выполнялась по одной из модификаций режима BEACOPP: BEACOPP-14, EACOPP-14 и BEACOPP-эск. При проведении лечения по программе EACOPP-14 количество курсов составило 6, BEACOPP-14 или BEACOPP-эск. – 6–8.

Большинству пациентов было проведено лечение по программе BEACOPP-14 – 94 (63,1 %), EACOPP-14 – 32 (21,5 %) и BEACOPP-эск. – 23 (15,4 %) пациента.

Схемы химиотерапии

BEACOPP-14:

- этопозид 100 мг/м² внутривенно (в/в), дни 1–3-й;
- адриабластин 25 мг/м² в/в, день 1-й;
- циклофосфамид 650 мг/м² в/в, день 1-й;
- винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 8-й;
- блеомицин 10 мг/м² в/в, день 8-й;
- прокарбазин 100 мг/м² внутрь, дни 1–7-й;
- преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1–7-й;
- начало следующего курса на 15-й день.

Таблица 1. Характеристика первичных больных лимфомой Ходжкина группы неблагоприятного прогноза

Table 1. Characteristics of primary patients with Hodgkin's lymphoma from unfavorable prognostic group

Характеристика Characteristic	BEACOPP-14 (n = 94)	EACOPP-14 (n = 32)	BEACOPP-эск. (n = 23) BEACOPP-esc. (n = 23)
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	36 (38,3) 58 (61,7)	15 (46,9) 17 (53,1)	11 (47,8) 12 (52,2)
Возраст (медиана), лет Age (median), years	17–69 (31)	18–58 (30)	20–50 (26)
Стадия, n (%): Stage, n (%): II III IV	40 (43,5) 19 (20,6) 33 (35,9)	11 (32,4) 12 (35,2) 11 (32,4)	6 (26) 8 (34,8) 9 (39,2)
Стадия E, n (%) Stage E, n (%)	64 (68)	23 (71,9)	18 (78)
Поражение, n (%): Involvement, n (%): костного мозга bone marrow костей bones X (bulky disease) IIx IIЕ	11 (11,7) 9 (9,6) 65 (69,1) 32 (80) 29 (72,5)	1 (3,1) — 30 (93,7) 11 (100) 8 (72,7)	2 (8,7) 1 (4,3) 16 (69,5) 3 (50) 5 (83,3)
В-симптомы, n (%) B-symptoms, n (%)	54 (57,4)	17 (53,1)	13 (56,5)
Повышение скорости оседания эритроцитов, n (%) Increased erythrocyte sedimentation rate, n (%)	36 (38,3)	9 (28,1)	10 (43,5)

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: BEACOPP-эск. – BEACOPP-эскалированный; bulky disease – массивное поражение лимфатических узлов.

Note. Here and in tables 2–4: BEACOPP-esc. – BEACOPP-escalated; bulky disease – massive lymph nodes involvement.

ЕАСОРР-14:

- этопозид 100 мг/м² в/в, дни 1–3-й;
- адриабластин 50 мг/м² в/в, день 1-й;
- циклофосфамид 650 мг/м² в/в, день 1-й;
- винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 8-й;
- прокарбазин 100 мг/м² внутрь, дни 1–7-й;
- преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1–7-й;
- начало следующего курса на 15-й день.

ВЕАСОРР-эск.:

- этопозид 200 мг/м² в/в, дни 1–3-й;
- адриабластин 35 мг/м² в/в, день 1-й;
- циклофосфамид 1250 мг/м² в/в, день 1-й;
- винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 8-й;
- блеомицин 10 мг/м² в/в, день 8-й;
- прокарбазин 100 мг/м² внутрь, дни 1–7-й;
- преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1–14-й;
- начало следующего курса на 22-й день.

Всем пациенткам репродуктивного возраста в целях овариопротекции до начала и в процессе ХТ вводили синтетический аналог природного гонадотропин-рилизинг-гормона. Части пациентов до начала лечения выполняли криоконсервацию биологического материала (овариальной ткани и спермы).

Для уменьшения длительности и глубины нейтропении, а также своевременного начала очередного курса ХТ всем пациентам планово вводили гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Оценка эффективности ХТ проводили каждые 2 курса и по завершении лечения. В виду малой доступности ПЭТ/КТ чаще контрольное обследование выполняли с помощью КТ и ультразвукового исследования (оценку эффективности проводили в соответствии с рекомендациями рабочей группы Национального института рака (NCI, 1999), в случае выполнения ПЭТ/КТ – на основании критериев классификации Lugano (2014)) [18, 19]. В рамках комбинированного лечения большинству пациентов была выполнена лучевая терапия на резидуальные образования и/или зоны массивного опухолевого поражения.

Статистические расчеты проводили с использованием приложения Microsoft Excel и системы Statistica.

Результаты

После окончания лекарственного этапа лечения ремиссия заболевания была достигнута у 141 (94,6 %) пациента, из них полный ответ констатирован у 101 (67,8 %): при использовании программы ВЕАСОРР-14 – у 68 (72,3%), ЕАСОРР-14 – у 19 (59,4%), ВЕАСОРР-эск. – у 14 (60,9%).

Резистентность (стабилизация, прогрессирование) к проведенной индукционной ХТ отмечена у 8 (5,4 %) пациентов: на фоне режима ВЕАСОРР-14 – у 6 (6,4 %), ЕАСОРР-14 – у 1 (3,1 %), ВЕАСОРР-эск. – у 1 (4,3 %). У большинства больных в дебюте заболевания выявлялись массивные опухолевые образования, экстранодальные поражения, симптомы интоксикации, отмечались

вовлечение 3 и более лимфатических областей, увеличение скорости оседания эритроцитов, международный прогностический индекс составлял более 3 факторов.

Международный прогностический индекс (каждый фактор равен 1):

- уровень альбумина <40 г/л;
- уровень гемоглобина <105 г/л;
- мужской пол;
- возраст ≥45 лет;
- стадия IV;
- лейкоцитоз ≥15 × 10⁹/л;
- лимфопения <8 % при подсчете формулы крови или <0,6 × 10⁹/л.

Из 8 больных 1 пациент с абсолютной химиорезистентностью умер, несмотря на проведение нескольких линий интенсифицированной ХТ. У 7 пациентов удалось достигнуть полной ремиссии заболевания: у 3 – при использовании режимов ХТ 2-й линии, у 4 – после применения иммунотерапии. В дальнейшем у 4 из 7 пациентов в качестве консолидации проведена высокодозная ХТ с аутологичной трансплантацией стволовых клеток крови.

Улучшить результаты ХТ путем проведения лучевой терапии с суммарной очаговой дозой 30–36 Гр удалось у 40 (26,8 %) пациентов. После окончания химиолучевого лечения полная ремиссия была зарегистрирована более чем у 93,6 % больных.

Из 141 пациента рецидивы развились у 8 (5,6 %): ранние (до 12 мес после окончания ХТ) – у 3 (2,1 %), поздние – у 5 (3,5 %) (табл. 2). Из 3 пациентов с ранними рецидивами у 2 больных они развились после проведения программы ВЕАСОРР-14, у 1 – после ЕАСОРР-14. Использование противорецидивного лечения по программе IGEV с последующей высокодозной ХТ и аутологичной трансплантацией стволовых клеток крови позволило достичь 2-й полной ремиссии только у 1 пациентки. Второй пациентке после неудач 2 линий интенсифицированного лечения по программам IGEV и DHAP была начата иммунохимиотерапия брентуксимаб ведотином с бендамустином с последующим переходом (в связи с неэффективностью) на терапию ниволумабом с достижением частичного ответа по данным ПЭТ/КТ (по критериям оценки LYRIC). Третьей пациентке было проведено 3 линии противорецидивной ХТ по программам DHAP, IGEV и miniBEAM. Однако в связи с абсолютной химиорезистентностью опухолевого процесса пациентка скончалась на фоне быстрого прогрессирования заболевания и присоединения инфекционных осложнений.

Поздние рецидивы развились у 5 пациентов: после программы ВЕАСОРР-14 – у 4 (4,5 %), после ЕАСОРР-14 – у 1 (3,2 %). В целях достижения повторной ремиссии заболевания 4 из 5 пациентов было проведено противорецидивное лечение по различным интенсифицированным схемам (DHAP, IGEV, miniBEAM) и высокодозная ХТ с аутологичной трансплантацией стволовых клеток крови. У 2 из 4 пациентов до на-

Таблица 2. Оценка эффективности терапии

Table 2. Evaluation of treatment efficacy

Показатель Parameter	BEACOPP-14 (n = 94), n (%)	ЕАСОРР-14 (n = 32), n (%)	BEACOPP-эск. (n = 23), n (%) BEACOPP-esc. (n = 23), n (%)
Химиотерапия <i>Chemotherapy</i>			
Полная ремиссия Complete remission	68 (72,3)	19 (59,4)	14 (60,9)
Частичная ремиссия Partial remission	20 (21,3)	12 (37,5)	8 (34,8)
Химиорезистентность Chemotherapy resistance	6 (6,4)	1 (3,1)	1 (4,3)
Комбинированное лечение (химио- и лучевая терапия) <i>Combined treatment (chemotherapy and radiation therapy)</i>			
Полная ремиссия Complete remission	88 (93,6)	31 (96,9)	22 (95,7)
Ранний рецидив Early relapse	2 (2,3)	1 (3,2)	—
Поздний рецидив Late relapse	4 (4,5)	1 (3,2)	—
Вторичные опухоли Second malignancies	1 (1,1)	1 (3,1)	1 (4,3)
Умерли Died	2 (2,1) 1 – от прогрессирования заболевания после высокодозной ХТ по поводу рецидива; 1 – от других причин 1 – from disease progression after high-dose chemotherapy for relapse; 1 – from other causes	2 (6,3) 1 – первичная химиоре- зистентность, прогрессирование на фоне терапии спасения; 1 – ранний рецидив, прогрессирование 1 – primary chemothera- py resistance, progression with salvage therapy; 1 – early relapse, progression	—
Живы при медиане наблюдения 46 (19–160) мес Alive with median follow-up of 46 (19–160) months	92 (97,9)	30 (93,7)	23 (100)

стоящего времени сохраняется полная ремиссия заболевания. У 2 пациентов развились повторные рецидивы. Применение иммунотерапии (брентуксимаб ведотин, ниволумаб, пембролизумаб) у одной пациентки позволило добиться стабилизации заболевания, вторая пациентка скончалась от прогрессирования опухолевого процесса. Пятой пациентке, у которой поздний рецидив имел локальный характер IА степени (поражение подчелюстных лимфатических узлов слева) и развился через 2 года после индукционного лечения по схеме ЕАСОРР-14 и дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), проведена ХТ по схеме BEACOPP-14 с последующим облучением зоны поражения в рецидиве; достигнута стойкая полная ремиссия.

При медиане наблюдения 46 (19–160) мес живы 145 (97,3 %) пациентов. Умерли 4 пациента: 3 – от резистентности опухолевого процесса, 1 – от других

причин (развитие легочного кровотечения в межкурсовом периоде).

При оценке отдаленных результатов лечения по всем модификациям программ BEACOPP достигнуты хорошие результаты: 5-летняя общая выживаемость составила более 93,7 %, бессобытийная – более 83 % и безрецидивная – более 90,3 % (рис. 1–3).

В процессе проведения всех программ ХТ наиболее часто регистрировалась гематологическая токсичность III–IV степени, выраженность которой напрямую коррелировала с увеличением количества курсов до 8 циклов BEACOPP-14 и BEACOPP-эск. Самым частым миелотоксическим осложнением (более чем в 90 % случаев) на фоне всех программ ХТ была выраженная лейкопения, что в сочетании с развитием других осложнений послужило причиной увеличения межкурсовых интервалов.

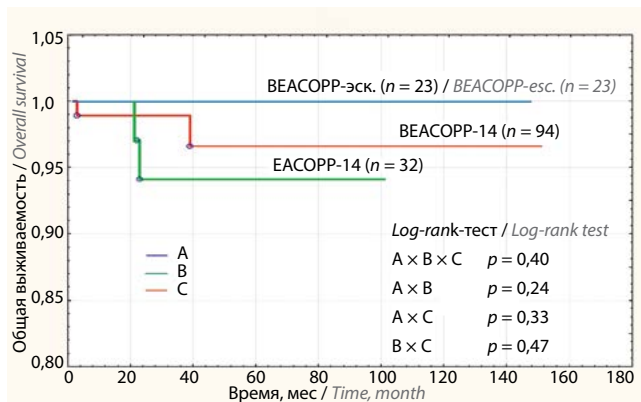


Рис. 1. Общая выживаемость в группах пациентов, получавших терапию по программам BEACOPP-эскалированный (BEACOPP-эск.), BEACOPP-14 и EACOPP-14 ± дистанционная лучевая терапия
Fig. 1. Overall survival in groups of patients treated with BEACOPP-escalated (BEACOPP-esc.), BEACOPP-14 and EACOPP-14 ± radiation therapy

Выраженная анемия, обусловленная токсичностью лечения и требующая коррекции, развивалась, и частота ее нарастала после 5-го цикла ХТ. В большинстве случаев выраженная анемия отмечалась на фоне программы EACOPP-14 – у 44 % пациентов, при использовании программ BEACOPP-14 и BEACOPP-эск. она развивалась у 36 % ($p = 0,43$) и 26 % ($p = 0,17$) пациентов соответственно. В целях коррекции данного осложнения применяли препараты эритропоэтина. Переливание эритроцитарной взвеси потребовалось при использовании программы EACOPP-14 в 21,8 % случаев vs 14,9 % при BEACOPP-14 ($p = 0,40$) и 8,7 % при BEACOPP-эск. ($p = 0,17$).

Тромбоцитопения III–IV степени чаще развивалась на фоне режима BEACOPP-эск. – у 52,2 % пациентов, реже всего при использовании BEACOPP-14 – у 13 % ($p = 0,0006$). Трансфузии тромбоконцентрата осуществляли при применении программы BEACOPP-эск. почти у 1/3 (30,4 %) пациентов, большинству из них потребовались переливания более 1 раза. При использовании программ BEACOPP-14 и EACOPP-14 трансфузии проводили в 14,9 % ($p = 0,142$) и 12,5 % ($p = 0,124$) случаев соответственно, и только 2,1–3,1 % больных – повторно.

Периферическая полинейропатия во всех группах определялась примерно в одинаковом количестве случаев – в среднем у 20 % пациентов, и ее развитие не влияло на объем запланированного лечения и исключение из программ винкристина.

Печеночная токсичность (повышение уровней аминотрансфераз, реже гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы в 2 раза и более) на фоне программы BEACOPP-эск. отмечена в 34,8 % случаев и была несколько выше по сравнению с таковой при программах BEACOPP-14 и EACOPP-14 – в 23,4 % ($p = 0,31$) и 21,9 % ($p = 0,19$) случаев соответственно (табл. 3).

Кардиотоксичность отмечалась чаще всего после 3-го курса ХТ и в сравнительно одинаковом коли-

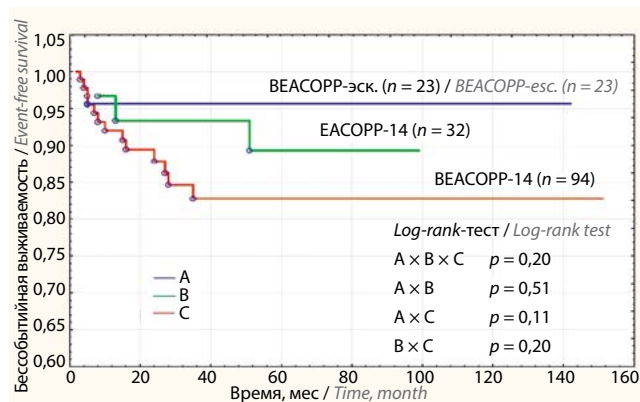


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость в группах пациентов, получавших терапию по программам BEACOPP-эскалированный (BEACOPP-эск.), BEACOPP-14 и EACOPP-14 ± дистанционная лучевая терапия
Fig. 2. Event-free survival in groups of patients treated with BEACOPP-escalated (BEACOPP-esc.), BEACOPP-14 and EACOPP-14 ± radiation therapy

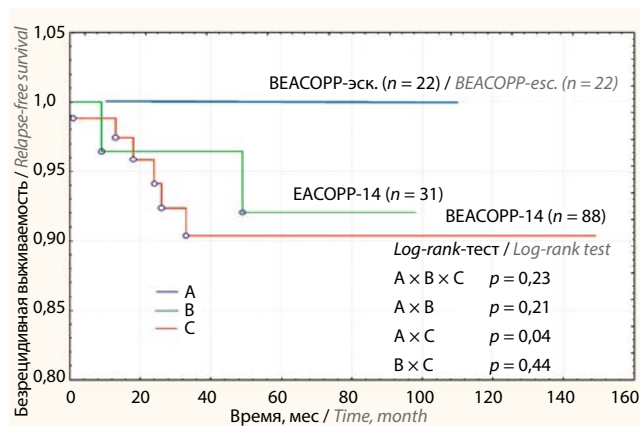


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в группах пациентов, получавших терапию по программам BEACOPP-эскалированный (BEACOPP-эск.), BEACOPP-14 и EACOPP-14 ± дистанционная лучевая терапия
Fig. 3. Relapse-free survival in groups of patients treated with BEACOPP-escalated (BEACOPP-esc.), BEACOPP-14 and EACOPP-14 ± radiation therapy

честве случаев: на фоне программы EACOPP-14 – у 6,3 % больных, BEACOPP-эск. и BEACOPP-14 – у 4,3 % в каждой группе ($p = 0,75$ и $p = 0,68$). У больных преимущественно регистрировалась синусовая тахикардия, брадиаритмия, эпизоды дискомфорта за грудиной с признаками ухудшения реполяризации миокарда. Назначение кардиотропных препаратов позволило продолжить ХТ без изменений. Только у 1 больной, у которой развился приступ мерцательной тахикардии, доза доксорубина была уменьшена на 50 % с 4-го цикла BEACOPP-14, в связи с чем ей проведена кардиоверсия кордароном в дозе 900 мг с восстановлением сердечного ритма. В дальнейшем пациентке продолжена ХТ на фоне постоянного приема кордарона в дозе 200 мг.

В структуре инфекционных осложнений преобладали мукозиты, в том числе язвенно-некротического характера, которые наиболее часто (у 74 % больных) отмечались на фоне BEACOPP-эск. В большинстве случаев во всех группах поражение слизистых оболочек

Таблица 3. Токсичность интенсифицированных программ лечения

Table 3. Toxicity of intensified treatment programs

Осложнение Complication	BEACOPP-14 (n = 94), n (%)	EACOPP-14 (n = 32), n (%)	BEACOPP-эск. (n = 23), n (%) BEACOPP-esc. (n = 23), n (%)
Лейкопения III–IV степени Grade III–IV leukopenia	85,5 (91)	31 (97)	23 (100)
Анемия III–IV степени Grade III–IV anemia	33,8 (36)	14 (44)	6 (26)
Тромбоцитопения III–IV степени Grade III–IV thrombocytopenia	12 (13)	8,3 (26)	12 (52,2)
Периферическая полинейропатия Peripheral polyneuropathy	18,8 (20)	7,4 (23)	4,8 (21)
Токсический гепатит Toxic hepatitis	22 (23,4)	7 (21,9)	8 (34,8)

было ассоциировано с грибковой инфекцией (*Candida albicans*) и потребовало назначения противогрибковой терапии. Несколько реже развивались фебрильная нейтропения и герпетическая инфекция (простой герпес 1-го, 2-го типов) преимущественно при режимах BEACOPP-эск. и EACOPP-14. Еще одним из серьезных осложнений была пневмония, чаще регистрировавшаяся при проведении программы BEACOPP-14 (18,1 %) по сравнению с BEACOPP-эск. (8,7 %; $p = 0,19$) и EACOPP-14 (12,5 %; $p = 0,48$) (табл. 4). У 2 (8,7 %) больных, которым в целях формирования адекватного сосудистого доступа перед началом ХТ был установлен центральный венозный катетер, на фоне программы BEACOPP-эск. отмечали инфекции кровотока. У 1 (3,1 %) больной период миелотоксического агранулоцитоза после 2-го курса EACOPP-14 осложнился септическим эндокардитом, который регрессировал на фоне терапии даптомицином.

У 3 пациентов после комбинированного лечения лимфомы Ходжкина развились вторичные опухоли: рак молочной железы (у пациентки через 2 года после окончания лечения по схеме BEACOPP-14 + ДЛТ на остаточную зону в средостении), миело дисплас-

тический синдром (через 6 лет после ХТ по схеме EACOPP-14 + ДЛТ), рак щитовидной железы (через 8 лет после ХТ по схеме BEACOPP-эск. + ДЛТ).

Обсуждение

Мы провели сравнительную оценку 3 интенсифицированных программ ХТ, рекомендованных для лечения первичных больных лимфомой Ходжкина группы неблагоприятного прогноза (Российские клинические рекомендации, рекомендации Национальной сети по борьбе с раком (NCCN)). Анализ полученных результатов лечения по программам BEACOPP-эск., BEACOPP-14 и EACOPP-14 показал высокую их непосредственную эффективность, как было представлено в ряде российских и зарубежных исследований [5, 9, 17, 20]. Частота полных ремиссий была несколько выше после проведения режима BEACOPP-14 (72,3 %) по сравнению с EACOPP-14 и BEACOPP-эск. — 59,4 % ($p = 0,198$) и 60,9 % ($p = 0,32$) соответственно. Применение консолидирующей лучевой терапии позволило улучшить непосредственные результаты лечения: общая частота полных ответов увеличилась на 21,0–37,5 %.

Таблица 4. Инфекционные осложнения

Table 4. Infectious complications

Инфекционное осложнение Infectious complication	BEACOPP-14 (n = 94), n (%)	EACOPP-14 (n = 32), n (%)	BEACOPP-эск. (n = 23), n (%) BEACOPP-esc. (n = 23), n (%)
Мукозит Mucositis	37 (39,3)	18 (56,2)	17 (73,9)
Пневмония Pneumonia	17 (18,1)	4 (12,5)	2 (8,7)
Простой герпес 1-го, 2-го типов Herpes simplex of the 1 st , 2 nd types	16 (17)	10 (31,3)	7 (30,4)
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	20 (21,3)	12 (37,5)	9 (39,1)

Частота возникновения рецидивов и прогрессирования заболевания у пациентов после проведения курсов ХТ по программе BEACOPP-14 была выше (12,7 %) по сравнению с режимами EACOPP-14 и BEACOPP-эск. — 9,4 % ($p = 0,59$) и 4,3 % ($p = 0,132$) соответственно. При этом количество циклов (6–8) не влияло на вероятность их развития. Проведение 8 курсов в подавляющем большинстве случаев было сопряжено с развитием как гематологических, так и инфекционных осложнений. Относительно высокая доля неблагоприятных событий после проведения лечения по программе BEACOPP-14, вероятно, обусловлена большим числом пациентов, пролеченных по этой схеме по сравнению с другими программами, а также значительным преобладанием пациентов с поражением костей и костного мозга (см. табл. 1).

У большинства больных с первичной химиорезистентностью (у 7 из 8) и рецидивирующим течением лимфомы Ходжкина (ранний рецидив у 2 из 3 и поздний рецидив у 4 из 5) удалось достичь контроля над заболеванием благодаря применению ХТ 2-й линии, высокодозной ХТ с аутологичной трансплантацией стволовых клеток крови в сочетании с иммунотерапией (брентуксимаб ведотин, ниволумаб, пембролизумаб) или без нее.

При медиане наблюдения 46 мес 5-летняя общая выживаемость составила более 93,7 % и на фоне программы BEACOPP-эск. достигла 100 %. Остальные долгосрочные результаты — безрецидивная и бессобытийная выживаемость — на фоне всех программ также были высокие: при BEACOPP-эск. — 100 и 95,5 %, при EACOPP-14 — 92 и 89,2 %, при BEACOPP-14 — 90,3 и 83 % соответственно. Однако статистически значимых различий между показателями не получено, за исключением увеличения безрецидивной выживаемости при применении программы BEACOPP-эск. по сравнению с BEACOPP-14 ($p = 0,04$).

При выполнении интенсивных программ BEACOPP-14, EACOPP-14 и BEACOPP-эск. в 47,5; 68,7 и 47,8 % случаев соответственно потребовалось увеличение интервалов между циклами (в среднем 10 дней), связанное с развитием выраженной лейкопении и инфекционными осложнениями. Однако у большинства пациентов это не повлияло на объем запланированного количества циклов.

Частота развития лейкопении III–IV степени была высокой на фоне всех модификаций программы BEACOPP (90 %), несколько чаще после программ BEACOPP-эск. и EACOPP-14 и увеличивалась при проведении последних циклов, что потребовало более длительного введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. После первых курсов ХТ продолжительная выраженная лейкопения отмечалась преимущественно у пациентов с большим объемом опухолевой массы, поражением костного мозга.

Следующим значимым гематологическим осложнением ХТ явилась выраженная анемия, которую отмечали в основном к 5–6-му циклу. Несколько чаще в про-

центном соотношении анемия III–IV степени наблюдалась при проведении программы EACOPP-14 — у 44 % больных (показатели статистически незначимы), что связано со сравнительно более высокой дозой доксорубицина и сокращенным интервалом между курсами. В 21,8 % случаев после циклов EACOPP-14 потребовалось переливание эритроцитсодержащих компонентов крови (1–2 раза) по сравнению с 14,9 % после BEACOPP-14 ($p = 0,46$) и 8,7 % после BEACOPP-эск. ($p = 0,2$). Всем пациентам с химиоиндуцированной анемией III–IV степени, а также с выраженным снижением уровня гемоглобина до начала лечения в целях коррекции назначали эритропоэтин (аранесп 500 мкг 1 раз в 3 нед) до достижения целевых значений уровня гемоглобина (100–120 г/л).

Тромбоцитопению III–IV степени значительно чаще отмечали при проведении программы BEACOPP-эск. по сравнению с другими интенсифицированными программами (BEACOPP-эск. vs BEACOPP-14, $p = 0,0006$, и BEACOPP-эск. vs EACOPP-14, $p = 0,05$), что согласуется с результатами аналогичных исследований [8, 10, 17]. Примерно трети больных в посткурсовом периоде потребовалось 1–2-кратное переливание тромбоконцентрата. В большинстве случаев при отсутствии инфекционных осложнений перед очередным циклом ХТ отмечалось постепенное восстановление уровня тромбоцитов, что позволяло своевременно продолжить лечение при соблюдении запланированного количества курсов.

Анализ непосредственных побочных эффектов противоопухолевой терапии показал, что на фоне программы BEACOPP-эск. несколько чаще в процентном соотношении, по сравнению с другими программами, отмечалось токсическое поражение печени, обусловленное сочетанным действием более высоких доз гепатотоксичных препаратов (особенно циклофосфана и этопозиды), а также приемом аллопуринола в целях профилактики развития уратной нефропатии. В основном проявления гепатотоксичности наблюдались после проведения первых 2 циклов ХТ. Вероятно, генез этого осложнения обусловлен достаточно быстрым ответом на лечение с повреждением большого числа опухолевых клеток и развитием системной воспалительной реакции. Полагаем, что данный факт требует дополнительных подтверждений с динамической оценкой уровней провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 6, 8, фактора некроза опухоли α и др.), С-реактивного белка в крови пациентов в процессе лечения. Однако у ряда больных повышение печеночных показателей определялось на более поздних сроках лечения и было обусловлено приемом различных антибактериальных и противогрибковых препаратов по поводу инфекционных осложнений. Применение гепатопротекторов позволило в подавляющем большинстве случаев улучшить биохимические показатели функции печени, тем самым нивелируя токсичность лечения, и продолжить ХТ по протоколу.

Частота развития периферической полинейропатии (преимущественно I–II степени) отмечалась в одинаковом числе случаев на фоне всех анализируемых интенсифицированных режимов (20–23 %). Пациентам с начальными признаками периферической нейропатии назначали нейропротекторные препараты на весь оставшийся период ХТ и в течение нескольких месяцев после ее окончания в зависимости от клинических проявлений.

Явления кардиотоксичности на фоне всех интенсифицированных программ наблюдались в небольшом количестве случаев, несколько чаще при использовании схемы EACOPP-14 (6,3 %). В основном у больных определялись нарушения частоты сердечного ритма без явлений острой ишемии миокарда. Во всех случаях, кроме 1 пациентки с мерцательной аритмией, доза антрациклинового антибиотика была оставлена прежней и лечение продолжалось в соответствии с протоколом.

Среди инфекционных осложнений на фоне программ BEACOPP-эск. и EACOPP-14 наиболее часто отмечали мукозиты, герпетическую инфекцию, фебрильную нейтропению. Однако среди пациентов, которым проводили лечение по схеме BEACOPP-14, в большем числе случаев наблюдалось развитие пневмоний, что, возможно, обусловлено сочетанием факторов: сокращенным межкурсовым интервалом в соответствии с протоколом ХТ и применением блеомицина, характеризующегося легочной токсичностью.

Вторичные опухоли как позднее осложнение развивались достаточно редко, сравнительно чаще в процентном содержании в группе больных, которым проводили лечение по программе BEACOPP-эск. (4,5 %), что согласуется с результатами других работ [7, 17].

После окончания комбинированного лечения ни у одного больного не отмечено клинически значимых признаков лучевых повреждений, что, скорее всего, обусловлено более совершенными возможностями современной лучевой аппаратуры.

Анализ результатов нашего исследования показал высокую противоопухолевую эффективность интенсифицированных программ ХТ у больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. Однако данное лечение сопровождается развитием широкого спектра различных по тяжести осложнений. Таким образом, в настоящее время с учетом достигнутых успехов противоопухолевого лечения основными целями являются сохранение уровня эффективности терапии и снижение частоты побочных эффектов и вторичных опухолей. Успешно создаются подходы, которые помогут предсказать, каким пациентам будет достаточен менее агрессивный подход, соответственно, с минимальным количеством токсических осложнений, а каким необходима интенсивная ХТ уже на ранних этапах лечения. Кроме этого, главным условием создания современных программ лечения по-прежнему остаются разработка эффективных

селективно действующих противоопухолевых препаратов и их внедрение в существующие схемы ХТ. При этом важными аспектами являются снижение токсичности лечения и, следовательно, улучшение его переносимости.

По данным многочисленных исследований, именно промежуточная ПЭТ — важный определяющий фактор, позволяющий скорректировать (интенсифицировать или деэскалировать) лечение у больных с распространенными стадиями при сохранении его эффективности. В рандомизированном европейском исследовании AHL2011 показана значимость проведенной ПЭТ-2 после 2 циклов индукции по схеме BEACOPP-эск., что позволило выделить группу больных лимфомой Ходжкина с ранним ответом на лечение, у которых переход на схему ABVD не ухудшил контроль над заболеванием при снижении токсичности по сравнению с контрольной группой (BEACOPP-эск., 6 циклов). В обоих случаях 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила более 85 % [21].

A. Gallamini и соавт. в своем исследовании у больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина после 2 циклов ABVD при отрицательном результате по данным ПЭТ-2 продолжали лечение по этой программе, при положительном результате по данным ПЭТ-2 выполняли интенсификацию лечения по схеме BEACOPP-эск. (4 цикла). В группах 3-летняя выживаемость без прогрессирования составила 87 и 60 % соответственно. При этом проведение консолидирующей лучевой терапии у пациентов с отрицательным результатом по данным ПЭТ-2 не влияло на увеличение выживаемости [22]. Несмотря на такую оправданную успешную стратегию эскалации терапии, в 15–20 % случаев могут развиваться рецидивы заболевания в первую очередь у пациентов с исходно распространенными стадиями и неблагоприятными факторами риска. Использование исходно в этой группе пациентов интенсивного подхода может сократить частоту возврата заболевания примерно до 10 % и менее [23].

В целях снижения токсичности и улучшения как непосредственных, так и отдаленных результатов индукционных режимов терапии первичных больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина разрабатываются и широко внедряются в клиническую практику протоколы с включением новых препаратов в первую очередь иммунной направленности, которые оказались высокоэффективны при лечении рецидивов и резистентных форм, — брентуксимаб ведотин, ниволумаб (схемы A-AVD, BrECADD, BrECAPP, Nivo-AVD) [24–26].

Заключение

Программы терапии BEACOPP-14, EACOPP-14 и BEACOPP-эск. показали высокую эффективность у большинства пациентов с впервые выявленной классической лимфомой Ходжкина группы неблагоприятного

прогноза. Применение консолидирующей лучевой терапии позволило улучшить непосредственные результаты всех программ ХТ и увеличить долгосрочную выживаемость. Лучшие отдаленные результаты отмечены на фоне программы BEACOPP-эск. Однако это может быть следствием большой разницы в числе пациентов

в анализируемых группах, что требует дополнительных подтверждений. Все модификации программы BEACOPP характеризуются достаточно хорошей переносимостью, несмотря на несколько более выраженную токсичность программы BEACOPP-эск., и выполнимы в полном объеме у большинства больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.)].
2. Hay A.E., Klimm B., Chen B.E. et al. Treatment of stage I–II a non-bulky Hodgkin's lymphoma (HL): an individual patient-data comparison of German Hodgkin study group (GHSG) HD10 and HD11 combined-modality therapy (CMT) and NCIC clinical trials group (NCIC CTG) HD.6 ABVD Alone. *Blood* 2015;120:548.
3. Horning S., Chao N., Negrin R. et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's disease: analysis of the stanford university results and prognostic indices. *Blood* 1997;89(3):801–13.
4. Josting A., Franklin J., May M. et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2002;20(1):221–30. DOI:10.1200/JCO.20.1.221.
5. Skoetz N., Trelle S., Rancea M. et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14(10):943–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70341-3.
6. Borchmann P. Early intensification treatment approach in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28(1):65–74. DOI: 10.1016/j.hoc.2013.10.002.
7. Engert A., Diehl V., Franklin J. et al. Escalated dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4548–54. DOI: 10.1200/jco.2008.19.8820.
8. Sieber M., Bredenfeld H., Josting A. et al. 14-day variant of the bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone regimen in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(9):1734–9. DOI: 10.1200/JCO.2003.06.028.
9. Engert A., Haverkamp H., Kobe C. et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379(9828):1791–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61940-5.
10. Borchmann P., Haverkamp H., Diehl D. et al. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4234–42. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.9549.
11. Винокуров А.А., Варфоломеева С.Р., Тарусин Д.И., Моисеева Т.Н. Оценка гонадотоксичности терапии по схеме BEACOPP-14 у молодых мужчин, излеченных от лимфомы Ходжкина Клиническая онкогематология 2011;4(3): 235–9. [Vinokurov A.A., Varfolomeeva S.R., Tarusin D.I., Moiseeva T.N. Gonadotoxicity evaluation of BEACOPP-14 therapy in young men cured of Hodgkin's lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2011;4(3):235–9. (In Russ.)].
12. Behringer K., Mueller H., Goergen H. et al. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials. *J Clin Oncol* 2013;31(2):231–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.3721.
13. Behringer K., Wildt L., Mueller H. et al. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. *Ann Oncol* 2010;21(10):2052–60. DOI: 10.1093/annonc/mdq066.
14. Eichenauer D.A., Thielen I., Haverkamp H. et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood* 2014;123(11):1658–64. DOI: 10.1182/blood-2013-07-512657.
15. Skoetz N., Will A., Monsef I. et al. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database of Syst Rev* 2017;5(5):CD007941. DOI: 10.1002/14651858.CD007941.pub3.
16. Martin W.G., Ristow K.M., Habermann T.M. et al. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 005;23(30): 7614–20. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.7243.
17. Демина Е.А., Леонтьева А.А., Тумян Г.С. и др. Оптимизация терапии первой линии у пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина: эффективность и токсичность интенсивной схемы EACOPP-14 (опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). *Клиническая онкогематология* 2017;10(4):443–52. [Demina E.A., Leontieva A.A., Tumyan G.S. et al. First-line therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma: efficacy and toxicity of intensive EACOPP-14 program (N.N. Blokhin National Medical Cancer Research Center data). *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2017;10(4): 443–52. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-443-452.
18. Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B. et al. Report of an International Workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas: NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1244–53. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.4.1244.
19. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin Lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059–68. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
20. Капланов К.Д., Волков Н.П., Клиточенко Т.Ю. и др. Лимфома Ходжкина: результаты анализа данных

- регионального регистра (Волгоград). Клиническая онкогематология 2019;12(4):363–76. [Kaplanov K.D., Volkov N.P., Klitochenko T.Yu. et al. Hodgkin's Lymphoma: Analysis Results of Volgograd Regional Registry. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2019;12(4):363–76. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-363-376.
21. Casasnovas R.O., Bouabdallah R., Brice P. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20(2):202–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30784-8.
22. Gallamini A., Tarella C., Viviani S. et al. Early chemotherapy intensification with escalated BEACOPP in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma with a positive interim positron emission tomography/computed tomography scan after two ABVD cycles: long-term results of the GITIL/FIL HD 0607 trial. *J Clin Oncol* 2018;36(5):454–62. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.2543.
23. Vassilakopoulos T.P., Johnson W.M. Treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Semin Hematol* 2016;53(3):171–9. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2016.05.006.
24. Straus D.J., Długosz-Danecka M., Alekseev S. et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study. *Blood* 2020;135(10):735–42. DOI: 10.1182/blood.2019003127.
25. Eichenauer D.A., Plütschow A., Kreissl S. et al. Incorporation of brentuximab vedotin into first-line treatment of advanced classical Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase 2 randomised trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol* 2017;18(12):1680–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30696-4.
26. Ramchandren R., Domingo-Domènech E., Rueda A. et al. Nivolumab for newly diagnosed advanced-stage classic Hodgkin lymphoma: safety and efficacy in the phase II CheckMate 205 study. *J Clin Oncol* 2019;37(23):1997–2007. DOI: 10.1200/JCO.19.00315.

Вклад авторов

А.М. Червонцева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи;
 М.А. Вернюк: предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи;
 Е.Е. Гушина, И.В. Черкашина, О.А. Павлова, Л.С. Хайруллина: предоставление материалов исследования;
 А.А. Феденко: окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

A.M. Chervontseva: concept and design development, data collection and analysis, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing;
 M.A. Verniuk: provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final approval of the article;
 E.E. Gushchina, I.V. Cherkashina, O.A. Pavlova, L.S. Khayrullina: provision of research materials;
 A.A. Fedenko: final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.М. Червонцева / A.M. Chervontseva: <https://orcid.org/0000-0002-8498-6289>
 М.А. Вернюк / M.A. Verniuk: <https://orcid.org/0000-0003-1497-2436>
 Е.Е. Гушина / E.E. Gushchina: <https://orcid.org/0000-0002-5625-3635>
 И.В. Черкашина / I.V. Cherkashina: <https://orcid.org/0000-0001-7096-4700>
 Л.С. Хайруллина / L.S. Khayrullina: <https://orcid.org/0000-0001-8520-0711>
 А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

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 Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 12.02.2021. **Принята к публикации:** 13.04.2021.

Article submitted: 12.02.2021. **Accepted for publication:** 13.04.2021.

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-40-47



Сложности диагностики анемий у пациентов с В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом

И.С. Пискунова, Т.Н. Моисеева, Л.С. Аль-Ради, Л.В. Пластинина, С.Р. Горячева

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

Контакты: Инга Самвеловна Пискунова piskunova.i@blood.ru

При хроническом лимфоцитарном лейкозе цитопении встречаются достаточно часто и могут как предшествовать диагностике хронического лимфоцитарного лейкоза, так и возникать в любое время в течение заболевания. Чаще всего среди цитопений при хроническом лимфоцитарном лейкозе встречаются аутоиммунная гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения, парциальная красноклеточная аплазия. В то же время развитие цитопении может быть связано с вытеснением элементов нормального гемопоэза опухолевыми лимфоцитами. Очень важно точно установить причину цитопении при хроническом лимфоцитарном лейкозе, так как прогноз и терапия существенно отличаются.

Ключевые слова: хронический лимфоцитарный лейкоз, аутоиммунная гемолитическая анемия, парциальная красноклеточная аплазия костного мозга, иммунная тромбоцитопения, синдром Фишера–Эванса

Для цитирования: Пискунова И.С., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С. и др. Сложности диагностики анемий у пациентов с В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом. Онкогематология 2021;16(2):40–7. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-40-47.

Difficulties of anemia diagnosis in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia

I.S. Piskunova, T.N. Moiseeva, L.S. Al-Radi, L.V. Platinina, S.R. Goryacheva

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

Contacts: Inga Samvelovna Piskunova piskunova.i@blood.ru

Cytopenia commonly occurs in case of chronic lymphocytic leukemia. It can either precede the diagnosis of chronic lymphocytic leukemia or appear at any time during the disease. Autoimmune hemolytic anemia, immune thrombocytopenia, and partial red cell aplasia are most often found among cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. At the same time, the development of cytopenia may be associated with the displacement of normal hematopoiesis cells by tumor lymphocytes. It is very important to accurately diagnose and identify the cause of cytopenia in chronic lymphocytic leukemia, since the prognosis and therapy differ significantly.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, autoimmune hemolytic anemia, partial red cell bone marrow aplasia, immune thrombocytopenia, Fisher–Evans syndrome

For citation: Piskunova I.S., Moiseeva T.N., Al-Radi L.S. et al. Difficulties of anemia diagnosis in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(2):40–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-40-47.

Введение

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) — В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются зрелые клональные лимфоциты с характерным иммунофенотипом CD5+, CD19+, CD20+, CD23+. Для установления диагноза ХЛЛ необходимо наличие абсолютного лимфоцитоза в крови ($>5 \times 10^9/\text{л}$) и иммунофенотипического подтверждения клонального лимфоцитоза

с характерным иммунофенотипом. ХЛЛ — болезнь преимущественно пожилых людей (медиана возраста 65 лет), однако встречаются случаи заболевания в более молодом возрасте [1]. В патогенезе ХЛЛ ключевую роль играют длительная антигенная стимуляция В-клеточного рецептора и генетические нарушения, которые обуславливают течение и прогноз заболевания.

С одной стороны, понимание биологии опухоли, внедрение в клиническую практику новых схем терапии,

в том числе с включением таргетных препаратов, позволили значительно продлить жизнь пациентов. С другой стороны, одним из важных результатов лечения является качество жизни пациентов. Анемия и сопутствующие ей клинические проявления — существенные факторы, негативно влияющие на продолжительность и качество жизни больных. На этапе первичной диагностики анемия выявляется у 30,1 % больных ХЛЛ [1]. Патогенез анемий у больных ХЛЛ сложен и гетерогенен. Среди частых причин выделяют угнетение костномозгового кроветворения за счет инфильтрации костного мозга клональными лимфоидными клетками и токсичность противоопухолевой терапии [2, 3]. Реже причинами анемии могут быть сопутствующие дефицитные состояния (дефицит железа, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты), гиперспленизм, почечная недостаточность, инфекции. Наиболее часто при ХЛЛ выявляются аутоиммунные причины депрессии красного ростка кроветворения — аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) и парциальная красноклеточная аплазия (ПККА) костного мозга.

Представляем обзор патогенеза редких аутоиммунных осложнений при ХЛЛ и 3 клинических случая из практики.

Патогенез аутоиммунной гемолитической анемии при хроническом лимфоцитарном лейкозе

Аутоиммунная гемолитическая анемия — гетерогенная группа аутоагрессивных заболеваний и синдромов, обусловленных разрушением эритроцитов, которые вызваны неконтролируемой продукцией антител против собственных эритроцитов [4]. ХЛЛ — самое частое гематологическое заболевание, при котором встречается АИГА (4,3–9,7 %) [5]. Основные клинические проявления АИГА — снижение уровня гемоглобина, уменьшение количества эритроцитов и увеличение абсолютного количества ретикулоцитов; отклонения параметров биохимических показателей крови — гипербилирубинемия (за счет не прямой фракции), повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови. Важнейший этап диагностики — выявление фиксированных на эритроцитах неполных тепловых агглютининов с помощью прямого антиглобулинового теста (проба Кумбса). Наиболее часто при ХЛЛ выявляются аутоантитела с неполными тепловыми агглютинидами (от 3 до 10–25 %), хотя встречаются и другие серологические варианты [6, 7]. В ряде случаев АИГА предшествует клинической манифестации заболевания, нередко затрудняя своевременную диагностику и интерпретацию изменений. В литературе описана частота выявления положительной пробы Кумбса в зависимости от стадии заболевания по Vinet: при стадии А положительная проба Кумбса обнаружена у 2,9 % больных, при стадии В — у 10,5 %, при стадии С и прогрессировании заболевания — у 18,2 %. Кроме этого, установлено, что у 90 % больных с АИГА выявляются признаки прогрессирования ХЛЛ [8].

В патогенезе АИГА ключевую роль играет срыв иммунологической толерантности к собственным антигенам в результате ослабления Т-супрессорной функции иммунитета, контролирующей аутоагрессию. Активированные В-лимфоциты синтезируют антитела (иммуноглобулины (Ig), принадлежащие чаще всего к классу G, реже — к М и А) против неизмененных антигенов на поверхности эритроцитов. Установлено, что В-лимфоциты при ХЛЛ в 10 % случаев продуцируют антитела класса IgM, что приводит к внутрисосудистому гемолизу. В случае продукции антител класса IgG разрушение эритроцитов происходит только в макрофагах селезенки [9, 10]. Показано, что прогноз течения АИГА значительно лучше при выявлении антител класса IgG [8].

Механизм аутоагрессии при ХЛЛ до сих пор малоизучен. Предполагают, что клетки ХЛЛ могут действовать как антигенпрезентирующие клетки. В этом случае возможны их связывание с поверхностными Ig, интернализация, процессинг и презентация пептидов эритроцитарных антигенов клетками ХЛЛ Т-лимфоцитам, которые затем индуцируют формирование нормальными В-клетками образование антиэритроцитарного IgG [9–11]. Другой механизм может быть опосредован продукцией ингибиторных цитокинов клетками ХЛЛ, что может облегчать «ускользание» аутоиммунных клеток от апоптоза после взаимодействия с аутоантигенами и тем самым провоцировать срыв толерантности иммунной системы к собственным клеткам. В некоторых случаях клетки ХЛЛ могут быть непосредственными продуцентами моноклональных аутоантител, обычно IgM [12].

Клинический случай 1

Пациент, 49 лет, анамнез заболевания с августа 2013 г. Диагноз ХЛЛ установлен на основании выявления в крови абсолютного моноклонального В-клеточного лимфоцитоза (CD19+CD20+CD5+CD23+), увеличения периферических лимфатических узлов до 3–4 см, наличия В-симптомов. По месту жительства были проведены 2 курса полихимиотерапии по схеме FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб), однако с учетом кратковременного эффекта (уменьшения размеров лимфатических узлов при сохраняющемся лимфоцитозе) далее были проведены другие ритуксимабсодержащие курсы: 4 цикла R-COP — без существенной динамики; 6 курсов R-CHOP. В связи с непрерывно рецидивирующим течением заболевания, недостаточным эффектом, развитием резистентности к химиотерапии пациент обследован в НМИЦ гематологии.

При обследовании пациента в октябре 2015 г.: состояние средней тяжести, обусловленное опухолевой интоксикацией (общая слабость, потливость, снижение массы тела), субфебрильной лихорадкой. Выявлены генерализованная лимфаденопатия (увеличение периферических, внутригрудных, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов максимально до 5 см), спленомегалия +2 см

из-под реберной дуги (по данным ультразвукового исследования (УЗИ) размер 158×62 мм). В гемограмме концентрация гемоглобина 125 г/л, количество эритроцитов $4,1 \times 10^{12}/л$, ретикулоцитов 1,5 %, тромбоцитов $172 \times 10^9/л$, лейкоцитов $7,8 \times 10^9/л$, лимфоцитов 50 %. Прямая проба Кумбса положительная в титре 1:2. В биохимическом анализе крови высокая активность ЛДГ — 822 Ед/л. При молекулярном исследовании выявлен немутированный статус генов IGHV. При флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) делеции 17p13 (TP53), 11q22 (ATM), 13q14, трисомия хромосомы 12 не обнаружены. При иммунофенотипическом исследовании клеток крови выявлена моноклональная популяция В-клеток CD19+CD20+CD5+CD23+. Таким образом, диагноз В-клеточного ХЛЛ (В-ХЛЛ) стадии В по Binet был подтвержден.

С учетом неблагоприятных факторов прогноза (немутированный статус, непрерывно рецидивирующее течение заболевания на фоне 1-й линии терапии) с ноября 2015 г. была начата терапия ибрутинибом в редуцированной дозе 280 мг/сут (в связи с умеренным снижением скорости клубочковой фильтрации до 66 мл/мин). На 25-й день терапии ибрутинибом пациент обратился с жалобами на субфебрилитет, ринит, сухой кашель. Появился кожный геморрагический синдром в виде петехиальных высыпаний в области нижних конечностей. При осмотре отмечена нормализация размеров периферических лимфатических узлов, печени, селезенки. В клиническом анализе крови выявлены анемия (уровень гемоглобина 86 г/л), глубокая тромбоцитопения (отсутствие тромбоцитов по данным анализатора — $0 \times 10^9/л$), количество лейкоцитов $7 \times 10^9/л$. В качестве одного из возможных механизмов развития глубокой цитопении рассматривалась вероятная гематологическая токсичность на фоне терапии ибрутинибом, в связи с чем препарат был временно отменен. Однако при дополнительном обследовании выявлены антитромбоцитарные антитела — 690 % (норма до 200 %) и положительная прямая проба Кумбса в титре 1:4–1:8, в связи с чем была диагностирована АИГА в сочетании с иммунной тромбоцитопенией (синдром Фишера—Эванса).

Определена тактика терапии: начата глюкокортикоидная терапия (преднизолон из расчета 1 мг/кг), возобновлена терапия ибрутинибом в терапевтической дозе 420 мг/сут. Геморрагический синдром был купирован в течение нескольких дней терапии преднизолоном, на 25-й день был достигнут прирост показателей крови — уровни гемоглобина 126 г/л, тромбоцитов $153 \times 10^9/л$. Прямая проба Кумбса положительная в титре 1:2. С 4-й недели терапии было начато постепенное снижение дозы преднизолона вплоть до полной отмены, цитопения не рецидивировала. Через 12 мес терапии ибрутинибом достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия (без оценки минимальной остаточной болезни): нормальные показатели крови; по данным УЗИ размеры периферических и висцеральных лимфатических узлов, селезенки не увеличены; прямая проба Кумбса отрицательная. До нас-

тоящего времени пациент без прогрессии ХЛЛ, продолжает получать терапию ибрутинибом. Процесс лечения проиллюстрирован на рис. 1.



Рис. 1. Динамика показателей крови (концентрации гемоглобина, тромбоцитов) в период терапии преднизолоном

Fig. 1. Dynamics of blood parameters (hemoglobin level, platelets count) during prednisone therapy

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует редкий случай развития АИГА в сочетании с иммунной тромбоцитопенией (синдром Фишера—Эванса). Терапия аутоиммунной цитопении глюкокортикоидными препаратами на фоне продолжения лечения основного заболевания ибрутинибом позволила купировать аутоиммунные осложнения ХЛЛ и достичь ремиссии заболевания.

Патогенез парциальной красноклеточной аплазии костного мозга

Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга — синдром, характеризующийся глубокой анемией и отсутствием ретикулоцитов вследствие избирательного угнетения красного ростка кроветворения (отсутствие или резкое снижение количества эритрокариотиков в костном мозге). Уровень гемоглобина у пациентов с ПККА, как правило, ниже 50 г/л, что сопровождается потребностью в заместительных трансфузиях эритроцитарной взвесью.

Различают врожденную форму ПККА (анемия Даймонда—Блекфена) и приобретенную (вторичную). Вторичная ПККА описана при многих опухолях, наиболее часто в сочетании с неходжкинской лимфомой [12]. По данным литературы, ПККА диагностируют примерно у 1–6 % пациентов с ХЛЛ [13].

В основе развития вторичной ПККА лежат иммунологические механизмы. В отличие от антител, характерных для АИГА с неполными тепловыми агглютининами, антитела, снятые с поверхности эритроцитов больных ПККА, фиксируются ко всем донорским эритроцитам, кроме обработанных папаином

(анти-Pr(proteolytic)Id-антитела). Лабораторная диагностика ПККА основана на выявлении избирательной аплазии красного ростка кроветворения и обнаружении в сыворотке крови анти-PrId-антител.

Среди причин развития ПККА при ХЛЛ могут быть поражение костного мозга парвовирусом В19, продукция антиэритроцитарных антител (как при АИГА) и антител к рецепторам эритропоэтина, цитотоксическое воздействие активированных лимфоцитов CD8+ [14]. Чаще всего у больных ПККА выявляют специфический вирус (парвовирус В19), избирательно поражающий эритрокариоциты костного мозга. Инфицированность вирусом в популяции достаточно велика — 60–70 % лиц имеют антитела к этому вирусу, механизм передачи — воздушно-капельный и трансфузионный [15]. Основными клетками-мишенями вируса являются эритробласты, в которых блокируются процессы дифференцировки до эритроцитов. Проникновение вируса в клетки происходит через Р-антиген эритроцитов. При отсутствии экспрессии Р-антигена на эритроблестах развивается устойчивость к заражению парвовирусной инфекцией [16].

В основе тактики лечения ПККА лежат принципы терапии АИГА: назначение глюкокортикостероидов позволяет достичь ремиссии в 30–60 % случаев, однако ремиссии непродолжительные — у 80 % пациентов возникает рецидив ПККА в течение 1 года [17]. Большие успехи достигнуты при применении иммуносупрессивной терапии (циклоспорин А, циклофосфамид, антилимфоцитарный глобулин) — ремиссии в результате лечения этими препаратами достигнуты у 73 % пациентов, что еще раз косвенно подтверждает иммунный характер ПККА [18]. Опубликованы данные о достижении устойчивых, длительных ремиссий при применении моноклональных антител — ритуксимаба и алемтузумаба [19, 20]. При этом терапия иммуносупрессивными препаратами и/или моноклональными антителами позволит излечить ПККА без достижения ремиссии ХЛЛ.

Клинический случай 2

У **пациентки**, 67 лет (1950 года рождения), диагноз В-ХЛЛ стадии С по Binet был установлен в сентябре 2017 г. на основании выявления лимфоцитарного лейкоцитоза (уровни лейкоцитов $60 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов 56 %) с характерным иммунофенотипом лимфоцитов (CD5+CD19+CD20+CD22+CD23+CD25+FM7+CD11c+), анемии (уровень гемоглобина 59 г/л), периферической лимфаденопатии с максимальным размером до 56 мм (подмышечный лимфатический узел). С сентября 2017 г. была начата специфическая терапия хлорамбуцилом в дозе 10 мг/м².

В октябре 2017 г. пациентка обратилась в НМИЦ гематологии. При обследовании в анализе крови выявлена анемия — уровни гемоглобина 64 г/л, эритроцитов $1,9 \times 10^{12}/\text{л}$, средний объем эритроцита 89 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците 31 пг, количест-

во ретикулоцитов 1,05 %, лейкоцитоз $26 \times 10^9/\text{л}$ (палочкоядерные 3 %, сегментоядерные 24 %, количество лимфоцитов 70 %, моноцитов 2 %, базофилов 1 %), количество тромбоцитов в пределах нормальных значений — $157 \times 10^9/\text{л}$, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 13 мм/ч. При FISH клеток костного мозга делеция 17p не выявлена, в 96 % ядер клеток обнаружена делеция 13q14. В миелограмме выявлено расширение лимфоидного ростка до 60,2 %, эритроидный росток сужен до 14 %. По данным биохимического анализа крови отмечалось повышение активности ЛДГ до 553 Ед/л, остальные параметры в пределах нормальных значений. Проба Кумбса отрицательная. Таким образом, гемолитический характер анемии был исключен, генез анемии оставался неясен.

С учетом анемии от терапии с включением флударабина было решено воздержаться, принято решение о проведении курса полихимиотерапии по схеме RCD (ритуксимаб, циклофосфамид, дексаметазон). После 1-го курса отмечено снижение количества лейкоцитов до нормальных значений, однако сохранялась глубокая анемия, которая была расценена как специфическое проявление инфильтрации костного мозга. Второй курс был проведен по схеме FCR-lite без динамики по анемии (сохранялась зависимость от трансфузионной терапии эритроцитарной взвесью).

Проводилась ревизия возможных причин стойкой анемии. При дополнительном вирусологическом исследовании крови обнаружена ДНК парвовируса В19, что наряду с сужением красного ростка в костном мозге позволило установить диагноз ПККА. В качестве терапии парвовирусной инфекции пациентке было введено 20 г внутривенного Ig (№ 2 с интервалом 2 мес). На этом фоне достигнут положительный эффект в виде повышения концентрации гемоглобина до нормальных значений и исчезновения ДНК парвовируса В19. В настоящее время пациентка находится под динамическим наблюдением, в ремиссии В-ХЛЛ с периодом наблюдения 24 мес. Этапы лечения приведены на рис. 2.

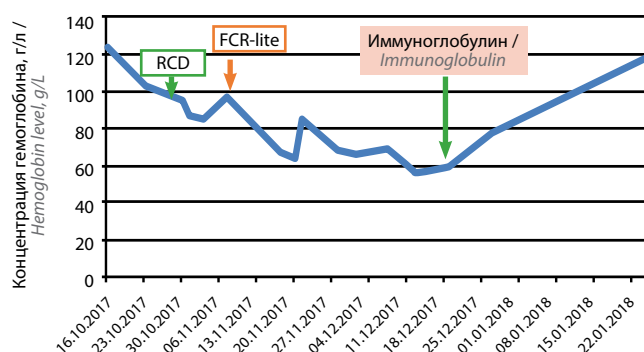


Рис. 2. Динамика концентрации гемоглобина в период иммунохимиотерапии и терапии иммуноглобулином. RCD — ритуксимаб, циклофосфамид, дексаметазон; FCR-lite — флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб
 Fig. 1. Dynamics of hemoglobin level during immunochemotherapy and immunoglobulin therapy. RCD — rituximab, cyclophosphamide, dexamethasone; FCR-lite — fludarabine, cyclophosphamide, rituximab

Описание данного клинического случая свидетельствует о необходимости исключения инфицирования парвовирусом В19 во всех случаях стойкой анемии при ХЛЛ.

Редко в клинической практике встречаются случаи дебюта В-ХЛЛ с синдрома цитопении, обусловленной лимфоидной инфильтрацией костного мозга и уменьшением количества элементов нормального гемопоэза. В гемограмме вместо типичного лимфоцитарного лейкоцитоза отмечается нормальное либо сниженное количество лейкоцитов с нейтропенией, анемией и тромбоцитопенией. Выявление инфильтрации костного мозга патологическими лимфоцитами с характерным иммунофенотипом позволит безошибочно установить диагноз В-ХЛЛ. Однако возникают трудности в определении терапевтической стратегии, так как применение большинства цитостатических препаратов (флударабин, бендамустин и др.) в процессе лечения приводит к развитию агранулоцитоза и повышает риск развития тяжелых инфекционных осложнений.

Клинический случай 3

Пациент, 39 лет (1980 года рождения), в анамнезе в 2010 г. оперативное лечение по поводу рака левого яичка с последующей химиотерапией; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. В феврале 2017 г. больной отметил появление прогрессирующей слабости, стойкой фебрильной лихорадки. Обратился к терапевту по месту жительства, при обследовании выявлена анемия (уровень гемоглобина до 46 г/л), в связи с чем проводились заместительные гемотрансфузии. При обращении к гематологу в апреле 2017 г. в гемограмме выявлены анемия (уровень гемоглобина до 81 г/л) на фоне трансфузий, тромбоцитопения до $50 \times 10^9/\text{л}$, относительный лимфоцитоз до 67 % при нормальном уровне лейкоцитов $4,2 \times 10^9/\text{л}$. При иммунофенотипическом исследовании крови данных о наличии лимфопролиферативного заболевания не получено. По данным исследования костного мозга в миелограмме: уровень лимфоцитов 74,5 %, эритроидный ряд 0 %, мегакариоциты единичные в препарате. По результатам УЗИ органов брюшной полости размеры печени и селезенки в пределах нормальных значений, в проекции ворот селезенки визуализируются небольшие лимфатические узлы максимальным размером 25×14 мм. По данным рентгенографии органов грудной клетки средостение не расширено, легкие без очаговых и инфильтративных изменений. С предварительным диагнозом апластической анемии пациент находился на стационарном лечении, где проводились заместительные трансфузии компонентов крови.

В мае 2017 г. выполнено повторное обследование. В миелограмме уровень лимфоцитов 84,3 %, эритроидный ряд 0 %, мегакариоциты единичные в препарате. По данным иммунофенотипического исследования клеток костного мозга выявлен клон с иммунофенотипом периферической В-клеточной CD5+ лимфомы с экспрессией CD79b и CD20. При цитогенетическом исследовании костного мозга

делящихся клеток не обнаружено. Трепанобиопсия костного мозга не выполнялась. На основании результатов проведенных обследований по месту жительства был установлен диагноз ХЛЛ. С июня 2017 г. больному проведен 1 курс иммунохимиотерапии по схеме R-COP без существенного эффекта.

В июле 2017 г. пациент был направлен в НМИЦ гематологии для уточнения диагноза и тактики ведения. Данные клинического анализа крови: уровни гемоглобина 95 г/л, тромбоцитов $54 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов $2,88 \times 10^9/\text{л}$ (палочкоядерные 12 %, сегментоядерные 38 %, количество лимфоцитов 42 %, моноцитов 8 %). По данным иммунофенотипического исследования клеток крови В-лимфоциты представлены популяцией CD19+к-/л-CD5+CD23+CD25+CD200+CD22+CD20-CD79b-CD43-CD20-, которая может соответствовать ХЛЛ на фоне терапии ритуксимабом. Данные иммунохимического анализа крови: уровни нормальных Ig в пределах референсных значений. При вирусологическом исследовании ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр, герпес-вируса 6-го типа, парвовируса В19 не выявлена, обнаружены антитела класса IgG к цитомегаловирусу в титре 1:3200. Выполнена трепанобиопсия крыла подвздошной кости; при гистологическом исследовании морфологическая картина характеризует поражение при лимфоме/лейкозе, при иммуногистохимическом исследовании клетки лимфоидной инфильтрации CD19+, CD5+, CD23+. Цитогенетическое исследование клеток костного мозга: материал неинформативен. Таким образом, был подтвержден диагноз В-ХЛЛ стадии С, атипичное течение (отсутствие лимфоцитоза, выраженной лимфаденопатии, 3-ростковая цитопения).

С учетом наличия глубокой цитопении проведение стандартных курсов полихимиотерапии с включением флударабина или бендамустина не представлялось возможным, в связи с чем были даны рекомендации по лечению по схеме RCD. С июля по ноябрь 2017 г. больному было проведено 3 курса RCD. На фоне терапии отмечены незначительное улучшение лабораторных показателей крови и уменьшение зависимости от трансфузий гемокомпонентов.

С учетом недостаточного эффекта от терапии пациент был повторно обследован в НМИЦ гематологии в ноябре 2017 г. В гемограмме сохранялись анемия (уровень гемоглобина 67 г/л), тромбоцитопения ($62 \times 10^9/\text{л}$), лейкопения ($1,9 \times 10^9/\text{л}$) (палочкоядерные 3 %, сегментоядерные 62 %, количество лимфоцитов 30 %, эозинофилов 4 %, моноцитов 1 %), СОЭ 85 мм/ч. По данным биохимического анализа крови отмечалось повышение активности аланинаминотрансферазы до 744 Ед/л, аспартатаминотрансферазы до 541 Ед/л, уровней щелочной фосфатазы до 139 Ед/л, билирубина до 28,9 мкмоль/л, железа до 57 мкмоль/л, ферритина до 1500 нг/мл, С-реактивного белка до 26 %. Данные морфологического исследования костного мозга: уровень лимфоцитов 68 %, увеличено количество моноцитов до 6,4 %, редукция эритроидного ряда 1,2 %, мегакариоциты единичные. При гистологическом исследовании костного мозга

морфологическая картина характеризует субстрат В-ХЛЛ с признаками реактивной миелодисплазии. При стандартном цитогенетическом исследовании клеток костного мозга выявлен клон с гипоплоидным набором хромосом и комплексными нарушениями кариотипа: потерей Y-хромосомы, моносомией по хромосоме 6, дериватом хромосомы 10, делецией длинного плеча хромосомы 13, робертсоновской транслокацией *der* (21;22).

С учетом повышения активности печеночных трансаминаз, отрицательных результатов теста на вирусные гепатиты было заподозрено развитие токсического гепатита, в связи с чем пациент получал симптоматическую терапию, терапию преднизолоном в дозе 90 мг/сут в течение недели с последующим снижением дозы.

На этом фоне состояние без динамики, сохранялись повышение активности печеночных трансаминаз, гипохромия, появление периферических отеков, уровень гемоглобина составлял 46 г/л. По данным компьютерной томографии наблюдалась картина правосторонней полисегментарной интерстициальной пневмонии. С учетом тяжести состояния пациента, обусловленной инфекционными осложнениями, глубокой цитопенией, печеночной дисфункцией, были начаты массивная антибактериальная терапия, эмпирическая противовирусная терапия ганцикловиром 10 мг/кг/сут. На фоне терапии течение вирусной инфекции было купировано, состояние стабилизировалось.

С учетом глубокой цитопении на фоне инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками, инфекционных осложнений был проведен курс противоопухолевой терапии кладрибином 10 мг/сут подкожно в 1–2-й дни, дексаметазоном 8 мг/сут в 1–4-й дни (с 22.01.2018 по 23.01.2018). На этом фоне была достигнута положительная динамика — отмечалось восстановление показателей клинического и биохимического анализов крови, регрессировали инфекционные осложнения. В гемограмме через 3 мес после применения кладрибина (апрель 2018 г.): уровни гемоглобина 150 г/л, тромбоцитов 163×10^9 /л, лейкоцитов $5,2 \times 10^9$ /л, лимфоцитов 31 % (сегментоядерные 55 %). Таким образом, после ведения 20 мг кладрибина была достигнута ремиссия В-ХЛЛ (рис. 3).

Спустя 2 года ремиссии, в марте 2020 г., на фоне появления общей слабости в гемограмме были выявлены снижение уровней гемоглобина до 102 г/л и тромбоцитов до 90×10^9 /л, лейкоцитоз до 13×10^9 /л, увеличение периферических лимфатических узлов до 4 см. В мае 2020 г. в гемограмме — анемия 96 г/л, макроцитоз (средний объем эритроцита 106 фл), тромбоцитопения тяжелой степени (3×10^9 /л), уровень лейкоцитов $9,5 \times 10^9$ /л, лимфоцитоз 83 % (сегментоядерные 8 %), СОЭ 83 мм/ч. В миелограмме отмечена инфильтрация костного мозга лимфоцитами 93,2 %. В трепанобиоптате наблюдалась

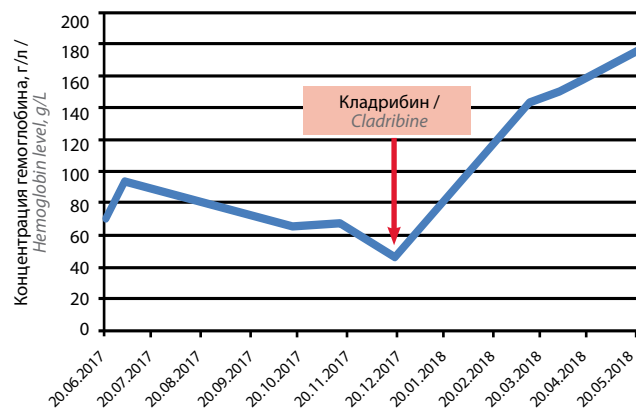


Рис. 3. Динамика концентрации гемоглобина до лечения кладрибином и после него

Fig. 3. Dynamics of hemoglobin level before and after cladribine therapy

диффузно-интерстициальная лимфоидная инфильтрация. При иммунофенотипировании клеток костного мозга выявлена моноклональная популяция В-лимфоцитов CD19+κ(low)CD5+CD23+CD43+CD81–CD79b–. При УЗИ органов брюшной полости обнаружена внутрибрюшная, забрюшинная лимфаденопатия (до 5 см), размер селезенки 148 × 52 мм, паренхима с диффузно-очаговой лимфоидной инфильтрацией. Установлена картина раннего рецидива В-ХЛЛ, требующего начала специфической терапии.

Таким образом, в тех случаях, когда цитопения при ХЛЛ обусловлена тотальной инфильтрацией костного мозга лимфоцитами и применение стандартных курсов химиотерапии может привести к усугублению аплазии костного мозга и критической нейтропении, использование кладрибина может рассматриваться в качестве альтернативной терапевтической стратегии.

Заключение

Несвоевременная диагностика и неадекватное лечение цитопенических состояний могут существенно усугубить тяжесть состояния пациента. Во всех случаях развития необъяснимой цитопении требуются тщательная ревизия диагноза, проведение дифференциальной диагностики возможных причин цитопении, в том числе аутоиммунного, вирусного и иного генеза. До настоящего времени остается нерешенным вопрос об оптимальной последовательности отдельных этапов терапии аутоиммунных осложнений, в особенности трудно диагностировать причину развития цитопении на фоне проведения специфического лечения. Данных в этой области недостаточно, и необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальных схем лечения в каждом конкретном случае.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Truong P.T., Parhar T., Hart J. et al. Population-based analysis of the frequency of anemia and its management before and during chemotherapy in patients with malignant lymphoma. *Am J Clin Oncol* 2010;33(5):465–8. DOI: 10.1097/COC.0b013e3181b4b147.
2. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G. et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.
3. Robak T., Dmoszynska A., Solal-Célgny P. et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1749–55. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.4556.
4. Цветаева Н.В., Никулина О.Ф. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунных гемолитических анемий. М., 2014. 19 с. Доступно по: <http://zdravalt.ru/upload/iblock/2df/2df466acfd766adc77c674f89183bc2c.pdf>. [Tsvetaeva N.V., Nikulina O.F. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemias. Moscow, 2014. 19 p. Available at: <http://zdravalt.ru/upload/iblock/2df/2df466acfd766adc77c674f89183bc2c.pdf>. (In Russ.)].
5. Moreno C., Hodgson K., Ferrer G. et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood* 2010;116(23):4771–6. DOI: 10.1182/blood-2010-05-286500.
6. Barcellini W., Montesano R., Clerici G. et al. *In vitro* production of anti-RBC antibodies and cytokines in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 2002;71(3):177–83. DOI: 10.1002/ajh.10210.
7. Волкова М.А. Хронический лимфолейкоз. Клиническая онкогематология. М.: Медицина, 2001. С. 376–392. [Volkova M.A. Chronic lymphocytic leukemia. Clinical oncohematology. Moscow: Meditsina, 2001. Pp. 376–392. (In Russ.)].
8. Visco C., Barcellini W., Maura F. et al. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 2014;89(11):1055–62. DOI: 10.1002/ajh.23785.
9. Kipps T.J., Carson D.A. Autoantibodies in chronic lymphocytic leukemia and related systemic autoimmune diseases. *Blood* 1993;81(10):2475–87.
10. Hodgson K., Ferrer G., Montserrat E., Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. *Haematologica* 2011;96(5):752–61. DOI: 10.3324/haematol.2010.036152.
11. Rogers K.A., Woyach J.A. Secondary autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 2016;43(2):300–10. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2016.02.011.
12. Strati P., Caligaris-Cappio F. A matter of debate in chronic lymphocytic leukemia: is the occurrence of autoimmune disorders an indicator of chronic lymphocytic leukemia therapy? *Curr Opin Oncol* 2011;23(5):455–60. DOI: 10.1097/CCO.0b013e328348c683.
13. Ягужинская О.Е., Пивник А.В., Февралева И.С. и др. Диагностика инфекции парвовирусом В19 у гематологических больных в сочетании с парциальной красноклеточной аплазией костного мозга. *Терапевтический архив* 2001;73(8):50–6. [Yaguzhinskaya O.E., Pivnik A.V., Fevrалева I.S. et al. Diagnosis of parvovirus B19 infection in hematological patients in combination with partial red cell bone marrow aplasia. *Terapevticheskiy arkhiv* = Therapeutic Archive 2001;73(8):50–6. (In Russ.)].
14. Robert T., Means Jr. Pure red cell aplasia. *Blood* 2016;128:2504–9. DOI: 10.1182/blood-2016-05-717140.
15. Кравченко С.К., Браун К.Е., Грин С. и др. Диагностика В19 парвовирусной инфекции у больных анемиями. *Сибирский онкологический журнал. Проблемы гематологии и переливания крови* 1996;2:30–4. [Kravchenko S.K., Braun K.E., Grin S. et al. Diagnosis of B19 parvovirus infection in patients with anemia. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal. Problemy gematologii i perelivaniya krvi* = Siberian Journal of Oncology. Problems of Hematology and Blood Transfusion 1996;2:30–4. (In Russ.)].
16. Лаврентьева И.Н., Антипова А.Ю. Парвовирус В19 человека: характеристика возбудителя, распространение и диагностика обусловленной им инфекции. *Инфекция и иммунитет* 2013;3(4):311–22. [Lavrentyeva I.N., Antipova A.Yu. Human parvovirus B19: virus characteristics, distribution and diagnostics of parvovirus infection. *Infektsiya i immunitet* = Russian Journal of Infection and Immunity 2013;3(4):311–22. (In Russ.)].
17. Sawada K., Fujishima N., Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment. *Br J Haematol* 2008;142(4):505–14. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07216.x.
18. Keel S., Abkowitz J.L. Pure red cell aplasia and Diamond–Blackfan anemia. In: *Clinical Hematology*. Eds.: Young N.S., Gerson S.L., High K.A. Mosby Elsevier, Philadelphia, USA, 2006. Pp. 169–180.
19. Stasi R., Del Poeta G., Stipa E. et al. Response to B-cell-depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2007;110(8):2924–30. DOI: 10.1182/blood-2007-02-068999.
20. Rodon P., Breton P., Courouble G. Treatment of pure red cell aplasia and autoimmune haemolytic anemia in chronic lymphocytic leukaemia with Campath-1H. *Eur J Haematol* 2003;70(5):319–21. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2003.00055.x.

Вклад авторов

И.С. Пискунова: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Т.Н. Моисеева, Л.С. Аль-Ради: непосредственное участие в лечении пациентов, помощь в подготовке рукописи, окончательное одобрение рукописи;

Л.В. Пластинина, С.Р. Горячева: сбор и анализ данных, участие в лечении пациентов.

Authors' contributions

I.S. Piskunova: data analysis, literature review, article writing;

T.N. Moiseeva, L.S. Al-Radi: participation in the patient treatment, article writing, final approval of the article;

L.V. Plastinina, S.R. Goryacheva: data collection and analysis, participation in the patient treatment.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.С. Пискунова / I.S. Piskunova: <https://orcid.org/0000-0003-1571-3161>

Т.Н. Моисеева / T.N. Moiseeva: <https://orcid.org/0000-0001-9591-8508>

Л.С. Аль-Ради / L.S. Al-Radi: <https://orcid.org/0000-0002-6702-9575>

Л.В. Пластинина / L.V. Plastinina: <https://orcid.org/0000-0001-5396-2113>

С.Р. Горячева / S.R. Goryacheva: <https://orcid.org/0000-0003-3906-9171>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The patients gave written informed consent to the publication of their data.

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-48-55



Использование гетеродуплексного анализа для скринингового выявления соматических мутаций в экзоне 9 гена *CALR* у пациентов с Ph-миелопролиферативными новообразованиями

Т.Н. Субботина^{1,2}, Д.В. Курочкин¹, И.Е. Маслюкова¹, А.С. Хазиева³, Е.В. Васильев³, М.А. Михалёв⁴, Е.А. Дунаева⁵, К.О. Миронов⁵

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

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

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

⁴КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7»; Россия, 660003 Красноярск, ул. Академика Павлова, 4, стр. 3;

⁵ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; Россия, 111123 Москва, ул. Новогиревская, 3а

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

Введение. В соответствии с клиническими рекомендациями Всемирной организации здравоохранения анализ соматических мутаций в гене *CALR*, как и мутаций в генах *JAK2* и *MPL*, включен в перечень критериев диагностики Ph-миелопролиферативных новообразований.

В гене *CALR* выявлено более 50 различных вариантов мутаций, среди которых наиболее распространенными являются делеция 52 (с.1092_1143del) и вставка 5 пар оснований (с.1154_1155insTTGTC) (88 %). Оставшиеся 12 % включают другие варианты делеций/вставок или их комбинаций, которые либо уникальны, либо обнаружены у небольшого числа пациентов.

Удобнее всего для выявления одновременно всех возможных вариантов мутаций *CALR* использовать методы секвенирования. Также актуально предварительное проведение дешевого скринингового теста, позволяющего выявить любые мутации в анализируемом фрагменте ДНК. Таким методом может стать гетеродуплексный анализ с последующим электрофорезом в полиакриламидном геле (ПААГ).

Цель работы – разработать, клинически апробировать и продемонстрировать возможность использования метода гетеродуплексного анализа с последующим электрофорезом в ПААГ для выявления мутаций в экзоне 9 гена *CALR* в качестве скринингового теста.

Материалы и методы. Для проведения скринингового исследования соматических мутаций в гене *CALR* методом гетеродуплексного анализа с последующим электрофорезом в ПААГ использовали образцы ДНК от 13 пациентов с различными фенотипическими вариантами Ph-миелопролиферативных новообразований и предварительно выявленными мутациями *CALR*. Для наиболее распространенных вариантов мутаций *CALR* (с.1092_1143del и с.1154_1155insTTGTC) был проанализирован порог определения доли мутантного аллеля. Нуклеотидную последовательность фрагмента экзона 9 гена *CALR* определяли с помощью секвенирования по Сэнгеру. Также для оценки уровня аллельной нагрузки все 13 образцов были проанализированы с помощью метода пиросеквенирования.

Результаты. Метод гетеродуплексного анализа с последующим электрофорезом в ПААГ позволил выявить мутации в экзоне 9 гена *CALR* у всех 13 пациентов. Порог определения доли мутантного аллеля для мутации с.1154_1155insTTGTC составил от 6,25 % аллельной нагрузки, для мутации с.1092_1143del – от 3,13 %.

Заключение. Метод гетеродуплексного анализа с последующим электрофорезом в ПААГ подходит для скрининга любых вариантов делеций/вставок или их комбинаций в гене *CALR*. По наличию гетеродуплексов можно заключить о наличии мутации, даже если мутантный продукт не визуализируется в геле (в случае небольших мутаций).

Ключевые слова: Ph-миелопролиферативное новообразование, ген *CALR*, гетеродуплексный анализ, секвенирование по Сэнгеру

Для цитирования: Субботина Т.Н., Курочкин Д.В., Маслюкова И.Е. и др. Использование гетеродуплексного анализа для скринингового выявления соматических мутаций в экзоне 9 гена *CALR* у пациентов с Ph-миелопролиферативными новообразованиями. Онкогематология 2021;16(2):48–55. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-48-55.

Application of heteroduplex analysis for *CALR* mutation screening detection in patients with Ph-myeloproliferative neoplasms

T.N. Subbotina^{1,2}, D.V. Kurochkin¹, I.E. Maslyukova¹, A.S. Khazieva³, E.V. Vasiliev³, M.A. Mikhalev⁴, E.A. Dunaeva⁵, K.O. Mironov⁵

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

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

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

⁴City Clinical Hospital No. 7; Build. 3, 4 Akademiya Pavlova St., Krasnoyarsk 660003, Russia;

⁵Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Customer Rights Protection and Human Wellbeing; 3a Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia

Contacts: Tat'yana Nikolaevna Subbotina stn.25@mail.ru

Background. In accordance with the World health organization clinical guidelines, the analysis of somatic mutations in the *CALR* gene, as well as mutations in the *JAK2* and *MPL* genes, are included in the list of criteria for the Ph-myeloproliferative neoplasms diagnosis.

More than 50 different mutation variants have been found in the *CALR* gene, among which the most frequent are a 52 bp deletion (c.1092_1143del), also called type 1, and a 5 bp insertion (c.1154_1155insTTGTC), also called type 2 (88 %). The remaining 12 % are other type less frequent indels or combinations thereof.

It is most convenient to use sequencing methods to identify all possible variants of *CALR* mutations. It is also important to develop inexpensive screening test that can detect any mutations in the analyzed DNA fragment of *CALR* gene. This method can be heteroduplex analysis followed by electrophoresis on polyacrylamide gel (PAGE).

The objective: to develop and demonstrate the feasibility of using heteroduplex analysis with separation of the PCR product by electrophoresis on non-denaturing PAGE for the *CALR* exon 9 mutations detection as the screening test.

Materials and methods. DNA samples of 13 *CALR*-positive patients with different phenotypic variants of Ph-myeloproliferative neoplasms were screened by heteroduplex analysis. For the most common variants of *CALR* mutations (c.1092_1143del and c.1154_1155insTTGTC), a threshold determination of the mutant allele presence was analyzed. Nucleotide sequence of exon 9 fragment was determined using Sanger sequencing. Also, all 13 samples were analyzed using the pyrosequencing method to assess the allelic burden level.

Results. Heteroduplex analysis revealed mutations in exon 9 of the *CALR* gene in all 13 patients. The threshold determinations of the method in the case of the c.1154_1155insTTGTC and c.1092_1143del analysis are 6.25 % and 3.13 % of the mutant allele presence in the patient sample, respectively.

Conclusion. The proposed variant of the heteroduplex analysis with separation of the PCR product by electrophoresis on non-denaturing PAGE can be recommended for use as the preliminary screening test which is carried out before the confirming sequencing methods for the different indels (or combinations thereof) *CALR* mutations determine. The presence of heteroduplexes indicates the presence of a mutation, even if the mutant product is not visualized (in case of small mutations).

Key words: Ph-myeloproliferative neoplasm, *CALR*, heteroduplex analysis, Sanger sequencing

For citation: Subbotina T.N., Kurochkin D.V., Maslyukova I.E. et al. Application of heteroduplex analysis for *CALR* mutation screening detection in patients with Ph-myeloproliferative neoplasms. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2021;16(2):48–55. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-48-55.

Введение

Ph-миелолипролиферативные новообразования (Ph-МЛН) — клональные заболевания, характеризующиеся аномальной пролиферацией одной или нескольких клеточных линий миелопоэза в костном мозге [1]. К наиболее частым Ph-МЛН относятся истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и миелофиброз. Молекулярная основа этих заболеваний была частично выяснена в 2005 г., когда обнаружили мутацию V617F гена *JAK2* у большинства пациентов с истинной полицитемией и примерно у 60 % пациентов с эссенциальной тромбоцитемией и миелофиброзом [2]. Позднее было показано, что у небольшой части (около 3 % случаев) пациентов

с истинной полицитемией без мутации V617F гена *JAK2* присутствуют соматические мутации в экзоне 12 гена *JAK2*, а примерно в 5 % случаев эссенциальной тромбоцитемии и миелофиброза присутствуют мутации в экзоне 10 гена *MPL* [3, 4]. В соответствии с клиническими рекомендациями Всемирной организации здравоохранения 2008 г. анализ вышеперечисленных мутаций был включен в перечень критериев диагностики Ph-МЛН [5]. В 2013 г. 2 научные группы независимо обнаружили и описали различные варианты соматических мутаций в экзоне 9 гена *CALR* у 20–25 % *JAK2*- и *MPL*-негативных пациентов с эссенциальной тромбоцитемией и миелофиброзом [6, 7]. В 2016 г. анализ мутаций в гене *CALR* также был включен

в диагностические критерии Всемирной организации здравоохранения [8]. Важно отметить, что среди пациентов с Ph-МПН неоднократно были выявлены случаи присутствия одновременно 2 соматических мутаций, ассоциированных с данным заболеванием. Например, описаны случаи сочетания мутации V617F в экзоне 14 гена *JAK2* с какой-либо мутацией в экзоне 12 этого же гена, или с мутацией в экзоне 9 гена *CALR*, или с мутацией в экзоне 10 гена *MPL* [9, 10]. Помимо этого, в литературе описаны случаи выявления мутаций *CALR* у пациентов с истинной полицитемией, но остаются неясными клиническое значение таких мутаций и их вклад в развитие патогенеза заболевания [11].

К настоящему времени в гене *CALR* выявлено более 50 различных вариантов мутаций, среди которых наиболее распространенными являются делеция 52 пар оснований (тип 1: с.1092_1143del; L367fs*46, COSV57116546) и вставка 5 пар оснований (тип 2: с.1154_1155insTTGTC; K385fs*47, COSV57116551). Встречаемость этих 2 мутаций составляет 88 % от всех мутаций в гене *CALR*. Оставшиеся 12 % включают другие варианты делеций/вставок или их комбинаций, которые либо уникальны, либо обнаружены у небольшого числа пациентов.

Удобнее всего для выявления одновременно всех возможных вариантов мутаций *CALR* использовать методы секвенирования. Так, нами ранее был предложен количественный формат анализа мутаций в экзоне 9 гена *CALR* — метод пиросеквенирования с использованием системы генетического анализа PyroMark Q24 (Qiagen, Германия) [12]. Вместе с тем проведение секвенирования для всех пациентов с подозрением на Ph-МПН (в частности, на эссенциальную тромбоцитемию и миелофиброз) не всегда доступно на базе клинических лабораторий. В связи с этим актуально предварительное проведение более простого и менее дорогостоящего скринингового теста, позволяющего выявить любые мутации в анализируемом фрагменте ДНК. Таким скрининговым методом может стать гетеродуплексный анализ с последующим электрофорезом в полиакриламидном геле (ПААГ). Ранее мы предложили использование подобного подхода для обнаружения соматических мутаций в экзоне 12 гена *JAK2* для пациентов с подозрением на истинную полицитемию [13].

Цель исследования — разработать, клинически апробировать и продемонстрировать возможность использования метода гетеродуплексного анализа с последующим электрофорезом в ПААГ для выявления мутаций в экзоне 9 гена *CALR* в качестве скринингового теста.

Материалы и методы

Для проведения скринингового исследования соматических мутаций в экзоне 9 гена *CALR* методом гетеродуплексного анализа с последующим электрофорезом в ПААГ использовали образцы ДНК от 13 пациентов с различными фенотипическими

вариантами Ph-МПН и предварительно выявленными мутациями в гене *CALR*. Определение нуклеотидной последовательности фрагмента экзона 9 гена *CALR* проводили с помощью секвенирования по Сэнгеру на генетическом анализаторе 3500 (Applied Biosystems, США). Также для оценки уровня аллельной нагрузки все 13 образцов были проанализированы с применением метода пиросеквенирования в количественном формате на приборе PyroMark Q24 (Qiagen, Германия) с использованием программного обеспечения PyroMark Q24 2.0.6 в формате SQA (секвенирование неизвестных последовательностей) и AQ (количественное определение мутаций, таких как SNP и InDel), как было описано ранее [12]. В качестве контроля использовали образец ДНК без мутаций в анализируемом участке гена *CALR*. Отсутствие каких-либо мутаций и полиморфизмов в исследуемой области контрольного образца было подтверждено секвенированием по Сэнгеру. ДНК для всех образцов была выделена из лейкоцитов венозной крови с помощью набора реагентов ДНК-Сорб-В (АмплиСенс, Россия).

Метод гетеродуплексного анализа с последующим электрофорезом в ПААГ предусматривает амплификацию с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) фрагмента ДНК экзона 9 гена *CALR* с образованием гетеродуплексов и последующий электрофорез в вертикальном ПААГ.

Амплификацию проводили с использованием набора реагентов для проведения ПЦР в реальном времени в присутствии EVAGreen (Синтол, Россия) и праймеров из работы [14], фланкирующих участок длиной 265 пар оснований: прямой праймер — 5'-GGCAAGG-CCCTGAGGTGT-3'; обратный праймер — 5'-GGCCTCATCCAGCCCTG-3'. Количество вносимой ДНК в реакционную пробу составило 30–40 нг. ПЦР с дополнительным этапом для образования гетеродуплексов проводили на приборе CFX96 (Bio-Rad, США) по следующей программе: 3 мин — 95 °C; 40 циклов: 10 с — 95 °C, 10 с — 57 °C, 20 с — 72 °C; 1 цикл (образование гетеродуплексов): 1 мин — 95 °C, 1 мин — 45 °C. Далее с продуктами амплификации проводили электрофорез в 8 % вертикальном ПААГ (соотношение акриламид: бисакриламид — 29:1) в 1х TBE-буфере. Детекцию результатов осуществляли путем окрашивания ПААГ бромистым этидием в течение 7–10 мин с последующей визуализацией в ультрафиолетовом свете с использованием системы Gel Doc (Bio-Rad, США). Соответствие молекулярных весов продуктов амплификации оценивали с помощью маркера молекулярного веса GeneRuler Low Range DNA Ladder (размер фрагментов от 700 до 25 пар оснований). Заключение о наличии мутаций в экзоне 9 гена *CALR* в гетерозиготном состоянии составляли по образованию дополнительных полос в геле (гомо- и гетеродуплексов), которые не выявляются в образцах ДНК, не содержащих искомые мутации.

Для анализа порога определения доли мутантного аллеля осуществляли клонирование ДНК, выделенной из клинических образцов, в вектор pGEM-T по стандартной методике (Promega, США) [15]. Отбор клонов «ди-кого» типа и содержащих мутации с.1154_1155insTTGTC и с.1092_1143del проводили на основании результатов секвенирования на генетическом анализаторе 3500 (Applied Biosystems, США). Контрольные образцы «ди-кого» типа и содержащие мутацию были смешаны в раз-ных соотношениях. Анализировали смеси, содержащие 3,13; 6,25; 12,5; 25; 50 и 100 % мутантного образца.

Результаты

В таблице представлены результаты анализа мута-ций в гене *CALR* методом секвенирования по Сэнгеру, а также результаты анализа уровня аллельной нагруз-ки мутаций *CALR*, определенной методом пиросекве-нирования для всех 13 включенных в исследование пациентов с диагнозом Ph-МППН.

Выявленные у 11 (№ 1, 4–13) из 13 обследуемых пациентов мутации ранее уже были описаны в лите-ратуре и представлены в базе COSMIC (см. таблицу). Из указанных 11 пациентов 9 имеют наиболее распро-страненные мутации *CALR* (у 6 пациентов – делеция 52 пар оснований (тип 1) и у 3 пациентов – вставка 5 пар оснований (тип 2)). У 2 (№ 1 и 4) из 11 пациентов выявлены редкие варианты мутации *CALR* (вставка 5 пар оснований и делеция 49 пар оснований соответ-ственно). Важно отметить, что обнаруженные у паци-ентов № 2 и 3 мутации *CALR* располагаются в том же генетическом локусе, но при этом еще не описаны в литературе и не представлены в базе COSMIC.

Результаты, полученные при исследовании ДНК пациентов на наличие мутаций *CALR* методом гетеро-дуплексного анализа с последующим электрофорезом в ПААГ, приведены на рис. 1.

На дорожках № 1–13 представлены результаты элек-трофоретического разделения продуктов амплификации

Тип и уровень аллельной нагрузки CALR мутаций, определенные методами секвенирования по Сэнгеру и пиросеквенирования для 13 пациентов с Ph-миелопролиферативными новообразованиями

The type and allele burden level of CALR mutation determined by Sanger sequencing and pyrosequencing technique in 13 Ph-myeloproliferative neoplasm patients

Пациент Patient	Диагноз Diagnosis	Тип мутации гена <i>CALR</i> (NM: 004343.3) <i>CALR</i> mutation type (NM: 004343.3)	Уровень аллельной нагрузки (пиросек- венирование), % The allele burden level (pyrosequencing), %
1	Истинная полицитемия Polycythemia vera	c.1154_1155insGTGTC (p.E386fs*46)	28
2	Миелофиброз Myelofibrosis	c.1128_1129insCTTTGCTT (p.K377Lfs*56) c.1131_1133delAGA (p.E378del)	39 34
3	Миелофиброз Myelofibrosis	c.1100_1148del(49)insAGT (p.L367Qfs*48)	13
4	Эссенциальная тромбоцитемия Essential thrombocythemia	c.1111_1141del(31) (p.E371Rfs*49)	16
5	Миелофиброз Myelofibrosis	c.1092_1143del(52) (p.L367fs*46)	48
6	Миелофиброз Myelofibrosis	c.1092_1143del(52) (p.L367fs*46)	50
7	Эссенциальная тромбоцитемия Essential thrombocythemia	c.1092_1143del(52) (p.L367fs*46)	46
8	Миелофиброз Myelofibrosis	c.1092_1143del(52) (p.L367fs*46)	50
9	Миелофиброз Myelofibrosis	c.1092_1143del(52) (p.L367fs*46)	70
10	Эссенциальная тромбоцитемия Essential thrombocythemia	c.1092_1143del(52) (p.L367fs*46)	49
11	Эссенциальная тромбоцитемия Essential thrombocythemia	c.1154_1155insTTGTC (p.K385fs*47)	30
12	Миелофиброз Myelofibrosis	c.1154_1155insTTGTC (p.K385fs*47)	46
13	Эссенциальная тромбоцитемия Essential thrombocythemia	c.1154_1155insTTGTC (p.K385fs*47)	9

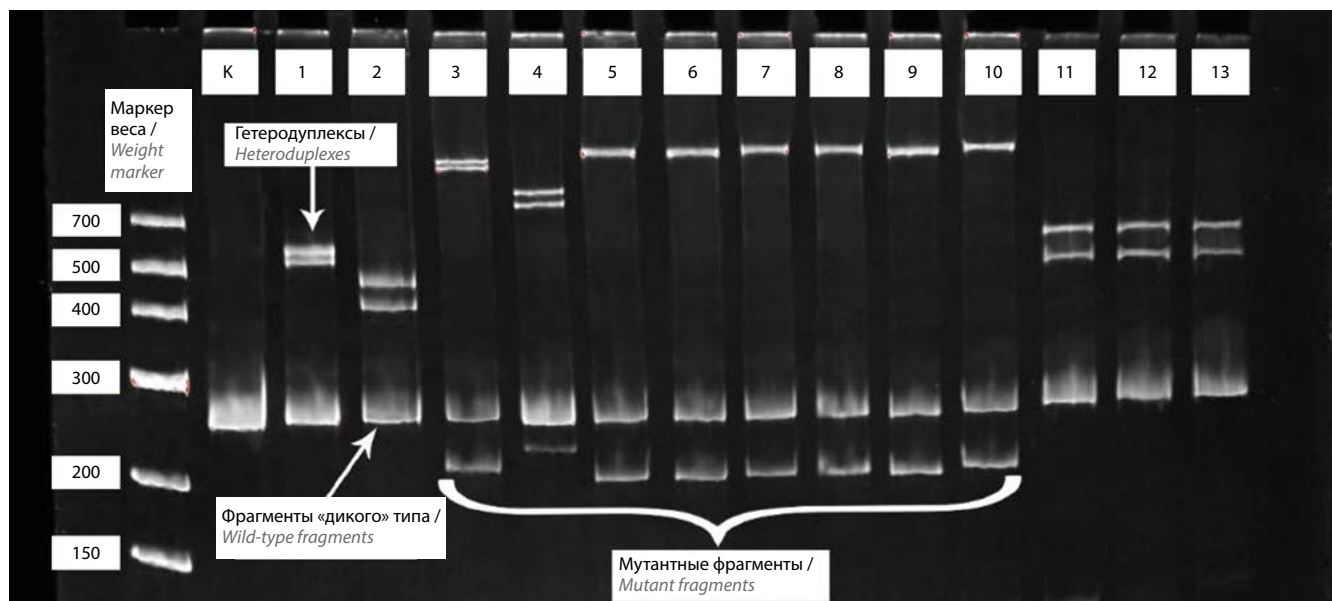


Рис. 1. Результаты электрофоретического разделения продуктов амплификации ДНК после образования гетеродуплексов

Fig. 1. Results of electrophoretic separation of DNA amplification products after heteroduplex formation

образцов ДНК от 13 пациентов с Ph-МПН, на дорожке K – контрольный образец без мутации.

При анализе электрофореграммы можно наблюдать, что на дорожках от всех проб четко визуализируется основной фрагмент, соответствующий «дикому» типу, – 265 пар оснований. Фрагменты, соответствующие мутантным аллелям, визуализируются не во всех образцах, а именно на дорожке от образца № 1 с мутацией с.1154_1155insGTGTC, от образца № 2 с сочетанными мутациями с.1128_1129insCTTTGCTT и с.1131_1133delAGA, и от образцов № 11–13 с мутацией с.1154_1155insTTGTC фрагмент, соответствующий мутантному продукту, не визуализируется. При этом

во всех пробах, имеющих мутации, визуализируются дополнительные полосы, расположенные выше фрагмента «дикого» типа, соответствующие гетеродуплексам, образованным сочетанием фрагментов «дикого» и мутантного типов аллелей.

Для анализа порога определения доли мутантного аллеля было выполнено разведение заклонированных образцов «дикого» типа и с мутацией для получения проб с различными уровнями аллельных нагрузок 100; 50; 25; 6,25 и 3,13 %, несущих выявленные ранее мутации. Результаты анализа порога определения доли мутантного аллеля для предлагаемого метода представлены на рис. 2, 3. Нужно отметить, что в данном случае

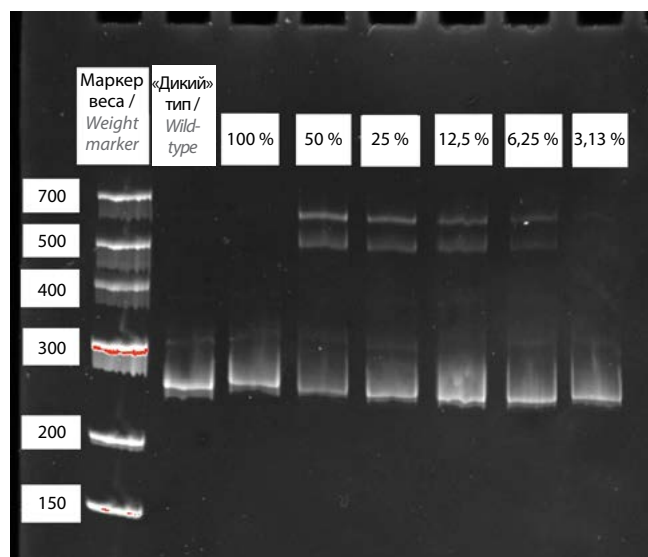


Рис. 2. Электрофореграмма, отражающая результаты анализа порога определения доли мутантного аллеля для мутации с.1154_1155insTTGTC
Fig. 2. Results of the threshold determination in the case of the c.1154_1155insTTGTC mutation

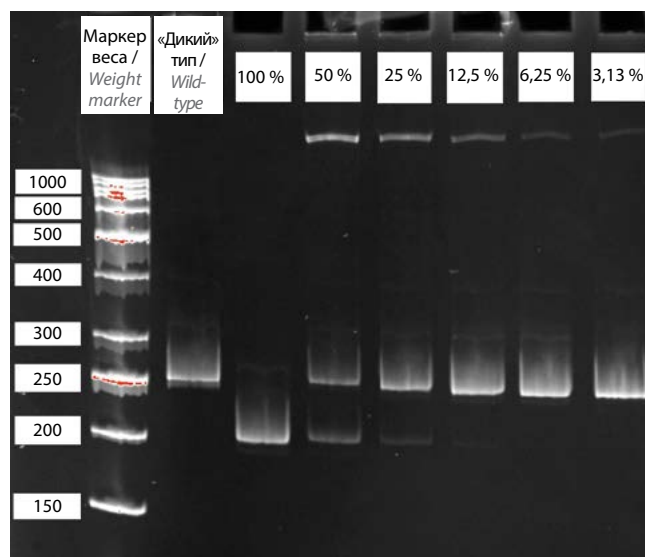


Рис. 3. Электрофореграмма, отражающая результаты анализа порога определения доли мутантного аллеля для мутации с.1092_1143del
Fig. 3. Results of the threshold determination in the case of the c.1092_1143del mutation

были выбраны и заклонированы образцы с двумя наиболее часто встречающимися мутациями в гене *CALR* (с.1092_1143del и с.1154_1155insTTGTC).

Обсуждение

В результате проведенного гетеродуплексного анализа с последующим электрофорезом в ПААГ мутации в области экзона 9 гена *CALR* были обнаружены во всех 13 образцах с предварительно выявленными методами секвенирования по Сэнгеру и пиросеквенирования соответствующими мутациями (см. рис. 1). Стоит отметить, что во всех случаях, когда мутация представляет собой крупную делецию, кроме основного продукта «дикого» типа (265 пар оснований) хорошо визуализируется и мутантный продукт (№ 3 — делеция 46 нуклеотидов, № 4 — делеция 31 нуклеотида, № 5–10 — делеция 52 нуклеотидов). В случаях же небольших вариантов делеций/вставок или их комбинаций (пациенты № 1, 11, 12, 13 — вставка 5 нуклеотидов, пациент № 2 — вставка 8 и делеция 3 нуклеотидов) мутантный продукт не визуализируется, что, по-видимому, обусловлено недостаточным разрешением используемого в данном случае вида электрофореза. Что касается гетеродуплексов, то можно отметить, что в образцах № 1–4 и 11–13 четко визуализируются по 2 полосы, соответствующие гетеродуплексам. Однако в случае образцов № 5–10, имеющих мутацию с.1092_1143del (52), две дополнительные полосы сливаются в одну, что, вероятно, обусловлено образованием в структуре гетеродуплексов крупных шпилек, возникающих в результате крупной делеции. Наличие таких крупных шпилек в структуре гетеродуплексов, вероятно, значительно снижает их подвижность в геле и приводит к сливанию двух полос на электрофореграмме в одну.

По результатам работы можно отметить, что образование гетеродуплексов при проведении предлагаемого метода позволило выявить мутации *CALR* во всех исследуемых 13 образцах ДНК с предварительно выявленными методами секвенирования мутациями.

По результатам анализа порога определения доли мутантного аллеля было показано, что в случае мутации

с.1154_1155insTTGTC полосы, соответствующие гетеродуплексам, четко визуализируются в образцах с уровнем аллельной нагрузки 6,25 % и выше, в случае же мутации с.1092_1143del полоса, соответствующая гетеродуплексам, четко визуализируется в образцах с уровнем аллельной нагрузки 3,13 % и выше.

Как уже было упомянуто, обнаруженные у пациентов № 2 и 3 мутации *CALR*, как и мутации у остальных пациентов, располагаются в области с частыми онкогенными мутациями, но не описаны в литературе и не представлены в базе COSMIC. Результаты анализа экзона 9 гена *CALR* методом секвенирования по Сэнгеру для пациентки № 2 приведены на рис. 4. В результате анализа секвенограммы найдены 2 сочетанные мутации: с.1128_1129insCTTTGCTT (p.K377Lfs*56) с.1131_1133delAGA (p.E378del). У пациента № 3 в гене *CALR* обнаружена комплексная мутация с.1100_1148del(49) insAGT(p.L367Qfs*48). Результаты секвенирования экзона 9 гена *CALR* пациента № 3 представлены на рис. 5.

В результате выявленных у пациентов № 2 и 3 мутаций происходит сдвиг рамки считывания, утрачивается сигнал KDEL, образуется измененный мутантный белок, в С-концевом домене которого, как и при других описанных в литературе мутациях *CALR*, происходит замена отрицательно заряженных аминокислот (глутаминовая и аспарагиновая кислоты) на положительно заряженные (в основном на аргинин) [6]. На основании вышесказанного можно предполагать, что обнаруженные у пациентов № 2 и 3 новые мутации *CALR* имеют такое же значение для онкогенности, как и другие известные мутации в данном гене.

У пациентки № 2, 60 лет, в гене *CALR* обнаружены 2 новые моноаллельные мутации (с.1128_1129insCTTTGCTT и с.1131_1133delAGA). На момент диагностирования заболевания в 2003 г. у больной в периферической крови наблюдались тромбоцитоз до $800 \times 10^9/\text{л}$, анемия (уровень гемоглобина до 63 г/л). В 2003 г. проводилось стационарное лечение, после обследования (стеральная пункция, трепанобиопсия) был диагностирован хронический мегакариоцитарный лейкоз. В марте 2011 г.

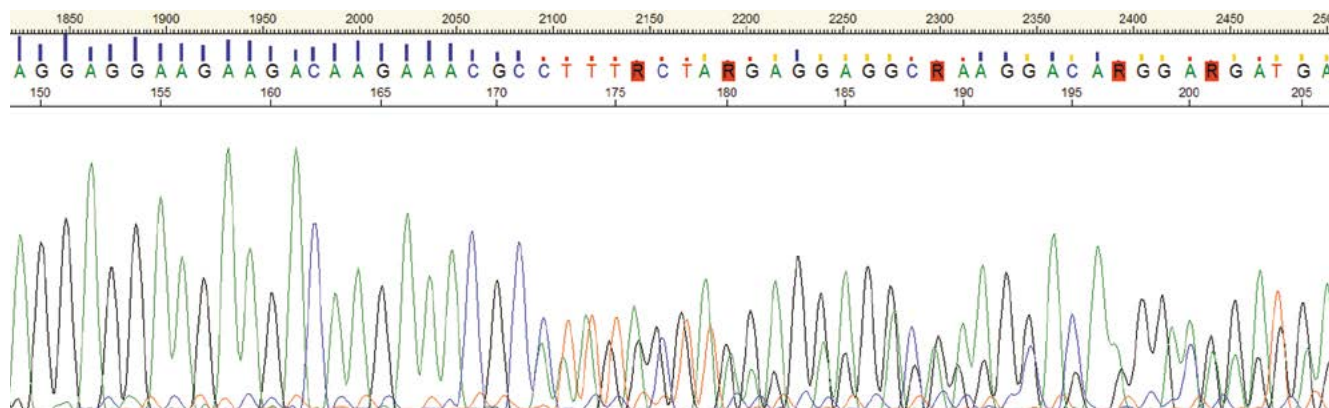


Рис. 4. Результаты секвенирования ДНК от пациентки № 2 с сочетанными мутациями с.1128_1129insCTTTGCTT и с.1131_1133delAGA в экзоне 9 гена *CALR*

Fig. 4. DNA sequencing chromatogram of № 2 patient with c.1128_1129insCTTTGCTT and c.1131_1133delAGA mutations in 9 exon of the *CALR* gene

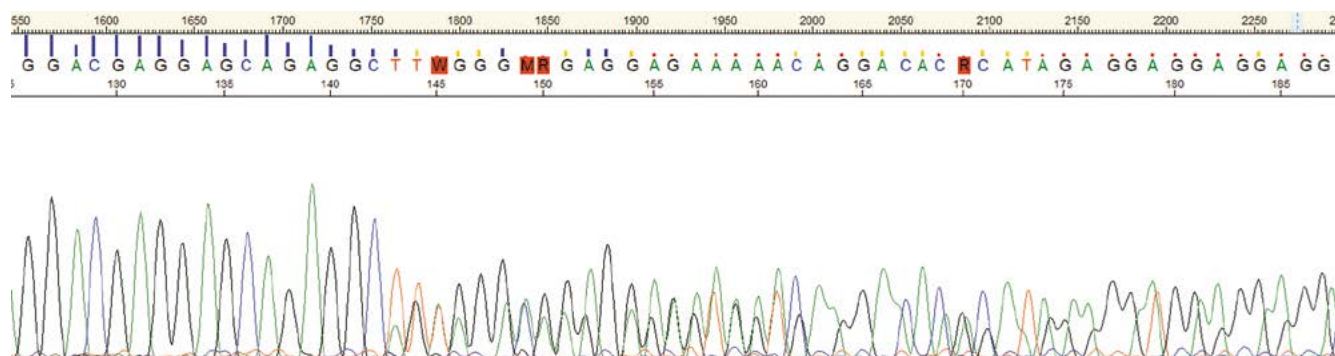


Рис. 5. Результаты секвенирования ДНК от пациента № 3 с комплексной мутацией с.1100_1148del(49)insAGT в экзоне 9 гена *CALR*
 Fig. 5. DNA sequencing chromatogram of № 3 patient with c.1100_1148del(49)insAGT complex mutation in 9 exon of the *CALR* gene

пациентка обратилась с жалобами на общую слабость и нарастающую тяжесть в левом подреберье. В феврале 2012 г. была госпитализирована в целях рестадирования заболевания и подбора терапии. В гемограмме: уровень гемоглобина 111 г/л, количество эритроцитов $3,7 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитов $5,6 \times 10^9$ /л, тромбоцитов 43×10^9 /л, цветовой показатель 0,9, скорость оседания эритроцитов 15 мм/ч. В миелограмме: бласты 0,2 %, пунктат скудноклеточный, содержит преимущественно зрелые гранулоциты и лимфоциты. Эритропоэз относительно сужен, мегакариоциты не обнаружены. На сегодняшний день пациентка имеет диагноз миелофиброз более 16 лет, состояние стабильное, имеет спленомегалию, тромботические осложнения отсутствуют. Нужно отметить, что кроме обнаруженных мутаций в гене *CALR* у данной пациентки выявлена наиболее распространенная прогностическая мутация в гене *ASXL1* с.1934_1935insG (p.G646fs*12). По данным литературы, наличие мутации в гене *CALR* для пациентов с миелофиброзом имеет благоприятный прогноз, и выживаемость таких пациентов не зависит от статуса мутации *ASXL1* [16]. Анализ мутаций в генах *JAK2* и *MPL* для данной пациентки показал отрицательные результаты.

Анамнез пациента № 3 неизвестен. Других ассоциированных с Ph-МПН мутаций в генах *JAK2* и *MPL*, а также в гене *ASXL1* у данного пациента не выявлено.

Интересно также отметить, что пациенту № 1, у которого выявлена редкая мутация в гене *CALR* (с.1154_1155insGTGTC), по результатам патоморфоло-

гического исследования и с учетом клинико-лабораторных данных поставлен диагноз истинной полицитемии, тогда как мутации в гене *CALR* выявляются почти исключительно при эссенциальной тромбоцитемии и миелофиброзе [11]. Имеются лишь отдельные публикации, в которых описаны подобные случаи при отсутствии мутации *CALR* у пациентов с диагнозом истинной полицитемии [11].

Заключение

В настоящем исследовании показана возможность использования гетеродуплексного анализа с последующим электрофорезом в ПААГ в качестве скринингового теста, предшествующего секвенированию при выявлении мутаций *CALR* у пациентов с Ph-МПН. Предлагаемый метод подходит для выявления любых вариантов мутаций (делеции/вставки или их комбинации) в гене *CALR*. Даже в случае небольших мутаций, когда не визуализируются фрагменты, соответствующие мутантным продуктам, заключение о наличии мутаций можно сделать по наличию гетеродуплексов. Порог определения в случае анализа мутации с.1154_1155insTTGTC составляет от 6,25 % присутствия мутантного аллеля в пробе, в случае анализа мутации с.1092_1143del – от 3,13 %.

Таким образом, включение данного подхода в качестве скринингового теста в алгоритм лабораторного тестирования позволяет повысить эффективность и доступность молекулярно-генетических технологий диагностики Ph-МПН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Биология миелопролиферативных новообразований. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2016;9(3):314–25. [Melikyan A.L., Subortseva I.N. Biology of myeloproliferative malignancies. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2016;9(3):314–25. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-314-325.
2. Baxter E.J., Scott L.M., Campbell P.J. et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase *JAK2* in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;365(9464):1054–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)71142-9.
3. Scott L.M., Tong W., Levine R.L. et al. *JAK2* exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med* 2007;356(5):459–68. DOI: 10.1056/NEJMoa065202.
4. Pikman Y., Lee B.H., Mercher T. et al. *MPLW515L* is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med* 2006;3(7):e270. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030270.
5. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes.

- Blood 2009;114(5):937–51. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.
6. Klampfl T., Gisslinger H., Harutyunyan A.S. et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013;369(25):2379–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1311347.
 7. Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J. et al. Somatic *CALR* mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated *JAK2*. *N Engl J Med* 2013;369(25):2391–405. DOI: 10.1056/NEJMoa1312542.
 8. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
 9. Lippert E., Mansier O., Migeon M. et al. Clinical and biological characterization of patients with low (0.1–2 %) *JAK2V617F* allele burden at diagnosis. *Haematologica* 2014;99(7):98–101. DOI: 10.3324/haematol.2014.107656.
 10. Nussenzweig R.H., Pham H.T., Perkins S.L. et al. Increased frequency of coexisting *JAK2* exon-12 or *MPL* exon-10 mutations in patients with low *JAK2V617F* allelic burden. *Leuk Lymphoma* 2015;57(6):1429–35. DOI: 10.3109/10428194.2015.1091932.
 11. Chauveau A., Nibourel O., Tondeur S. et al. Absence of *CALR* mutations in *JAK2*-negative polycythemia. *Haematologica* 2017;102(1):e15–6. DOI: 10.3324/haematol.2016.154799.
 12. Миронов К.О., Дунаева Е.А., Дрибноходова О.П. и др. Опыт использования систем генетического анализа на основе технологии пиросеквенирования. Справочник заведующего КДЛ 2016;(5):33–43. [Mironov K.O., Dunaeva E.A., Dribnokhodova O.P. et al. Experience of using genetic analysis systems based on pyrosequencing technology. *Spravochnik zaveduyushchego KDL = CDL Head Handbook* 2016;(5):33–43. (In Russ.)].
 13. Субботина Т.Н., Харсекина А.Е., Дунаева Е.А. и др. Использование гетеродуплексного анализа и пиросеквенирования в алгоритме диагностики истинной полицитемии, ассоциированной с соматическими мутациями в 12 экзоне гена *JAK2*. Лабораторная служба 2017;6(1):29–33.
 14. [Subbotina T.N., Kharsekina A.E., Dunaeva E.A. et al. Heteroduplex analysis and pyrosequencing in the diagnostic algorithm of polycythemia vera associated with *JAK2* exon 12 mutations. *Laboratornaya sluzhba = Laboratory Service* 2017;6(1):29–33. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/labs20176129-33.
 15. Rozovski U., Verstovsek S., Manshour T. et al. An accurate, simple prognostic model consisting of age, *JAK2*, *CALR*, and *MPL* mutation status for patients with primary myelofibrosis. *Haematologica* 2017;102(1):79–84. DOI: 10.3324/haematol.2016.149765.
 16. Sambrook J., Russell D. *Molecular cloning: a laboratory manual*. 3rd edn. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001.
 17. Tefferi A., Lasho T.L., Finke C.M. et al. *CALR* vs *JAK2* vs *MPL*-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia* 2014;28(7):1472–7. DOI: 10.1038/leu.2014.3.

Вклад авторов

Т.Н. Субботина: разработка дизайна исследования, научное редактирование, утверждение статьи;
 Д.В. Курочкин, И.Е. Маслюкова: получение данных, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание части текста рукописи;
 А.С. Хазиева, Е.В. Васильев, М.А. Михалёв: предоставление материалов для исследования, научное редактирование, утверждение статьи;
 Е.А. Дунаева, К.О. Миронов: получение данных, анализ полученных данных.

Authors' contributions

T.N. Subbotina: research design development, article editing, article approval;
 D.V. Kurochkin, I.E. Maslyukova: obtaining data, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, writing part of the text;
 A.S. Khazieva, E.V. Vasiliev, M.A. Mikhalev: providing research materials, article editing, article approval;
 E.A. Dunaeva, K.O. Mironov: obtaining data, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Н. Субботина / T.N. Subbotina: <https://orcid.org/0000-0001-7790-5033>
 Д.В. Курочкин / D.V. Kurochkin: <https://orcid.org/0000-0003-1063-7702>
 И.Е. Маслюкова / I.E. Maslyukova: <https://orcid.org/0000-0003-1323-2612>
 А.С. Хазиева / A.S. Khazieva: <https://orcid.org/0000-0001-7525-6981>
 Е.В. Васильев / E.V. Vasiliev: <https://orcid.org/0000-0003-3780-3758>
 М.А. Михалёв / M.A. Mikhalev: <https://orcid.org/0000-0003-3769-3405>
 Е.А. Дунаева / E.A. Dunaeva: <https://orcid.org/0000-0002-4477-8506>
 К.О. Миронов / K.O. Mironov: <https://orcid.org/0000-0001-8207-9215>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России». Протокол № 10 от 01.02.2017.
 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 Federal Siberian Research and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. Protocol No. 10 dated 01.02.2017.
 All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 26.02.2021. **Принята к публикации:** 20.04.2021.

Article submitted: 26.02.2021. **Accepted for publication:** 20.04.2021.

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-56-69



Микросателлитная нестабильность (MSI, EMAST) в патогенезе фолликулярной лимфомы

К.А. Сычевская, С.К. Кравченко, Н.В. Рисинская, А.Е. Мисюрина, Е.Е. Никулина, Ф.Э. Бабаева, А.Б. Судариков

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

Контакты: Ксения Андреевна Сычевская sychevskaya-ka@yandex.ru

Введение. Генетическая нестабильность, играющая важную роль в процессах опухолевой трансформации и прогрессии, ассоциирована с недостаточностью многокомпонентного комплекса репарации ДНК, в частности системы репарации неспаренных нуклеотидов (mismatch repair, MMR). Дефект MMR проявляется в аномалиях микросателлитных повторов ДНК, или микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI). На примере колоректального рака была доказана роль MSI в определении прогноза заболевания и выборе специфической терапии ингибиторами иммунных контрольных точек. Однако при опухолях лимфатической системы значение феномена не определено. Для фолликулярной лимфомы – заболевания, протекающего гетерогенно, – исследование генетической нестабильности может быть прогностически значимым.

Цель исследования – определение генетической нестабильности в дебюте фолликулярной лимфомы.

Материалы и методы. В целях определения роли MSI в прогнозе фолликулярной лимфомы проведен анализ 24 микросателлитных повторов и локусов амелогенина у 46 больных.

Результаты. В исследованной когорте аномалии микросателлитных повторов были представлены нестабильностью в 9 (19,6 %) случаях и потерей гетерозиготности – в 19 (41,3 %). С большей частотой встречались нарушения маркера SE33, расположенного в локусе q14 хромосомы 6. Выявлена достоверная ассоциация наличия MSI с перестройками генов *MYC* и *BCL2/BCL6* в группе double-hit фолликулярной лимфомы.

Заключение. Получены результаты, свидетельствующие о существовании феномена MSI при фолликулярной лимфоме и позволяющие предположить его участие в патогенезе данного заболевания.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, генетическая нестабильность, короткий tandemный повтор, микросателлитная нестабильность, экспансия тетра nukлеотидных повторов, потеря гетерозиготности

Для цитирования: Сычевская К.А., Кравченко С.К., Рисинская Н.В. и др. Микросателлитная нестабильность (MSI, EMAST) в патогенезе фолликулярной лимфомы. Онкогематология 2021;16(2):56–69. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-56-69.

Microsatellite instability (MSI, EMAST) in the pathogenesis of follicular lymphoma

K.A. Sychevskaya, S.K. Kravchenko, N.V. Risinskaya, A.E. Misyurina, E.E. Nikulina, F.E. Babaeva, A.B. Sudarikov

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

Contacts: Kseniya Andreevna Sychevskaya sychevskaya-ka@yandex.ru

Background. Genetic instability, an important phenomenon involved in oncogenic transformation and tumor progression, is associated with the insufficiency of the multicomponent DNA repair complex, in particular, the nucleotide mismatch repair (MMR) system. The MMR defect manifests itself as abnormalities in DNA microsatellite repeats, or microsatellite instability (MSI). In the studies of colorectal cancer, the role of MSI in prognostication of the disease, and defining the choice of specific therapy with immune checkpoint inhibitors has been proven. However, in lymphatic system tumors, the significance of this phenomenon is poorly understood. Determination of genetic instability in the onset of follicular lymphoma, a disease characterized by a heterogeneous course, may have prognostic value.

Objective: to determine the genetic instability at the onset of follicular lymphoma.

Materials and methods. Here we report an analysis of 24 microsatellite repeats and amelogenin loci in tumor cells of 46 follicular lymphoma patients.

Results. In the studied cohort, lesions in microsatellite repeats were presented by MSI in 9 cases (19.6 %) and the loss of heterozygosity (LOH) in 19 cases (41.3 %). Most frequent lesions were found for the SE33 marker located at the q14 locus

of chromosome 6. A significant association was shown between MSI and the double-hit follicular lymphoma group with rearrangements of the *MYC* and *BCL2/BCL6* genes.

Conclusion. Thus, our data indicate that the MSI phenomenon might be involved in the pathogenesis of the lymphatic tumors and particularly follicular lymphoma. However further studies on the expanded cohorts of patients are required to define the possible prognostic value of MSI in lymphatic tumors.

Key words: follicular lymphoma, genetic instability, short tandem repeat, microsatellite instability, elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats, loss of heterozygosity

For citation: Sychevskaya K.A., Kravchenko S.K., Risinskaya N.V. et al. Microsatellite instability (MSI, EMAST) in follicular lymphoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(2):56–69. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-56-69.

Введение

Фолликулярная лимфома (ФЛ) характеризуется прогрессивным накоплением генетических аномалий в опухолевой клетке, которые приводят к нарушению сигнальных каскадов, определяющих опухолевую трансформацию и развитие лекарственной резистентности. Нарушения сигнальных путей обусловлены накоплением мутационных событий, которое может рассматриваться как результат генетической нестабильности.

Генетический гомеостаз охватывает широкое разнообразие процессов, необходимых для поддержания структуры ДНК. Известно несколько вариантов генетической нестабильности, каждый из которых соответствует определенному уровню организации генетического материала. Сохранение первичной структуры ДНК реализуется за счет механизма системы репарации неспаренных нуклеотидов (mismatch repair, MMR).

Классическим примером и наиболее полным выражением дефицита MMR служат наследственные онкологические синдромы, в частности синдром Линча [1]. Опухоли при синдроме Линча характеризуются особым генетическим профилем множественных мутаций отдельных нуклеотидов и мутаций коротких tandemных повторов (short tandem repeats, STR), или микросателлитов, которые являются субстратом системы MMR [2, 3]. Исследование наиболее показательного и удобного для тестирования феномена микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI) используется в диагностике при ряде случаев наследственного рака. Более того, генетический профиль, патогномоничный для нарушения MMR, был также идентифицирован при вариантах спорадического рака кишечника [4], рака эндометрия [5], новообразований предстательной железы [6] и др. Таким образом, можно предполагать, что нарушение механизма репарации первичной структуры ДНК лежит в основе формирования по крайней мере некоторых солидных опухолей, что представляется наиболее значимым и определяет особенности их клинического течения.

Значение MSI в онкогематологии исследовано недостаточно. Несмотря на существование отдельных работ по острым лейкозам, миелодиспластическим синдромам, лимфопролиферативным заболеваниям (ЛПЗ), единая концепция не определена и подлежит

дальнейшему развитию. Экспериментальная и теоретическая разработка данной темы не только расширит фундаментальные представления об опухолевой трансформации, но и, вероятно, позволит выделить новые категории заболеваний и подходы к диагностике и терапии ЛПЗ.

Фолликулярная лимфома представляет собой гетерогенную группу заболеваний [7] с разнообразием морфологических форм и клинического течения. По данным С. Casulo и соавт., у 20 % больных ФЛ в течение 2 лет после начала терапии происходит раннее событие: рецидив или прогрессирование [8]. Половина из этих пациентов погибают в последующие 5 лет. Прогностические модели, FLIPI [9], FLIPI-2 [10], m7-FLIPI [11], POD-24 [8], недостаточно надежны, и актуальным остается выявление новых прогностических факторов на основе углубленного анализа патогенеза заболевания.

Цель исследования — изучение вклада генетической нестабильности в патогенез ФЛ на основе сопоставления частоты встречаемости аберраций микросателлитных повторов как маркеров дефекта системы репарации с клиническими данными.

Материалы и методы

В исследование были включены 46 пациентов с ФЛ, которые наблюдались в отделении интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов НМИЦ гематологии с 2016 по 2020 г.

Анализ профиля микросателлитных маркеров проводили в материале биоптата опухолевого лимфатического узла (замороженный материал, $n = 35$; парафиновые блоки, $n = 4$), печени ($n = 1$), желудка ($n = 3$) и аспирата костного мозга ($n = 3$) при поражении лимфомой, доказанном гистологически и определением В-клеточной клональности по перестройкам генов иммуноглобулинов. В качестве контрольного образца здоровой ткани использованы лейкоциты периферической крови ($n = 16$), аспират костного мозга (в дебюте без вовлечения или после санации, $n = 27$), биоптат желудка ($n = 1$), биоптат кишки ($n = 1$), биоптат кожи без специфического поражения ($n = 1$), что было доказано путем исключения В-клеточной клональности.

Выделение ДНК из замороженного материала и парафиновых блоков проводили описанным ранее

способом [12, 13]. Определение концентрации раствора ДНК выполняли на флуориметре Qubit 4,0 (Thermo Fisher Scientific, США).

В-клеточную клональность определяли по перестройкам генов тяжелых цепей *IGH* (VH–JH–FR1/FR2/FR3/DH–JH), легкой цепи к *IGK* (Vk–Jk/Vk–KDE/IntronRSS–KDE) с последующим фрагментным анализом продуктов полимеразной цепной реакции (ПЦР) в соответствии с протоколом BIOMED-2 [14]. Условия ПЦР соответствовали изложенным ранее [15].

Исследование MSI выполняли с использованием диагностических панелей COrDIS Plus и COrDIS MSI (Гордиз, Россия), в которые включены 19 тетрануклеотидных маркеров, локусы амелогенина X и Y и 5 мо- нонуклеотидных маркеров, перечисленные в табл. 1.

Состав реакционной смеси соответствовал рекоменда- циям производителя. В каждую реакцию было вне- сено не менее 10 нг ДНК. Условия ПЦР COrDIS Plus были следующими: 94 °C (3 мин); 4 цикла: 98 °C (30 с), 59 °C (120 с), 72 °C (90 с); 6 циклов: 94 °C (30 с), 59 °C (120 с), 72 °C (90 с); 18 циклов: 90 °C (30 с), 59 °C (120 с), 72 °C (75 с); 68 °C (10 мин). Условия ПЦР COrDIS MSI были следующими: 95 °C (2 мин); 28 цик- лов: 95 °C (10 с), 58 °C (30 с), 72 °C (30 с); 68 °C (10 мин). Амплификацию проводили на автоматическом термо- циклере DNAEngine (Bio-Rad, США). Последующий фрагментный анализ был выполнен на генетическом анализаторе Нанофор-05 (Синтол, Россия).

Для статистического анализа использовали про- граммы Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США)

Таблица 1. Характеристика локусов микросателлитных повторов

Table 1. Characterization of microsatellite repeats loci

Маркер Marker	Длина мономера Monomer length	Хромосомный локус Chromosomal locus	Ген Gene	Частота спонтанного мутагенеза, % Frequency of spontaneous mutagenesis, %
D1S1656	Тетра Tetra	1q42*	—	—
D2S441	Тетра Tetra	2p14*	—	—
D3S1358	Тетра Tetra	3p21.31*	—	0,12**
D5S818	Тетра Tetra	5q23.2*	—	0,11**
D7S820	Тетра Tetra	7q21.11*	—	0,1**
D8S1179	Тетра Tetra	8q24.13*	—	0,14**
D10S1248	Тетра Tetra	10q26.3*	—	—
D12S391	Тетра Tetra	12p13.2*	—	—
D13S317	Тетра Tetra	13q31.1*	—	0,14**
D16S539	Тетра Tetra	16q24.1*	—	0,11**
D18S51	Тетра Tetra	18q21.33*	—	0,22**
D21S11	Тетра Tetra	21q21.1*	—	0,19*
D22S1045	Тетра Tetra	22q12.3*	—	—
CSF1PO	Тетра Tetra	5q33.1*	c-fms proto-oncogene for CSF1R, интрон 6** c-fms proto-oncogene for CSF1R, intron 6**	0,16**

Окончание табл. 1

End of table 1

Маркер Marker	Длина мономера Monomer length	Хромосомный локус Chromosomal locus	Ген Gene	Частота спонтанного мутагенеза, % Frequency of spontaneous mutagenesis, %
FGA	Тетра Tetra	4q31.3**	FGA, интрон 3** FGA, intron 3**	0,28**
SE33	Тетра Tetra	6q14**	АСТВР8**	0,64**
TH01	Тетра Tetra	11p15.5**	ТН, интрон 1** TH, intron 1**	0,01**
TPOX	Тетра Tetra	2p25.3**	ТРО, интрон 10** TPO, intron 10**	0,01**
VWA	Тетра Tetra	12p13.31*	VWF, интрон 40** VWF, intron 40**	0,17**
Амелогенин X Amelogenin X	—	Xp22.1–22.3*	AMELX*	—
Амелогенин Y Amelogenin Y	—	Yp11.2*	AMELY*	—
BAT-25	Моно Mono	4q12*	cKIT [16]	—
BAT-26	Моно Mono	2p16.2*	hMSH2 [16]	—
NR-21	Моно Mono	14q11.2*	SLC7A8 [16]	—
NR-24	Моно Mono	2q11*	ZNF2 [16]	—
NR-27	Моно Mono	11q22.2*	BIRC3 [16]	—

*База данных <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>.**База данных https://strbase.nist.gov/str_fact.htm.**Примечание.** «—» — информация не найдена в доступных базах данных.*Database <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>.**Database https://strbase.nist.gov/str_fact.htm.**Note.** "—" — information was not found in the available databases.

и Statistica 13.0 (StatSoft, Россия). Сравнение выборок проводили с помощью χ^2 -критерия Пирсона и точного критерия Фишера. Анализ выживаемости был выполнен методом Каплана–Майера.

Результаты

Подробные результаты исследования профиля микросателлитных повторов у 46 пациентов представлены в табл. 2.

В целом нестабильность микросателлитных повторов была выявлена у 9 (19,6 %) больных, из них по 1 маркеру — у 7 пациентов, по 2 маркерам — у 2. Ни один случай не соответствовал определению нестабильности высокой степени (MSI-H) согласно критериям Bethesda (>40 % исследованных маркеров) [17].

Феномен потери гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH) оказался более частым генетическим со-

бытием и был идентифицирован у 19 (41,3 %) пациентов, из них по 1 маркеру — у 14, по 2 — у 2, по 3 — у 2 больных, и у 1 больного был обнаружен множественный аллельный дисбаланс по 5 маркерам.

На рисунке представлены иллюстративные примеры MSI и LOH.

Распределение частот aberrаций отдельных микросателлитных повторов отражено в табл. 3. Для MSI были характерны единичные события большинства локусов, за исключением маркера SE33. С учетом того что частоты встречаемости прочих локусов были приблизительно равными, мы посчитали возможным объединить их в одну группу для последующей статистической обработки. Различия частоты MSI между этой объединенной группой локусов и локусом SE33 не достигали, но стремились к статистической значимости.

Таблица 2. Результаты исследования локусов микросателлитных повторов
Table 2. A result of microsatellite repeats loci analysis

Пациент Patient	DIS1656	D2S441	D3S1358	D5S818	D7S820	D8S1179	D10S1248	D12S391	D13S317	D16S539	D18S51	D21S11	D22S1045	CSTFPO	FGA	SE33	TH01	TPOX	VWA	Амелогенин Х Amelogenin X	Амелогенин Y Amelogenin Y	BAT-25	BAT-26	NR-21	NR-24	NR-27
1		H	H	H						H			H						L		-					
2									H	M		H	H					H			-					
3	H		H	H			H					H		H							-					
4		H					H				H				H			H			-					
5		H		H							H										-					
6		H		H							H										-					
7		H									M		H				H				-					
8													H		H						-	M				
9	H			-						H			H	H				H			-					
10					H					H								L		H						
11	-			-			-	-	-	-	H		H	-			M		H		-					
12										L				L				H		-	-					
13				-			-			H			H	H				H		-						
14	H						H					H					L		H		-					
15													H	H					L		-					
16			H	H			H			H				H				H		-	-					
17		H								H							L			-	-					
18										H				H												
19				H					H																	
20		-					H														-					
21				-			-							H							-					
22	H				H		-		H			H		H												
23				H	H									H												
24		H			H		H										H				-					
25				-	H		H		H					-			M	H			-					
26		L					-		H					H				H			-					
27		H		L					H			H						H								

Окончание табл. 2
End of table 2

Пациент Patient	DIS1656	D2S441	D3S1358	D5S818	D7S820	D8S1179	D10S1248	D12S391	D13S317	D16S539	D18S51	D21S11	D22S1045	CSF1PO	FGA	SE33	TH01	TPOX	VWA	Амелогенин X Amelogenin X	Амелогенин Y Amelogenin Y	BAT-25	BAT-26	NR-21	NR-24	NR-27
28		—				M		M	H			H			H	H	H		—		—					
29	H			H		H									H	H		H	—							
30	L								H		H		H		H	M		H	M							
31	H						H				H					—	H	H	—							
32	H			—			L											H	H	H						
33		H											H								—					
34		H			H				H									H								
35	H					H								H			L	H	—		—					
36				H	L			H			—	H					L	H	H	H	L					
37	H			H				H		H		H					H		H	H	—	—				
38																		H			—	—				
39		L	L	H	H					H	H		H				L	L	L	—						
40						H				L			H					L	H	H						
41	M	H		H	H	H	H			H		L			H	M	M	H	—	—						
42				H	H	H			H	H					H			H	—							
43	H			H					H				H					L	H	H	—	—				
44			H					L	H		L						L									
45											H	H					L			L	—					
46			H	H						L	H							H	H	H						

Примечание. «—» — нет амплификации или генотип пациента XX (для локуса амелогенина Y); H (серые ячейки) — гомозиготность; M (красные ячейки) — микросателлитная нестабильность; L (зеленые ячейки) — потеря гетерозиготности; пустые ячейки — генетические аномалии не выявлены.
Note. «—» — no amplification or patient genotype XX (for amelogenin Y locus); H (gray cells) — microsatellite instability; L (green cells) — loss of heterozygosity; empty cells — no genetic abnormalities detected.

Таблица 3. Результаты анализа преимуществ вовлечения локусов микросателлитных повторов
Table 3. Results of the predominant involvement of microsatellite repeat loci analysis

Показатель Parameter	Маркер* Marker*									Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2
	D1S1656	D7S820	D8S1179	D12S391	D16S539	D21S11	SE33	VWA	BAT-25		
MSI–	44	44	44	44	44	45	43	26	45	336	43
MSI+	1	1	1	1	1	1	3	1	1	8	3
MSI**, %	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,17	6,5	3,7	2,17	<5	>5

*Только маркеры с соответствующими аномалиями.

**Процент генетических событий от количества случаев с успешной амплификацией.

Примечание. MSI – микросателлитная нестабильность.

Группа 1: D1S1656, D7S820, D8S1179, D12S391, D16S539, D21S11, VWA, BAT-25; группа 2: SE33.

Группа 1 vs группа 2: критерий Пирсона $df = 1$, $\chi^2 = 2,61$, $p = 0,1$; точный критерий Фишера $p = 0,13$.

*Only markers with corresponding anomalies.

**Percentage of genetic events from the number of cases with successful amplification.

Note. MSI – microsatellite instability.

Group 1: D1S1656, D7S820, D8S1179, D12S391, D16S539, D21S11, VWA, BAT-25; group 2: SE33.

Group 1 vs group 2: Pearson's test $df = 1$, $\chi^2 = 2.61$, $p = 0.1$; Fisher's exact test $p = 0.13$.

Феномен LOH был выявлен по 16 маркерам, которые перечислены в табл. 4. Аналогично анализу MSI мы разделили эти локусы на 3 группы согласно частотам аллельного дисбаланса, выбранным произвольно в целях последующего статистического анализа: <5, 5–10, >10 % соответственно. Результаты попарных сравнений 3 групп отражены в табл. 4. Наибольшие различия были выявлены для пары групп 1 и 3. Стоит отметить, что для локусов TPOX и VWA были характерны низкое качество амплификации и высокий процент гомозиготности, что обусловило меньшее число валидных результатов по сравнению с другими маркерами. Таким образом, при интерпретации результатов сравнения группы 3 с частотой LOH >10 % наиболее достоверны различия частоты LOH по локусу SE33.

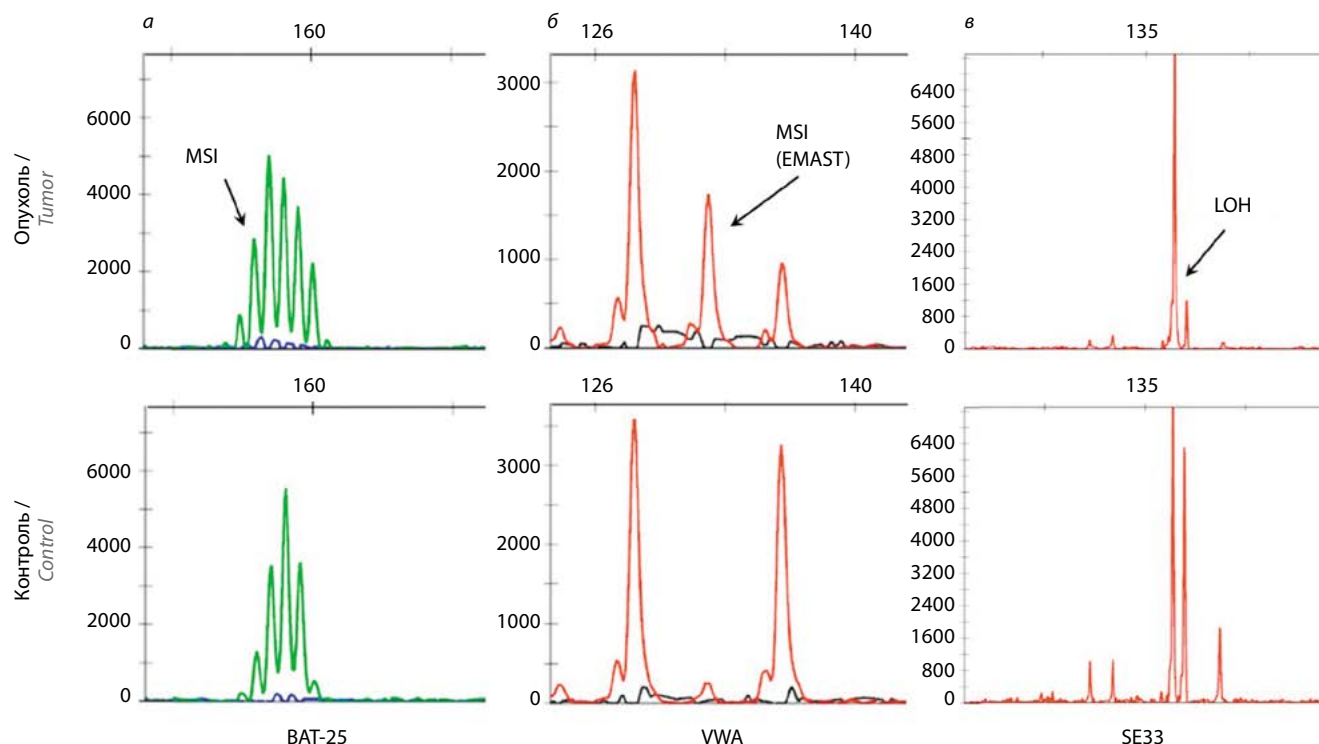
Неслучайное преобладание нестабильности некоторых маркеров может отражать особенности патогенеза ФЛ.

Группы пациентов с наличием и отсутствием MSI (MSI+ и MSI– соответственно) по любому из локусов, как и группы с наличием и отсутствием LOH (LOH+ и LOH– соответственно), не различались по следующим клинико-лабораторным характеристикам: возрасту, активности лактатдегидрогеназы, стадии по классификации Ann-Arbor, поражению костного мозга, группе риска согласно прогностическому индексу FLIPI,

морфологическому типу ФЛ, наличию моноклональной секретиции, результатам терапии 1-й линии, числу рецидивов при достижении полной ремиссии и числу случаев прогрессирования при ее отсутствии.

Была отмечена тенденция в сторону более высокого пролиферативного индекса Ki-67 у больных группы MSI+ (табл. 5), однако статистическая значимость на исследованной выборке не достигнута. Известно, что изменение микросателлитного повтора происходит в процессе репликации, следовательно, ассоциировано с фазой клеточного цикла. Можно допустить, что высокая митотическая активность опухоли предрасполагает к накоплению подобных генетических событий. Эта гипотеза уже рассматривалась ранее и получила косвенное подтверждение при сравнении частоты MSI и пролиферативной активности эпителия толстой кишки в норме и при различных патологических состояниях [18]. Стоит заметить, что взаимосвязи LOH и уровня экспрессии Ki-67 не выявлено, что указывает на иной механизм возникновения аллельного дисбаланса.

Также необходимо указать на тенденцию к взаимоисключающему характеру 2 вариантов генетических событий (см. табл. 5). Даже с учетом отсутствия статистической значимости следует признать, что MSI и LOH возникают как минимум независимо друг от дру-



Электрофореграммы случаев микросателлитной нестабильности (MSI) (а, б) и потери гетерозиготности (LOH) (в). По оси X указана длина продукта полимеразной цепной реакции, пар нуклеотидов; по оси Y – интенсивность флуоресценции продукта полимеразной цепной реакции. EMAST – экспансия тетрануклеотидных повторов
Electropherograms of microsatellite instability (MSI) (a, б) and loss of heterozygosity (LOH) (в). The X-axis indicates the length of the polymerase chain reaction product, nucleotide pairs; Y-axis – fluorescence intensity of the polymerase chain reaction product. EMAST – elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats

га и механизмы генетической нестабильности различаются в 2 случаях.

Наиболее ярким различием между группами MSI+ и MSI– была ассоциация нестабильности с типом ФЛ double-hit (DH), определяемым по наличию транслокаций гена *MYC* и генов *BCL2/BCL6*, подтвержденная в тесте Спирмена ($r_s = 0,55$; $p < 0,001$). Лимфомы с цитогенетическими aberrациями, соответствующими определению DH (как ФЛ, так и высокой степени злокачественности согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2017 г. [7]), отличаются агрессивным течением и крайне неблагоприятным прогнозом [19]. Тем не менее в нашей когорте DH ФЛ полной ремиссии достигли 4 пациента, у 2 из них сохраняется ответ на протяжении более 3 лет наблюдения. У всех пациентов в полной ремиссии ФЛ был выявлен феномен MSI, среди них в 3 случаях по локусу SE33. Этот результат представляется нам крайне важным, поскольку может отражать закономерности DH ФЛ с наличием MSI, которые определяют благоприятный прогноз и нивелируют отрицательное влияние цитогенетических аномалий на течение заболевания.

С учетом тесной связи феномена нестабильности микросателлитных повторов с наследственными онкологическими синдромами мы провели анализ индивидуального онкологического анамнеза и семейного

анамнеза у больных с генетическими событиями MSI и LOH и без них. Согласно полученным результатам вероятность онкологических заболеваний у родственников была одинакова в сравниваемых группах. В группе MSI+ частота второго опухолевого процесса у самого пациента была значимо выше (см. табл. 5). Ассоциация MSI и сопутствующего новообразования подтверждена в тесте Спирмена ($r_s = 0,35$; $p < 0,015$), при этом ассоциация усиливалась при изолированном анализе только злокачественных опухолей ($r_s = 0,55$; $p < 0,001$). На момент диагностики лимфомы у больных группы MSI+ сохранялась ремиссия заболевания после проведенного хирургического лечения, химиолучевая терапия была выполнена только в 1 случае. Таким образом, наличие MSI нельзя объяснить предшествующим цитотоксическим воздействием и вторичным повреждением ДНК.

В целях определения прогностической значимости наличия MSI и LOH нами был проведен анализ общей, безрецидивной, беспрогрессивной и бессобытийной выживаемости. Ассоциации феномена генетической нестабильности MSI и LOH с перечисленными показателями не обнаружено.

Обсуждение

В период с 1995 по 2005 г. работы по определению значения MSI в онкогематологии были довольно

Таблица 4. Результаты анализа преимуществ вовлечения локусов микросателлитных повторов
Table 4. Results of the predominant involvement of microsatellite repeat loci analysis

Показатель Parameter	Маркер* Marker*																Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3
	D1S1656	D2S441	D3S1358	D5S818	D7S820	D10S1248	D12S391	D16S539	D18S51	D21S11	CSF1PO	SE33	TH01	TPOX	VWA	Амелогенин Y Amelogenin Y			
LOH—	34	32	40	24	33	30	42	31	36	33	31	37	33	23	14	19	267	151	74
LOH+	1	2	1	1	1	1	1	3	3	1	1	6	2	3	3	1	8	11	12
LOH**, %	2,9	5,88	2,4	4,0	2,9	3,2	2,3	8,8	7,8	2,9	3,1	13,9	5,7	11,5	17,6	5,0	<5	5—10	>10

* Только маркеры с соответствующими аномалиями.

** Процент генетических событий от количества случаев с успешной амплификацией.

Примечание. LOH — потеря гетерозиготности.

Группа 1: D1S1656, D3S1358, D5S818, D7S820, D10S1248, D12S391, D21S11, CSF1PO; группа 2: D2S441, D16S539, D18S51, TH01, амелогенин Y; группа 3: SE33, TPOX, VWA.

Группа 1 vs группа 2: критерий Пирсона $df=1$, $\chi^2=3,69$, $p=0,054$; точный критерий Фишера $p=0,048$.

Группа 1 vs группа 3: критерий Пирсона $df=1$, $\chi^2=15,27$, $p=0,0001$; точный критерий Фишера $p=0,0004$.

Группа 2 vs группа 3: критерий Пирсона $df=1$, $\chi^2=3,43$, $p=0,064$; точный критерий Фишера $p=0,055$.

*Only markers with corresponding anomalies.

** Percentage of genetic events from the number of cases with successful amplification.

Note. LOH — loss of heterozygosity.

Group 1: D1S1656, D3S1358, D5S818, D7S820, D10S1248, D12S391, D21S11, CSF1PO; group 2: D2S441, D16S539, D18S51, TH01, amelogenin Y; group 3: SE33, TPOX, VWA.

Group 1 vs group 2: Pearson's test $df=1$, $\chi^2=3,69$, $p=0,054$; Fisher's exact test $p=0,048$.

Group 1 vs group 3: Pearson's test $df=1$, $\chi^2=15,27$, $p=0,0001$; Fisher's exact test $p=0,0004$.

Group 2 vs group 3: Pearson's test $df=1$, $\chi^2=3,43$, $p=0,064$; Fisher's exact test $p=0,055$.

Таблица 5. Результаты сравнения групп MSI+/MSI– и LOH+/LOH– по клинико-лабораторным характеристикам

Table 5. Comparison results of groups MSI+/MSI– and LOH+/LOH– by clinical and laboratory characteristics

Характеристика Characteristic	MSI+, n (%)	MSI–, n (%)	df; χ^2 ; p	LOH+, n (%)	LOH–, n (%)	df; χ^2 ; p
Ki-67, %: <40 40–60 >60	2 (25,0) 1 (12,5) 5 (62,5)	14 (41,2) 8 (23,5) 12 (35,3)	2; 1,99; 0,37	8 (44,4) 3 (16,7) 7 (38,9)	8 (33,3) 6 (25,0) 10 (41,7)	2; 0,68; 0,7
Double-hit: да yes нет no	5 (55,6) 4 (44,4)	2 (5,4) 35 (94,6)	1; 14,1; 0,0002	3 (15,7) 16 (84,3)	4 (14,8) 23 (85,2)	1; 0,008; 0,92
Другой тип генетических нарушений (LOH или MSI): Another type of genetic anomalies (LOH or MSI): есть yes нет no	2 (22,2) 7 (77,8)	17 (45,9) 20 (54,1)	1; 1,68; 0,2	2 (10,5) 17 (89,5)	7 (25,9) 20 (74,1)	1; 1,68; 0,2
Опухоль в анамнезе: History of tumor: есть yes нет no	3 (33,3) 6 (66,7)	2 (5,4) 35 (94,6)	1; 5,8; 0,016	3 (15,8) 16 (84,2)	2 (7,4) 25 (92,6)	1; 0,8; 0,37
Злокачественная опухоль в анамнезе: History of malignant tumor: есть yes нет no	2 (22,2) 7 (77,8)	0 37 (100)	1; 8,6; 0,0034	1 (5,3) 18 (94,7)	1 (3,7) 26 (96,3)	1; 0,065; 0,8

Примечание. Представлены данные сравнения при достижении статистической значимости или приближении к ней.

MSI – микросателлитная нестабильность; LOH – потеря гетерозиготности.

Note. Comparison data are presented when reaching statistical significance or approaching it. MSI – microsatellite instability; LOH – loss of heterozygosity.

многочисленны, что можно объяснить актуальностью нового направления в области солидной онкологии, в котором в тот момент были достигнуты значительные успехи [20–24]. Проведенные исследования позволили приблизительно оценить распространенность феномена аббераций tandemных повторов при ЛПЗ, однако значимых клинических ассоциаций не обнаружено.

Фолликулярная лимфома в качестве самостоятельной категории больных была выделена только в 5 ис-

следованиях, которые нам удалось найти [25–29]. Согласно их результатам, частота MSI варьирует в широких пределах – от 5 до 100 % в зависимости от принятого определения нестабильности, выбранной панели маркеров и характеристик группы пациентов и в среднем составляет 18,7 %. В подавляющем большинстве случаев нестабильность затрагивает только 1 маркер, значительно реже (6,25 %) – более 2. Число случаев, соответствующих определению MSI-H, невелико (2,3 %), однако сам факт

их существования свидетельствует о том, что MSI-H ассоциирована с отдельными опухолями. Частота LOH в среднем составляет 23,3 %. Связь феномена MSI с морфологическим типом ФЛ не ясна, однако из исследования М. Nagy и соавт. следует, что генетические события более характерны для прогрессирующего течения лимфомы [27]. К сожалению, авторами перечисленных публикаций также не были проведены клинико-лабораторные сопоставления и анализ выживаемости у пациентов с ФЛ в зависимости от статуса MSI и LOH [25–29].

В силу различий методологии каждого исследования сравнение представленных данных друг с другом и с полученными в нашей работе результатами затруднительно. В наибольшей степени корректной интерпретации препятствуют произвольный выбор авторами ранее выполненных работ панели анализируемых микросателлитных локусов. В отличие от синдрома Линча, единая диагностическая панель MSI для ЛПЗ не разработана. Кроме этого, известно, что для некоторых нозологических форм ЛПЗ существуют повторяющиеся от случая к случаю хромосомные аномалии. Подобная зависимость может быть характерна и для феномена MSI и LOH.

В нашем исследовании первичный выбор микросателлитных локусов был обусловлен техническими возможностями лаборатории, однако панель из 19 тетрануклеотидных и 5 мононуклеотидных маркеров оказалась крайне удачной.

Ранее было показано, что в отношении опухолей, ассоциированных с дефицитом MMR, большей чувствительностью и специфичностью обладает исследование микросателлитов с длиной мономера, равной 1 нуклеотиду, что объясняется особенностями дефекта системы MMR [30]. Функция MMR осуществляется посредством комплексов MutSα, MutSβ и MutLα, каждый из которых является гетеродимером белков MSH2/MSH6, MSH2/MSH3 и MLH1/PMS2 соответственно [31, 32]. Комплексы MutS и MutSα играют важную роль в «узнавании» дефекта ДНК и обладают избирательностью в отношении его длины, а именно MutSα связывается с единичными неспаренными нуклеотидами и в меньшей степени — с динуклеотидными петлями ДНК, а MutSβ фиксирует участки некомплементарности не короче 2 оснований. Дефект MMR при наследственных солидных опухолях определен, как правило, мутациями или эпигенетической инактивацией генов *MSH2*, *MSH6* и *MLH1*, что предопределяет сдвиг профиля нестабильности в сторону мононуклеотидных повторов и затрагивает одновременно несколько локусов в рамках MSI-H [33–35]. Именно этот вариант генетических нарушений ассоциирован с благоприятным течением колоректального рака [36] и эффективностью применения ингибиторов иммунных контрольных точек [37].

Случаи нестабильности микросателлитов с большей длиной мономера, в частности тетрануклеотидных повторов, предполагают дефицит функции MutSβ.

Нестабильность указанных локусов рассматривается в качестве самостоятельного феномена, названного EМАST (elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats, экспансия тетрануклеотидных повторов) [38]. Возникновение EМАST связывают с дефектом белка MSH3 [39], и у пациентов с раком толстой кишки этот частный вариант MSI характеризует отдельную группу с агрессивным течением заболевания и неблагоприятным прогнозом [40].

Таким образом, явления MSI-H и EМАST обладают патогенетической и клинической уникальностью, и выбранные нами панели микросателлитных повторов позволили исследовать каждый из 2 феноменов.

Из 9 случаев нестабильности в представленной нами когорте больных 8 могут быть отнесены к EМАST. Аномалия мононуклеотидного маркера у 9-го пациента не соответствует определению MSI-H. Наши результаты в целом соответствуют данным, представленным в рассмотренных ранее публикациях.

Таким образом, между значением нестабильности микросателлитных повторов в патогенезе ЛПЗ, в частности ФЛ, и феноменологией синдрома Линча и подобных спорадических новообразований нельзя проводить параллель ни с точки зрения лабораторной диагностики, ни с позиций обобщения клинической картины и терапевтических подходов. Конкретно в нашей работе несоответствие значения EМАST при ФЛ и раке проявилось в ассоциации наличия нестабильности с достижением ремиссии в группе пациентов ДН ФЛ, которая в целом обладает весьма неблагоприятным прогнозом. Также стоит обратить внимание на выявленные преимущества вовлечения некоторых локусов в MSI и LOH. В большей степени это относится к маркеру SE33 с хромосомной локализацией 6q14 в области последовательности *ACTBP8* (β-actin related pseudogene 8), которая находится на удалении 30 кб от ближайшего кодирующего участка ДНК и является псевдогеном, не экспрессирующим белковый продукт [41].

Известно, что отрицательным прогностическим значением при ФЛ обладают несколько хромосомных aberrаций, вовлекающих участки 1p21–22, 6q23–26, 17p [42]. В исследовании К. Offit и соавт. были определены 3 области минимальной цитогенетической делеции (6q21, 6q23 и 6q25–27) и описана связь конкретных хромосомных локусов с морфологическими особенностями неходжкинских лимфом [43]. В указанных регионах хромосомы 6 находятся гены-супрессоры опухолей, роль которых в развитии неходжкинских лимфом и ФЛ считается доказанной: *TNFAIP3*, *EPHA7* и *PRDM1* [44–46].

Маркер SE33 располагается в локусе 6q14 и фактически не имеет отношения к перечисленным маркерам опухоли. Однако, если принимать во внимание, что как хромосомные аномалии и мутации генов, так и MSI могут быть отражением единого процесса перестройки хроматина на большом протяжении ДНК и его транскрипционной активности, мы считаем необходимым

дальнейшее изучение роли хромосомы 6 в патогенезе ФЛ, в частности при исследовании MSI и LOH.

Заключение

У 46 пациентов с ФЛ было проведено исследование аномалий микросателлитных повторов. В целом феномен MSI был выявлен у 9 (19,6 %) больных. Ни один случай не соответствовал определению MSI-H. Аллельный дисбаланс оказался более частым генетическим событием и был идентифицирован у 19 (41,3 %) пациентов. С большей частотой встречались нарушения, как MSI, так и LOH, маркера SE33, расположенного в локусе q14 хромосомы 6, что может указывать на вовлечение данного региона в патогенез ФЛ.

В проведенных клинико-лабораторных сопоставлениях не обнаружено связи генетических событий с клиническими характеристиками пациентов, морфологическим типом ФЛ, результатами терапии и выживаемостью. Однако выявлена достоверная ассоциация MSI и DH ФЛ с перестройками генов *MYC* и *BCL2/BCL6*. Стоит отметить, что, несмотря на крайне неблагоприятный прогноз больных в общей группе ФЛ с генотипом DH, в нашей когорте 4 из 5 больных с DH/MSI+ достигли полной ремиссии, что является указанием на возможное прогностическое значение феномена MSI при конкретных вариантах ФЛ.

Кроме этого, в группах MSI+ и MSI– были выявлены различия в частоте сопутствующих новообразований. Однако ассоциация MSI и второй злокачественной опухоли не может служить доказательством наследственной предрасположенности, подобной синдрому Линча, поскольку у пациентов с сочетанным онкологическим процессом не отмечен соответствующий анамнез, а генетические исследования биоптатов рака не были проведены в силу отсутствия технической возможности.

Полученные результаты, а именно профиль генетической нестабильности, характер распределения аномалий локусов, невысокая частота встречаемости феномена, отсутствие яркой связи с клиническим течением и анамнезом не позволяют проводить параллель между MSI+ ФЛ и ЛПЗ в целом и MSI+ солидными опухолями. В частности, назначение терапии ингибиторами иммунных контрольных точек пациентам с ФЛ на основании детекции MSI не следует считать обоснованным до проведения детальных исследований, которые бы показали тождественность генеза противоопухолевого эффекта, определяющего успех лечения больных с синдромом Линча и подобными спорадическими новообразованиями, при раке и лимфоме.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Boland C.R., Troncale F.J. Familial colonic cancer without antecedent polyposis. *Ann Intern Med* 1984;100(5):700–1. DOI: 10.7326/0003-4819-100-5-700.
2. Ionov Y., Peinado M.A., Malkhosyan S. et al. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993;363(6429):558–61. DOI: 10.1038/363558a0.
3. Thibodeau S.N., Bren G., Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993;260(5109):816–9. DOI: 10.1126/science.8484122.
4. Boland C.R., Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138(6):2073–87.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.064.
5. Hause R.J., Pritchard C.C., Shendure J., Salipante S.J. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med* 2016;22(11):1342–50. DOI: 10.1038/nm.4191.
6. Fujimoto A., Fujita M., Hasegawa T. et al. Comprehensive analysis of indels in whole-genome microsatellite regions and microsatellite instability across 21 cancer type. *Genome Res* 020;30(3): 334–46. DOI: 10.1101/gr.255026.119.
7. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th edn. Lyon, France: IARC, 2017.
8. Casulo C., Byrtek M., Dawson K.L. et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2015;33(23):2516–22. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7534.
9. Solal-Célgny P., Roy P., Colombat P. et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104(5):1258–65. DOI: 10.1182/blood-2003-12-4434.
10. Federico M., Bellei M., Marcheselli L. et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4555–62. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.3991.
11. Pastore A., Jurinovic V., Kridel R. et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1111–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00169-2.
12. Сидорова Ю.В., Сорокина Т.В., Бидерман Б.В. и др. Определение минимальной остаточной болезни у больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом методом пациентспецифичной ПЦР. Клиническая лабораторная диагностика 2011;12:22–4. [Sidorova Yu.V., Sorokina T.V., Biderman B.V. et al. Determination of minimal residual disease in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia by patient-specific PCR. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics* 2011;12:22–4. (In Russ.).]
13. Sidorova J.V., Biderman B.V., Nikulina E.E., Sudarikov A.B. A simple and efficient method for DNA extraction from skin and paraffin-embedded tissues applicable to T-cell clonality assays. *Exp Dermatol* 2012; 21(1):57–60. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01375.x.
14. van Dongen J.J., Langerak A.W., Brüggemann M. et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98–3936. *Leukemia* 2003;17(12):2257–317. DOI: 10.1038/sj.leu.2403202.

15. Смирнова С.Ю., Сидорова Ю.В., Рыжикова Н.В. и др. Эволюция опухолевых клонов при остром лимфобластном лейкозе взрослых. *Acta Naturae* 2016;8:108–17. [Smirnova S.Yu., Sidorova Yu.V., Ryzhikova N.V. et al. Evolution of tumor clones in adult acute lymphoblastic leukemia. *Acta Naturae* 2016;8:108–17. (In Russ.)].
16. Buhard O., Suraweera N., Lectard A. et al. Quasimonomorphic mononucleotide repeats for high-level microsatellite instability analysis. *Dis Markers* 2004;20(4–5):251–7. DOI: 10.1155/2004/159347.
17. Boland C.R., Thibodeau S.N., Hamilton S.R. et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58(22):5248–57.
18. Jin S.Y., Noffsinger A.E., Bejarano P. et al. Microsatellite instability is absent in liver and biliary mucosa of patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 1999;44(3):595–601. DOI: 10.1023/a:1026621827208.
19. Мисюрина А.Е., Кравченко С.К., Ковригина А.М. и др. Роль транслокаций с участием локусов генов c-MYC/8q24, BCL2/18q21 и/или BCL6/3q27 у больных фолликулярной лимфомой. Ретроспективный анализ данных одноцентрового исследования. *Терапевтический архив* 2019;91(7):52–62. [Misyurina A.E., Kravchenko S.K., Kovrigina A.M. et al. The role of translocations involving c-MYC/8q24, BCL2/18q21 and/or BCL6/3q27 genes in patients with follicular lymphoma. Retrospective analysis of single-center data. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2019;91(7):52–62. (In Russ.)].
20. Robledo M., Martinez B., Arranz E. et al. Genetic instability of microsatellites in hematological neoplasms. *Leukemia* 1995;9(6):960–4.
21. Bedi G.C., Westra W.H., Farzadegan H. et al. Microsatellite instability in primary neoplasms from HIV+ patients. *Nat Med* 1995;1(1):65–8. DOI: 10.1038/nm0195-65.
22. Borie C., Raphael M., Buhard O. et al. Non Hodgkin lymphomas showing microsatellite instability (MSI-H NHL) are characterized by both specific biological and clinical features. *Blood* 2006;108:4754.
23. Indraccolo S., Minuzzo S., Nicoletti L. et al. Mutator phenotype in human hematopoietic neoplasms and its association with deletions disabling DNA repair genes and bcl-2 rearrangements. *Blood* 1999;94(7):2424–32.
24. Herranz M., Urioste M., Santos J. et al. Analysis of the INK4a/ARF locus in non-Hodgkin's lymphomas using two new internal microsatellite markers. *Leukemia* 1999;13(5):808–10. DOI: 10.1038/sj.leu.2401409.
25. Randerson J., Cawkwell L., Jack A. et al. Microsatellite instability in follicle centre cell lymphoma. *Br J Haematol* 1996;93(1):160–2. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.456994.x.
26. Gamberi B., Gaidano G., Parsa N. et al. Microsatellite instability is rare in B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1997;89(3):975–9.
27. Nagy M., Balázs M., Ádám Z. et al. Genetic instability is associated with histological transformation of follicle center lymphoma. *Leukemia* 2000;14(12):2142–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2401978.
28. Takakuwa T., Hongyo T., Syaifudin M. et al. Microsatellite instability and k-ras, p53 mutations in thyroid lymphoma. *Jpn J Cancer Res* 2000;91(3):280–6. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2000.tb00942.x.
29. Miyashita K., Fujii K., Yamada Y. et al. Frequent microsatellite instability in non-Hodgkin lymphomas irresponsive to chemotherapy. *Leuk Res* 2008;32(8):1183–95. DOI: 10.1016/j.leukres.2007.11.024.
30. Umar A., Boland C.R., Terdiman J.P. et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(4):261–8. DOI: 10.1093/jnci/djh034.
31. Reyes G.X., Schmidt T.T., Kolodner R.D., Hombauer H. New insights into the mechanism of DNA mismatch repair. *Chromosoma* 2015;124(4):443–62. DOI: 10.1007/s00412-015-0514-0.
32. Liu D., Keijzers G., Rasmussen L.J. DNA mismatch repair and its many roles in eukaryotic cells. *Mutat Res* 2017;773:174–87. DOI: 10.1016/j.mrrev.2017.07.001.
33. Fishel R., Kolodner R.D. Identification of mismatch repair genes and their role in the development of cancer. *Curr Opin Genet Dev* 1995;5(3):382–95. DOI: 10.1016/0959-437x(95)80055-7.
34. Miyaki M., Konishi M., Tanaka K. et al. Germine mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet* 1997;17(3):271–2. DOI: 10.1038/ng1197-271.
35. Kane M.F., Loda M., Gaida G.M. et al. Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. *Cancer Res* 1997;57(5):808–11.
36. Gryfe R., Kim H., Hsieh E.T. et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;342(2):69–77. DOI: 10.1056/NEJM200001133420201.
37. Oliveira A.F., Bretes L., Furtado I. Review of PD-1/PD-L1 inhibitors in metastatic dMMR/MSI-H colorectal cancer. *Front Oncol* 2019;9:396. DOI: 10.3389/fonc.2019.00396.
38. Wang Y., Vnencak-Jones C.L., Cates J.M., Shi C. Deciphering elevated microsatellite alterations at selected tetra/pentanucleotide repeats, microsatellite instability, and loss of heterozygosity in colorectal cancers. *J Mol Diagn* 2018;20(3):366–72. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2018.02.001.
39. Haugen A.C., Goel A., Yamada K. et al. Genetic instability caused by loss of MutS homologue 3 in human colorectal cancer. *Cancer Res* 2008;68(20):8465–72. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0002.
40. Torshizi Esfahani A., Seyedna S.Y., Nazemalhosseini Mojarad E. et al. MSI-L/EMAST is a predictive biomarker for metastasis in colorectal cancer patients. *J Cell Physiol* 2019;234(8):13128–36. DOI: 10.1002/jcp.27983.
41. Bhinder M.A., Zahoor M.Y., Sadia H. et al. SE33 locus as a reliable genetic marker for forensic DNA analysis systems. *Turk J Med Sci* 2018;48(3):611–4. DOI: 10.3906/sag-1801-21.
42. Tilly H., Rossi A., Stamatoullas A. et al. Prognostic value of chromosomal abnormalities in follicular lymphoma. *Blood* 1994;84(4):1043–9.
43. Offit K., Parsa N.Z., Gaidano G. et al. 6q deletions define distinct clinicopathologic subsets of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1993;82(7):2157–62.
44. Compagno M., Lim W.K., Grunn A. et al. Mutations of multiple genes cause deregulation of NF-kappaB in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature* 2009;459(7247):717–21. DOI: 10.1038/nature07968.
45. Oricchio E., Nanjangud G., Wolfe A.L. et al. The Eph-receptor A7 is a soluble tumor suppressor for follicular lymphoma. *Cell* 2011;147(3):554–64. DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.035.
46. Boi M., Zucca E., Inghirami G., Bertoni F. PRDM1/BLIMP1: a tumor suppressor gene in B and T cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2015;56(5):1223–8. DOI: 10.3109/10428194.2014.953155.

Вклад авторов

К.А. Сычевская: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста статьи;
С.К. Кравченко: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста;
Н.В. Рисинская, А.Е. Мисюрина, Е.Е. Никулина, Ф.Э. Бабаева: сбор и обработка материала;
А.Б. Судариков: редактирование текста.

Authors' contributions

K.A. Sychevskaya: concept and design development, data collection and analysis, statistical analysis, article writing;
S.K. Kravchenko: concept and design development, article editing;
N.V. Risinskaya, A.E. Misyurina, E.E. Nikulina, F.E. Babaeva: data collection and analysis;
A.B. Sudarikov: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.А. Сычевская / K.A. Sychevskaya: <https://orcid.org/0000-0001-8053-9724>
С.К. Кравченко / S.K. Kravchenko: <https://orcid.org/0000-0001-9086-8521>
Н.В. Рисинская / N.V. Risinskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2957-1619>
А.Е. Мисюрина / A.E. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0002-9535-6688>
Е.Е. Никулина / E.E. Nikulina: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>
Ф.Э. Бабаева / F.E. Babaeva: <https://orcid.org/0000-0002-5404-9024>
А.Б. Судариков / A.B. Sudarikov: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

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.

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

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-70-80



Вакцинация против SARS-COV-2 в онкологической практике

А.А. Поляков¹, В.В. Лунин¹, Ф.М. Аббайсбейли^{2,3}, О.Л. Тимофеева^{2,3}, В.Б. Ларионова⁴, П.А. Зейналова^{2,3}, А.А. Феденко¹

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Александр Александрович Феденко fedenko@eesg.ru

Цель исследования – провести детальный систематический обзор данных мировой литературы, включающий все аспекты, которые отражают рекомендации по вакцинации против SARS-COV-2 онкологических пациентов.

Материалы и методы. Поиск источников информации выполняли в системах PubMed, MedLine, Scopus, Web of Science, РИНЦ. В работу включали данные из источников литературы и информации, которые были опубликованы до февраля 2021 г.

Результаты. Проанализированы данные ретроспективных и проспективных клинических исследований. В настоящей работе отражены соображения и рекомендации по вакцинации онкологических больных российскими и зарубежными специалистами в условиях развившейся пандемии COVID-19. В обзоре представлены современные рекомендации по вакцинации против SARS-COV-2 больных с солидными опухолями, онкогематологических больных, реципиентов гемопоэтических стволовых клеток и клеточной терапии.

Заключение. На сегодняшний день выделены группы повышенного риска инфицирования новым коронавирусом. К таким группам относятся пациенты с онкологическими заболеваниями. Наличие опухолевого процесса не допускает задержки в проведении терапии, требует тщательного контроля и наблюдения. В связи с этим, несмотря на пандемию, лечение онкологических пациентов необходимо продолжать вне зависимости от обстоятельств. Онкологические больные не должны быть лишены возможности вакцинироваться против SARS-COV-2. С каждым больным вопрос должен решаться индивидуально. На данный момент не существует официально утвержденных рекомендаций по проведению вакцинации против SARS-COV-2 онкологическим пациентам. До создания и утверждения окончательных рекомендаций онкологическим больным необходимо сосредоточить свое внимание на соблюдении санитарно-противоэпидемических мер и профилактике заражения COVID-19. Мировое онкологическое сообщество продолжает активно разрабатывать рекомендации по оптимальному проведению вакцинации против SARS-COV-2 онкологических пациентов. Наиболее актуальные из них изложены в данной статье.

Ключевые слова: вакцинация, COVID-19, SARS-COV-2, пандемия, онкология, рак, иммунный ответ, лекарственное лечение опухолей, химиотерапия, онкогематология, солидная опухоль

Для цитирования: Поляков А.А., Лунин В.В., Аббайсбейли Ф.М. и др. Вакцинация против SARS-COV-2 в онкологической практике. Онкогематология 2021;16(2):70–80. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-70-80.

Vaccination against SARS-COV-2 in oncology

A.A. Polyakov¹, V.V. Lunin¹, F.M. Abbaysbeyli^{2,3}, O.L. Timofeeva^{2,3}, V.B. Larionova⁴, P.A. Zeynalova^{2,3}, A.A. Fedenko¹

¹P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁴N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Aleksandr Aleksandrovich Fedenko fedenko@eesg.ru

The objective of the study a detailed, systematic review of the world literature data, which includes all aspects of recommendations for vaccination against SARS-COV-2 in cancer patients.

Materials and methods. Information search was carried out in PubMed, MedLine, Scopus, Web of Science, RSCI. The work included data from literature and information sources that were published before February 2021.

Results. The data of retrospective and prospective clinical studies are analyzed. This paper reflects considerations and recommendations for the vaccination of cancer patients by Russian and foreign specialists in the context of COVID-19 pandemic. The review presents current recommendations for vaccination against SARS-COV-2 in patients with solid tumors, hematological malignancies, recipients of hematopoietic stem cells and cell therapy.

Conclusion. To date, groups at increased risk of infection with the new coronavirus have been identified. These groups include patients with cancer. The presence of tumor does not allow a delay in start of therapy, and requires careful monitoring and observation. In this regard, despite the pandemic, the treatment of cancer patients must be continued regardless of the circumstances. Cancer patients should not be deprived of the opportunity to be vaccinated against SARS-COV-2. Every patient should be decided individually. At the moment, there are no officially approved recommendations for vaccination against SARS-COV-2 for cancer patients. Before the creation and approval of final recommendations for cancer patients, it is necessary to focus on compliance with sanitary and anti-epidemic measures and the prevention of COVID-19 infection. The global cancer community continues to actively develop recommendations for the optimal vaccination against SARS-COV-2 in cancer patients. The most relevant ones are outlined in this article.

Key words: vaccination, COVID-19, SARS-COV-2, pandemic, oncology, cancer, immune response, drug treatment of tumors, chemotherapy, oncohematology, solid tumor

For citation: Polyakov A.A., Lunin V.V., Abbaysbeyli F.M. et al. Vaccination against SARS-COV-2 in oncology. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(2):70–80. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-70-80.

Введение

Как известно, пациенты с онкологическими заболеваниями подвержены более высокому риску развития тяжелой формы COVID-19 [1]. Наиболее высокого уровня данный риск достигает у больных онкогематологического профиля, со злокачественными новообразованиями легких и при наличии метастатического процесса. Пациенты с солидными опухолями подвержены повышенному риску, особенно в 1-й год после постановки диагноза. Риск снижается до исходного уровня, если диагноз поставлен более 5 лет назад, т.е. риск можно считать высоким при наличии солидной опухоли в анамнезе <5 лет назад [2].

Любое активное злокачественное новообразование значительно повышает риск развития тяжелой формы COVID-19 [3, 4]. Однако наблюдения более высокой частоты развития и тяжести течения COVID-19 у онкологических больных по сравнению с таковыми у пациентов без онкологических заболеваний основаны на ретроспективных исследованиях.

Уровни тяжести заболевания и смертности онкологических больных из реестра COVID-19, Cancer Consortium (CCC19) и других когорт варьировали от 5 до 61 % (по данным метаанализа, 26 %), что намного выше, чем в общей популяции (~2–3 %), с оговоркой о том, что контингент онкологических пациентов преимущественно представлен более возрастным населением с большим количеством сопутствующих заболеваний, более низким статусом работоспособности и множеством неизмеряемых искажающих факторов.

Количество подтвержденной информации относительно вакцинации онкологических больных значительно ограничено, однако имеется достаточно данных

в поддержку оправданности противoinфекционной вакцинации в целом (за исключением живых аттенуированных вакцин и репликационно-компетентных векторных вакцин), даже у онкологических больных, получающих иммуносупрессивную терапию [5–7].

Исходя из экстраполяции данных по другим вакцинам и механизма действия вакцин против COVID-19 (неживых), вполне возможно, что эффективность и безопасность вакцинации против COVID-19 могут быть оценены как эквивалентные тем, которые наблюдаются у пациентов без онкологических заболеваний, хотя данные клинических испытаний, подтверждающих это, отсутствуют.

Иммунный ответ после вакцинации против SARS-COV-2 у онкологических больных

Данных о гуморальном и клеточном иммунном ответе на противовирусную вакцинацию у онкологических больных немного, и в основном они касаются вакцинации против гриппа [8, 9]. Результаты наблюдательных клинических исследований показывают, что более низкие показатели смертности и заболеваемости от гриппа регистрируются у онкологических больных, получающих вакцинацию против гриппа [10], что свидетельствует об эффективном иммунном ответе.

У пациентов с раком легкого и молочной железы гуморальный иммунный ответ на вакцинацию кажется адекватным, хотя не все пациенты получали химиотерапию [11, 12]. В исследовании у пациентов с различными солидными опухолями ответ на вакцинацию был лучше, чем у пациентов с лимфомой [13].

Ожидается, что у пациентов, получающих химиотерапию, уровни сероконверсии и серопротекции

будут ниже, чем в общей популяции [14], но не у пациентов, получающих монотерапию ингибиторами контрольных точек (ИКТ) [15].

У пациентов, получающих химиотерапию, несколько доз вакцины (единовременно) могут помочь достичь адекватных показателей сероконверсии и серопротекции [16].

По возможности вакцину следует вводить до начала лекарственного лечения опухолей [16]. Для пациентов, которые уже начали получать химиотерапию, существующих данных недостаточно для определения оптимального времени введения вакцины относительно инфузий химиотерапевтических агентов, в связи с этим может быть уместно проведение вакцинации в процессе лечения [9, 16].

Вакцинация может быть менее эффективной у пациентов, получающих анти-В-клеточные агенты (анти-CD19, анти-CD20, моноклональные антитела анти-CD19 и клетки CD19 CAR-T) или интенсивную химиотерапию, поскольку из-за истощения пула В-клеток эффективность выработки антител может быть значительно снижена, хотя роль и потенциальный защитный эффект Т-клеточного иммунитета широко не изучались [9, 17–21]. Ожидается, что уровень эффективности вакцинации будет снижен в некоторых популяциях онкологических больных с выраженной иммуносупрессией, например таких как реципиенты гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [5–7].

Помимо трансплантации стволовых клеток эффективность вакцин против COVID-19 также может снижаться у онкологических больных в зависимости от типа опухоли, стадии заболевания, характера иммуносупрессии. Тем не менее польза от вакцинации, по-видимому, может значительно перевешивать риск.

В случае введения 2-й дозы вакцины по прошествии рекомендованного временного интервала пациентам не следует вводить 3-ю дозу [22]. В настоящее время в случае введения вакцины в период иммуносупрессии ревакцинация не рекомендуется [22]. Онкологические больные, ранее перенесшие COVID-19, также подлежат вакцинации [22]. В связи с недостаточным количеством данных относительно продолжительности и полноценности «постковидного» иммунитета пациенты с положительным результатом теста на антитела к SARS-COV-2 также подлежат вакцинации [22]. Во избежание потенциального воздействия на формирующийся в результате введения вакцины против SARS-COV-2 иммунитет эксперты американского Мемориального онкологического центра им. Слоуна–Кеттеринга (MSK) рекомендуют отложить проведение вакцинации больным, получившим в процессе лечения COVID-19 моноклональные антитела или плазматерапию, на 90 дней [22]. В случае развития COVID-19 у вакцинированного пациента факт проведенной вакцинации не ограничивает применение в процессе лечения моноклональных антител, плазматерапии, кортикостероидов или про-

тивовирусных препаратов [22]. Предлагать в плановом порядке вакцинацию против SARS-COV-2 пациентам после контакта с носителем SARS-COV-2 не является целесообразным, так как наиболее ранние свидетельства возникновения частичной иммунной защиты от инфекции появляются примерно через 12 дней после введения первой дозы вакцины, что намного дольше, чем средний инкубационный период COVID-19 (5–7 дней) [22]. При интерпретации положительных результатов серологических тестов на SARS-COV-2 у вакцинированных лиц следует обращать внимание на наличие антинуклеокапсидных антител (Anti-Nucleocapsid) и антител к гликопротеину S (Anti-Spike): в случае проведенной вакцинации и наличия инфицирования в анамнезе будут определяться оба вида антител, в то время как у пациента, который не был инфицирован SARS-COV-2, – только антитела к гликопротеину S (табл. 1) [22].

Таблица 1. Интерпретация положительных результатов серологических тестов на SARS-COV-2 у вакцинированных лиц

Table 1. Interpretation of positive SARS-COV-2 serological test results in vaccinated individuals

Статус пациента Patient status	Антинуклеокапсидные антитела Antinucleocapsid antibodies	Антитела к гликопротеину S Antibodies to glycoprotein S
Предшествующее инфицирование ± вакцинация Prior infection ± vaccination	+	+
После вакцинации After vaccination	–	+

Взаимодействие вакцины против SARS-COV-2 с противоопухолевыми препаратами

Живые вакцины, как правило, противопоказаны пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию [9, 23], так как возможно развитие серьезных побочных эффектов, что наблюдалось при использовании вакцин БЦЖ (бацилла Кальметта–Герена) [23].

Нет опубликованных данных об иммуногенности и взаимодействии противовирусных вакцин с противоопухолевой терапией у онкологических больных. Некоторые из этих вакцин инкапсулированы в небольшие липосомы, векторы, которые, как ожидается, будут накапливаться в опухолевых тканях. Теоретически возможно повышенное поглощение этих липосом тканями опухоли, что может повлиять на иммуногенность таких вакцин [24].

Приоритетные группы для вакцинации против SARS-COV-2

Всемирная организация здравоохранения считает первоочередной задачей вакцинацию пожилых лиц и медицинских работников. Вслед за ними по уровню приоритета вакцинации подлежат онкологические больные [25, 26]. В США и Австралии приоритетными группами для вакцинации считают медицинских работников, онкологических больных и лиц в возрасте ≥ 65 лет [27, 28]. В Бельгии, Люксембурге и Швеции собираются в первую очередь проводить вакцинацию онкологических больных и медицинских работников [29–31].

По мнению экспертов Национальной сети по борьбе с раком (NCCN), при дефиците вакцин пациенты, получающие, готовые начать активную терапию (кроме гормональной) или завершившие ее в последние 6 мес, обладают приоритетом [32]. Они считают наиболее важной задачей проведение вакцинации онкологических больных, у которых COVID-19 (в случае заражения) может протекать особенно тяжело [32]. При этом NCCN обращает внимание на то, что, хотя одобренные в США вакцины доказали свои безопасность и эффективность для населения, эти показатели в группе онкологических пациентов не исследовались.

Рекомендации по вакцинации больных с солидными опухолями [22, 32]

Пациентам с солидными опухолями, получающим химиотерапию, вакцинация рекомендована сразу, как только она становится доступна. Принимая во внимание скудность имеющихся данных, эксперты NCCN и MSK

обращают внимание на то, что оптимальное время проведения вакцинации относительно цикла цитотоксической химиотерапии или другой противоопухолевой терапии не установлено. С учетом большого числа лекарств и интервалов между циклами нет возможности утверждать, будет ли иммунизация более эффективна при проведении одновременно с введением химиотерапии либо в середине цикла, когда уровень лейкоцитов находится в надири. Принимая во внимание отсутствие данных, сотрудники NCCN рекомендуют выполнять вакцинирование при первой возможности, ученые же MSK – при наличии возможности проводить вакцинацию в максимально отдаленный от воздействия цитотоксических препаратов период времени.

Пациентам с солидными опухолями, получающим таргетную, лучевую, иммунотерапию ИКТ или другую иммунотерапию, вакцинация рекомендована сразу, как только она становится доступна.

Пациентам с солидными опухолями, подлежащим хирургическому лечению, необходимо воздержаться от вакцинирования в течение нескольких дней до или после проведения операции, так как в случае развития побочных эффектов (например, повышения температуры тела) клиницистам будет затруднительно определить, чем они вызваны (операцией или вакциной). В случае необходимости проведения более серьезных операций (например, спленэктомии или тех, которые могут привести к иммунодепрессивному состоянию) рекомендуется выдерживать более продолжительный промежуток времени между операцией и вакцинацией (≥ 2 нед) (табл. 2) [33].

Таблица 2. Рекомендуемое время проведения вакцинации в зависимости от статуса пациента с солидным злокачественным новообразованием
Table 2. Recommended time for vaccination depending on the status of patient with solid malignant neoplasm

Статус пациента Patient status	Время проведения вакцинации Vaccination time
До начала иммуносупрессивной терапии Before starting immunosuppressive therapy	1-ю дозу вакцины следует вводить не менее чем за 2 нед до начала терапии 1 st dose of vaccine should be administered at least two weeks before the start of therapy
В процессе получения цитотоксических препаратов While receiving cytotoxic drugs	1-ю дозу вакцины следует вводить между циклами химиотерапии и вдали от периода надир 1 st dose of vaccine should be administered between chemotherapy cycles and away from the nadir period
Завершает цитотоксическую терапию Completes cytotoxic therapy	1-ю дозу вакцины следует вводить после завершения терапии и окончания периода надир 1 st dose of vaccine should be administered after the end of therapy and the end of the nadir period
Подлежит хирургическому лечению Surgical treatment planned	Необходимо воздержаться от вакцинирования в течение нескольких дней до или после проведения операции It is necessary to refrain from vaccination for a few days before or after surgery
Подлежит серьезному хирургическому лечению (спленэктомии или приводящему к иммунодепрессивному состоянию) Serious surgical treatment planned (splenectomy or resulting in an immunosuppressive condition)	Между проведением операции и вакцинацией необходим интервал не менее 2 нед An interval of at least 2 weeks is required between surgery and vaccination

В настоящее время нет противопоказаний для проведения вакцинации против SARS-COV-2 при использовании широкого спектра методов противоопухолевого лечения, включая цитотоксическую химиотерапию, лучевую, гормональную, таргетную терапию, иммунотерапию, лечение глюкокортикостероидами, хирургическое лечение. Клиницисты не должны приостанавливать противоопухолевое лечение для проведения вакцинации.

Для пациентов, которые еще не получают запланированную иммуносупрессивную терапию, рекомендуемое время введения 1-й дозы вакцины составляет ≥ 2 нед до начала лечения.

Если это возможно, для пациентов, уже получающих цитотоксическую химиотерапию, 1-ю дозу вакцины следует вводить между циклами химиотерапии и вдали от периода надира.

По возможности для пациентов, завершающих цитотоксическую терапию, введение 1-й дозы вакцины следует проводить после завершения терапии и окончания периода надира (см. табл. 2).

Для пациентов, получающих другую терапию, направленную против злокачественного новообразования, включая препараты, которые могут вызывать аддитивную иммуносупрессию (например, глюкокортикостероиды), рекомендаций относительно выбора времени введения вакцины нет.

Рекомендации по вакцинации онкогематологических больных [22, 32]

Следующие соображения должны определять соответствие пациентов критериям вакцинации и ее сроки.

1. Первостепенное значение имеет способность к развитию клеточного и гуморального иммунного ответа (табл. 3) [34, 35].

При первой же возможности следует вакцинировать следующих пациентов:

- которые еще не начали получать антилимфоцитарную терапию и могут получить 2 дозы вакцины за 14 дней до начала антилимфоцитарной терапии;
- завершивших терапию;
- со стабильным абсолютным количеством лимфоцитов (ALC) в процессе терапии (которое определяется как $ALC \geq 1,0$ (норма $1,3-4,0 \times 10^3$ клеток/мкл) или количество В-клеток ≥ 50 /мкл).

Для пациентов, которые получали антилимфоцитарную терапию (например, ритуксимаб, блинатумомаб, антитимоцитарный глобулин, алемтузумаб и др.), целесообразно отложить вакцинацию на 6 мес после завершения терапии или до наступления восстановления количества лимфоцитов ($ALC \geq 1,0$ и/или количество В-клеток ≥ 50 /мкл).

У пациентов с аплазией В-клеток иммунный ответ на вакцину, вероятно, будет снижен или отсутствовать. Однако с учетом того, что в ответ на вакцинацию в том числе формируется и Т-клеточная память, которая может обеспечить хотя бы частичную защиту от инфекции, в периоды наиболее высокого роста заболеваемости разумно вакцинировать даже тех пациентов, у которых мало шансов на развитие В-клеточного иммунного ответа.

Для принятия решения о целесообразности вакцинации каждого конкретного больного в качестве фактора прогноза предлагается использовать оценку ALC и/или количества В-клеток.

Таблица 3. Рекомендуемое время проведения вакцинации в зависимости от статуса пациента онкогематологического профиля

Table 3. Recommended time of vaccination depending on the status of patient with hematological malignancies

Статус пациента Patient status	Время проведения вакцинации Vaccination time
До начала антилимфоцитарной терапии может получить 2 дозы вакцины за 14 дней до начала лечения Before starting anti-lymphocyte therapy, may receive 2 doses of vaccine 14 days before starting treatment	При первой же возможности At the earliest opportunity
Завершил терапию или подлежит длительной поддерживающей терапии Completed therapy or long-term maintenance therapy planned	
Находится в процессе терапии, имеет стабильное абсолютное количество лимфоцитов или количество В-клеток ≥ 50 /мкл During therapy, has a stable absolute lymphocyte count or B-cell count $\geq 50/\mu\text{L}$	Рекомендуется вакцинация до начала терапии Vaccination is recommended prior to start of therapy
Подлежит терапии глюкокортикостероидами Glucocorticoids therapy planned	
Подлежит терапии ритуксимабом Rituximab therapy planned	Рекомендуется вакцинация за 2 нед до начала терапии Vaccination is recommended 2 weeks before starting therapy

2. Рекомендации по вакцинации зависят от специфики заболевания и соответствующей терапии в условиях достаточного и стабильного снабжения вакциной и при низких показателях распространения инфекции в обществе (табл. 4) [36, 37].

Злокачественное новообразование из лимфоидной ткани

Хронический лимфоцитарный лейкоз (особое внимание уделяется при лечении ритуксимабом, венетоклаксом, ибрутинибом). Для бессимптомных больных

Таблица 4. Рекомендуемое время проведения вакцинации в зависимости от онкогематологической нозологии

Table 4. Recommended time of vaccination depending on hematological nosology

Нозология Nosology		Рекомендация Recommendation
Хронический лимфоцитарный лейкоз Chronic lymphocytic leukemia	Бессимптомный Asymptomatic	Рекомендуется выполнять анти-В-клеточную терапию через 1 мес после вакцинации Anti-B-cell therapy is recommended 1 month after vaccination
	Есть симптомы Symptomatic	Рекомендуется проводить вакцинацию через 1 мес после завершения лечения It is recommended to vaccinate 1 month after completion of treatment
Острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia		Вакцинацию следует проводить во время поддерживающей фазы терапии (при восстановлении кроветворения) Vaccination should be carried out during the maintenance therapy (after hematopoietic recovery)
Агрессивные В-клеточные лимфомы Aggressive B cell lymphomas		Вакцинация должна проводиться при восстановлении В-клеточного пула после завершения терапии, когда пациент находится в ремиссии и его дальнейшее лечение не планируется Vaccination should be carried out after B-cell recovered after completion of therapy, when the patient is in remission and no further treatment is planned
Т-клеточные лимфомы T-cell lymphomas		Вакцину можно вводить во время индукционной терапии, предпочтительно после восстановления количества лимфоцитов The vaccine can be administered during induction therapy, preferably after recovery of lymphocyte count
Индолентные лимфомы Indolent lymphomas	Бессимптомные Asymptomatic	Рекомендуется проводить анти-В-клеточную терапию через 1 мес после вакцинации Anti-B-cell therapy is recommended 1 month after vaccination
	Есть симптомы Symptomatic	Рекомендуется выполнять индукционную терапию без использования поддерживающей терапии и вакцинироваться после ее завершения при восстановлении пула В-клеток и отсутствии планов на дальнейшее лечение It is recommended to perform induction therapy without maintenance therapy and vaccinate after its completion if the B-cell pool is recovered and no further treatment is planned
Множественная миелома Multiple myeloma		При получении антилимфоцитарной терапии рекомендуется вакцинация после восстановления числа лимфоцитов в соответствии с рекомендациями по трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и клеточной терапии When receiving anti-lymphocytic therapy, vaccination is recommended after recovery of lymphocyte count in accordance with the recommendations for hematopoietic stem cell transplantation and cell therapy
Миелодиспластический синдром, миелопролиферативные неоплазии Myelodysplastic syndrome, myeloproliferative neoplasms		Находящиеся под наблюдением пациенты с миелодиспластическим синдромом, эссенциальной тромбоцитемией, истинной полицитемией, первичным миелофиброзом или больные, получающие активную терапию, должны рассматриваться для проведения вакцинации Observed patients with myelodysplastic syndrome, essential thrombocythemia, polycythemia vera, primary myelofibrosis, or patients receiving active therapy should be considered for vaccination
Хронический миелоидный лейкоз Chronic myeloid leukemia		Пациенты, получающие ингибиторы тирозинкиназ, должны рассматриваться в качестве кандидатов на проведение вакцинации Patients receiving tyrosine kinase inhibitors should be considered for vaccination

хроническим лимфоцитарным лейкозом MSK рекомендует выполнять анти-В-клеточную терапию через 1 мес после проведения вакцинации. При низкомолекулярной терапии у пациентов с наличием клинических симптомов рекомендуется проводить вакцинацию через 1 мес после завершения лечения, как только будет наблюдаться восстановление пула В-клеток ($ALC \geq 1,0$; количество В-клеток ≥ 50 /мкл по данным проточной цитометрии). При необходимости выполнения длительной поддерживающей терапии пациентам с клинически выраженными симптомами следует рассмотреть вопрос о проведении вакцинации, поскольку все еще возможно формирование Т-клеточной памяти в условиях отсутствия восстановления пула В-клеток.

В- или Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз.

При впервые выявленном заболевании индукционную терапию не следует откладывать для проведения вакцинации. Вакцинацию следует проводить во время поддерживающей фазы терапии, когда у пациента появляются признаки восстановления нормального кроветворения. Также этот вариант можно рассматривать при выполнении индукционной терапии менее интенсивными схемами (например, стероиды + ингибиторы тирозинкиназ).

Диффузная В-крупноклеточная лимфома и другие агрессивные В-клеточные лимфомы. Выполнение системной индукционной терапии (включая антитела к CD20) при впервые выявленном заболевании не следует откладывать до момента проведения вакцинации. Вакцинация должна проводиться после завершения терапии, когда пациент находится в состоянии ремиссии, его дальнейшее лечение не планируется, при появлении признаков восстановления В-клеточного пула после терапии анти-CD20-препаратами ($ALC \geq 1,0$; количество В-клеток ≥ 50 /мкл по данным проточной цитометрии). В периоды высокой скорости распространения инфекции в обществе следует рассмотреть вопрос о проведении вакцинации, поскольку все еще возможно формирование Т-клеточной памяти в условиях отсутствия восстановления пула В-клеток.

Индолентные лимфомы. Для бессимптомных больных MSK рекомендует выполнять анти-В-клеточную терапию через 1 мес после проведения серии вакцинаций. Если пациенты нуждаются в системной терапии, рекомендуется выполнять индукционную терапию без использования поддерживающей терапии и вакцинироваться после завершения индукции при том условии, что дальнейшее проведение лечения не планируется и имеются признаки восстановления пула В-клеток ($ALC \geq 1,0$; количество В-клеток ≥ 50 /мкл по данным проточной цитометрии) после использования анти-CD20-терапии. В периоды высокой скорости распространения инфекции в обществе следует рассмотреть вопрос о проведении вакцинации, поскольку все еще возможно формирование Т-клеточной памяти в условиях отсутствия восстановления пула В-клеток.

Т-клеточные лимфомы. Терапия недавно диагностированного и прогрессирующего заболевания не должна откладываться в целях проведения вакцинации. Вакцину можно вводить во время индукционной терапии, предпочтительно после восстановления количества лимфоцитов.

Лимфома при рецидиве или рефрактерном течении заболевания. При наступлении рецидива или прогрессирования заболевания системную терапию с потенциальным терапевтическим эффектом не следует откладывать для проведения вакцинации.

Миелома. За исключением случаев выполнения антилимфоцитарной терапии нет специфических противопоказаний к вакцинации пациентов с множественной миеломой. Пациентов, получавших антилимфоцитарную терапию (например, высокие дозы мелфалана, цитоксана/флударабина или моноклональных антител к CD52), можно вакцинировать после того, как будет наблюдаться восстановление числа лимфоцитов в соответствии с рекомендациями по проведению ТГСК и клеточной терапии.

Злокачественное новообразование из миелоидной ткани

Острый миелоидный лейкоз. Индукционную терапию при впервые выявленном заболевании нельзя откладывать в целях проведения вакцинации. Вакцину следует вводить во время консолидирующей терапии, но не во время фазы индукции. Пациенты с рецидивом заболевания могут быть рассмотрены в качестве кандидатов на проведение вакцинации.

Миелодиспластический синдром. Находящиеся под наблюдением пациенты с миелодиспластическим синдромом или больные, получающие активную терапию гипометилирующими агентами, должны рассматриваться в качестве кандидатов на проведение вакцинации.

Миелопролиферативные неоплазии. Пациенты с эссенциальной тромбоцитемией, истинной полицитемией или первичным миелопрофиброзом, находящиеся под наблюдением или получающие активную терапию, должны рассматриваться в качестве кандидатов на проведение вакцинации.

Хронический миелоидный лейкоз. Пациенты, получающие ингибиторы тирозинкиназ (вне зависимости от достижения ремиссии), должны рассматриваться в качестве кандидатов для проведения вакцинации.

Рекомендации по вакцинации в зависимости от терапии [22, 32]

Глюкокортикостероиды. Пациенты, получавшие глюкокортикостероиды, могут иметь сниженный иммунный ответ на вакцинацию [38]. Таким пациентам рекомендуется вакцинироваться до начала терапии, если это возможно.

Внутривенные иммуноглобулины. Вакцины против COVID-19 можно вводить пациентам, получающим

плазматерапию, неспецифичную для COVID-19 (например, внутривенные иммуноглобулины), поскольку это вряд ли существенно снизит выработку защитных антител.

Ритуксимаб. У пациентов, получающих ритуксимаб, наблюдается снижение интенсивности формирования гуморального иммунного ответа на вакцинацию. Пациенты, получавшие ритуксимаб и естественным образом инфицированные SARS-CoV-2, относятся к одной из групп с самым высоким риском заболеваемости и смертности от COVID-19. Рекомендуется вакцинировать пациентов за 2 нед и более до начала терапии ритуксимабом, если это возможно. Если невозможно отложить терапию на основе ритуксимаба, все же разумно рассмотреть вопрос о проведении вакцинации в периоды высокой скорости распространения инфекции в обществе, поскольку все еще возможно формирование Т-клеточной памяти в условиях отсутствия восстановления пула В-клеток.

В соответствии с рекомендациями NCCN пациентам с онкогематологическими заболеваниями, получающим длительную поддерживающую терапию, вакцинация рекомендована сразу, как только она становится доступна.

Рекомендации по вакцинации реципиентов гемопоэтических стволовых клеток и клеточной терапии [22, 32]

По мнению специалистов NCCN, после проведения ТГСК или клеточной терапии (например, CAR-T) в целях максимизации эффективности вакцинирования оно должно быть отложено минимум на 3 мес.

В Европейском обществе медицинской онкологии (ESMO) считают, что при отсутствии реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) вакцину можно применять через 6 мес после проведения ТГСК [39].

В MSK сроки введения вакцины определяют следующим образом (табл. 5) [40, 41]:

- При аутологичной ТГСК вакцинация может быть проведена через 2–3 мес после трансплантации. Пациентам, получающим тандемную аутогемопоэтическую клеточную трансплантацию, следует начинать вакцинацию после последней запланированной инфузии стволовых клеток.
- При аллогенной ТГСК без тяжелой РТПХ и без применения антител к CD20 вакцинация может быть проведена уже через 3 мес после трансплантации (срок 3–6 мес в зависимости от наличия вакцины на месте и скорости передачи инфекции в обществе).
- При гемопоэтической клеточной трансплантации на фоне истощения Т-клеток *ex vivo* вакцинация может быть проведена примерно через 6 мес после трансплантации при подтвержденном восстановлении пула В-клеток ($\geq 50/\text{мкл}$) и Т-клеток CD4+ (> 100).
- При клеточной CAR-T-терапии и применении антител к CD20 вакцинация может быть проведена уже через 3 мес при установлении независимости в отношении внутривенных иммуноглобулинов и количестве В-клеток $\geq 50/\text{мкл}$.

Как РТПХ, так и подавление иммунитета в борьбе с ней снижают иммунный ответ на вакцину. Можно также дожидаться окончания иммуносупрессивной терапии, а затем провести вакцинацию. Результаты исследований с другими вакцинами с хорошим потенциалом иммуногенности показали эффективность также у пациентов с продолжающейся умеренно тяжелой РТПХ без очевидных рисков, приводящих к усугублению РТПХ. Таким образом, эти пациенты должны быть вакцинированы. Пока нет данных, свидетельствующих о том, что иммунная активация

Таблица 5. Рекомендуемое время проведения вакцинации для реципиентов гемопоэтических стволовых клеток и клеточной терапии

Table 5. Recommended vaccination times for hematopoietic stem cell and cell therapy recipients

Терапия Therapy	Время проведения вакцинации Vaccination time
Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток Autologous hematopoietic stem cell transplantation	Через 3 мес после трансплантации 3 months after transplantation
Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток без тяжелой реакции «трансплантат против хозяина» и без применения антител к CD20 Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation without severe graft-versus-host disease and without the use of anti-CD20 antibodies	
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток на фоне истощения Т-клеток <i>ex vivo</i> Hematopoietic stem cells transplantation with <i>ex vivo</i> T-cell depleting	Через 6 мес после трансплантации при восстановлении пула В-клеток ($\geq 50/\text{мкл}$) и Т-клеток CD4+ (> 100) 6 months after transplantation when the pool of B-cells ($\geq 50/\mu\text{L}$) and CD4+ T-cells (> 100) is recovered
Клеточная CAR-T-терапия и применение антител к CD20 CAR-T therapy and use of anti-CD20 antibodies	Через 3 мес при количестве В-клеток $\geq 50/\text{мкл}$ After 3 months if B-cells $\geq 50/\mu\text{L}$

вследствие введения вакцины против COVID-19 будет усугублять РТПХ.

Поддерживающая терапия (например, ритуксимабом) также снижает эффективность вакцинации.

При развитии недостаточности костного мозга с низкими шансами на его полноценное восстановление рекомендовано проведение вакцинации сразу, как только она становится доступна.

Рациональными критериями для отсрочки вакцинации являются:

- тяжелая неконтролируемая острая РТПХ III–IV степени;
- реципиенты, которые получали антитела к CD20 в течение последних 6 мес и у которых абсолютное количество В-клеток составляет $<50/\text{мкл}$;
- пациенты с CAR-T-клетками с аплазией В-клеток (абсолютное количество В-клеток $<50/\text{мкл}$);
- проведенная недавно терапия антилимфоцитарным глобулином или алемтузумабом.

Вакцинация и ингибиторы контрольных точек иммунитета [22, 32]

При ограничении поставок вакцин пациенты со злокачественным новообразованием легкого, получавшие лечение ИКТ, должны иметь приоритет для вакцинации среди других онкологических пациентов с высоким риском (возраст >74 лет, множественные сопутствующие заболевания, гематологические злокачественные новообразования, активное лечение и метастатическое заболевание) [42, 43].

Нет опубликованных данных об иммуногенности мРНК-вакцин у онкологических больных, в том числе получающих ИКТ.

Гуморальный и клеточно-опосредованный иммунный ответ на вакцину против гриппа более устойчив у пациентов, получавших ИКТ, чем у пациентов, получавших цитотоксическую химиотерапию [44, 45].

Нет данных, позволяющих предположить, что пациенты, получающие ИКТ, сталкиваются с более выраженными иммунологически опосредованными

нежелательными явлениями вследствие применения вирусной вакцины.

Результаты множественных исследований продемонстрировали безопасность вакцины против гриппа во время лечения ИКТ без каких-либо признаков усиления проявления нежелательных побочных эффектов, можно попытаться провести аналогию с вакциной против SARS-COV-2 [46–48].

Пациентов, получающих терапию ИКТ, следует вакцинировать против COVID-19. Клиницисты не должны приостанавливать терапию ИКТ для проведения вакцинации.

Нет рекомендаций по определению наиболее оптимального времени проведения вакцинации относительно недавней или продолжающейся терапии ИКТ.

Заключение

Таким образом, онкогематологические больные, пациенты с активной солидной опухолью или солидным злокачественным новообразованием в анамнезе <5 лет назад должны иметь высокий приоритет проведения вакцинирования против SARS-COV-2 независимо от любых других показаний (например, ограничение по возрасту).

Пациенты, участвующие в клинических испытаниях, не должны быть лишены возможности вакцинироваться против COVID-19.

Иммунизация рекомендована всем пациентам, получающим активную терапию, с пониманием того, что существуют ограниченные данные о безопасности и эффективности вакцины для этих пациентов.

Причины для отсрочки вакцинирования совпадают с таковыми для широкого населения (например, недавно перенесенное заболевание COVID-19) и с факторами, специфичными для онкологических заболеваний.

В целях оценки эффективности и продолжительности иммунитета к SARS-COV-2 у онкологических больных ESMO предлагает проводить мониторинг данных показателей в контексте регистров и специализированных клинических испытаний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rüthrich M.M., Giessen-Jung C., Borgmann S. et al. COVID-19 in cancer patients: clinical characteristics and outcome-an analysis of the LEOSS registry. *Ann Hematol* 2021;100(2):383–93. DOI: 10.1007/s00277-020-04328-4.
2. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584(7821):430–6. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4.
3. Kuderer N.M., Choueiri T.K., Shah D.P. et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020;395(10241):1907–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9.
4. Martín-Moro E., Marquet J., Piris M. et al. Survival study of hospitalised patients with concurrent COVID-19 and haematological malignancies. *Br J Haematol* 2020;190(1):e16–20. DOI: 10.1111/bjh.16801.
5. Cordonnier C., Einarsdottir S., Cesaro S. et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019;19(6): e200–12. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30600-5.
6. Mikulska M., Cesaro S., de Lavallade H. et al. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019;19(6): e188–99. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30601-7.
7. Rieger C.T., Liss B., Mellinshoff S. et al. Anti-infective vaccination strategies in patients with hematologic malignancies or solid tumors-Guideline of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO).

- Ann Oncol 2018;29(6):1354–65. DOI: 10.1093/annonc/mdy117.
8. Ward E.M., Flowers C.R., Gansler T. et al. The importance of immunization in cancer prevention, treatment, and survivorship. *CA Cancer J Clin* 2017;67(5):398–410. DOI: 10.3322/caac.21407.
 9. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P. et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58(3):309–18. DOI: 10.1093/cid/cit816.
 10. Bitterman R., Eliakim-Raz N., Vinograd I. et al. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2(2):CD008983. DOI: 10.1002/14651858.CD008983.pub3.
 11. Anderson H., Petrie K., Berrisford C. et al. Seroconversion after influenza vaccination in patients with lung cancer. *Br J Cancer* 1999;80(1–2):219–20. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690342.
 12. Brydak L.B., Guzy J., Starzyk J. et al. Humoral immune response after vaccination against influenza in patients with breast cancer. *Support Care Cancer* 2001;9(1):65–8. DOI: 10.1007/s005200000186.
 13. Nordøy T., Aaberge I.S., Husebekk A. et al. Cancer patients undergoing chemotherapy show adequate serological response to vaccinations against influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*. *Med Oncol* 2002;19(2):71–8. DOI: 10.1385/MO:19:2:71.
 14. Loulergue P., Alexandre J., Iurisci I. et al. Low immunogenicity of seasonal trivalent influenza vaccine among patients receiving docetaxel for a solid tumour: results of a prospective pilot study. *Br J Cancer* 2011;104(11):1670–4. DOI: 10.1038/bjc.2011.142.
 15. Bayle A., Khettab M., Lucibello F. et al. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in cancer patients receiving checkpoint inhibitors targeting PD-1 or PD-L1. *Ann Oncol* 2020;31(7):959–61. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.290.
 16. Rousseau B., Loulergue P., Mir O. et al. Immunogenicity and safety of the influenza A H1N1v 2009 vaccine in cancer patients treated with cytotoxic chemotherapy and/or targeted therapy: the VACANCE study. *Ann Oncol* 2012;23(2):450–7. DOI: 10.1093/annonc/mdr141.
 17. Bedognetti D., Ansaldi F., Zanardi E. et al. Seasonal and pandemic (A/H1N1 2009) MF-59-adjuvanted influenza vaccines in complete remission non-Hodgkin lymphoma patients previously treated with rituximab containing regimens. *Blood* 2012;120(9):1954–7. DOI: 10.1182/blood-2012-06-438689.
 18. Bedognetti D., Zoppoli G., Massucco C. et al. Impaired response to influenza vaccine associated with persistent memory B cell depletion in non-Hodgkin's lymphoma patients treated with rituximab-containing regimens. *J Immunol* 2011;186(10):6044–55. DOI: 10.4049/jimmunol.1004095.
 19. Berglund A., Willén L., Grödeberg L. et al. The response to vaccination against influenza A(H1N1) 2009, seasonal influenza and *Streptococcus pneumoniae* in adult outpatients with ongoing treatment for cancer with and without rituximab. *Acta Oncol* 2014;53(9):1212–20. DOI: 10.3109/0284186X.2014.914243.
 20. Van Assen S., Holvast A., Benne C.A. et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum* 2010;62(1):75–81. DOI: 10.1002/art.25033.
 21. Yri O.E., Torfoss D., Hungnes O. et al. Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment. *Blood* 2011;118:6769–71.
 22. MSK COVID-19 Vaccine Interim Guidelines for Cancer Patients. Available at: <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/covid-19/2021-MSK-COVID19-VACCINE-GUIDELINES.pdf>.
 23. Lopez A., Mariette X., Bachelez H. et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmun* 2017;80:10–27. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.03.011.
 24. Fanciullino R., Cicolini J., Milano G. COVID-19 vaccine race: watch your step for cancer patients. *Br J Cancer* 2021;124(5):860–61. DOI: 10.1038/s41416-020-01219-3.
 25. WHO SAGE values framework for the allocation and prioritization of COVID-19 vaccination. 14 September 2020. World Health Organization, 2020 (19 December 2020, date last accessed).
 26. Evidence to recommendations for COVID-19 vaccines: Evidence framework. World Health Organization, 2020 (19 December 2020, date last accessed).
 27. Dooling K. Phase 1 allocation COVID-19 vaccine: Work Group considerations. ACIP COVID-19 Vaccines Work Group, 2020 (19 December 2020, date last accessed).
 28. Australian Technical Advisory Group on Immunization (ATAGI). Preliminary advice on general principles to guide the prioritisation of target populations in a COVID-19 vaccination program in Australia (19 December 2020, date last accessed).
 29. Conseil supérieur de la santé. Stratégie de vaccination contre le COVID-19 en Belgique. 2020 (19 December 2020, date last accessed).
 30. Recommandations générales du conseil supérieur des maladies infectieuses, concernant la stratégie vaccinale contre la COVID-19. Conseil Supérieur
 - Des Maladies Infectieuses, 2020 (19 December 2020, date last accessed).
 31. Nationell plan för vaccination mot COVID-19 (19 December 2020, date last accessed).
 32. NCCN COVID-19 Vaccination Guidance V1.0, 01/22/2021. The official site of NCCN. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
 33. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html> (11 January 2021, date last accessed).
 34. Kamboj M., Shah M.K. Vaccination of the stem cell transplant recipient and the hematologic malignancy patient. *Infect Dis Clin North Am* 2019;33(2):593–609. DOI: 10.1016/j.idc.2019.02.007.
 35. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recommendations.html>.
 36. American Society of Hematology. Available at: <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-and-vaccines>.
 37. American Society of Clinical Oncology. Available at: <https://www.asco.org/asco-coronavirus-resources/covid-19-vaccines-patients-cancer>.
 38. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 – preliminary report. *N Engl J Med* 2021;384(8):693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
 39. COVID-19 vaccination in cancer patients: ESMO statements. Available at: <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination>.
 40. <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-02/COVID%20vaccines%20version%205.02%20-%202021-02-21.pdf>.
 41. <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-and-vaccines>.
 42. Luo J., Rizvi H., Egger J.V. et al. Impact of PD-1 blockade on COVID-19 severity in patients with lung cancer. *Cancer Discov* 2020;10(8):1121–8. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0596.
 43. Garassino M.C., Whisenant J.G., Huang L.C. et al. COVID-19 in patients with thoracic cancer (TERAVOLT): first results from an international registry-based cohort study. *Lancet Oncol* 2020;21(7):914–22. DOI: 10.1016/S1473-2045(20)30314-4.
 44. Kang S.K., Kim H.R., Song K.H. et al. Cell-mediated immunogenicity of influenza vaccination in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *J Infect Dis* 2020;222(11):1902–9. DOI: 10.1093/infdis/jiaa291.
 45. Keam B., Kang S.K., Jun K.I. et al. Immunogenicity of influenza vaccination in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin Infect Dis* 2020;71(2):422–5. DOI: 10.1093/cid/ciz1092.
 46. Failing J.J., Ho T.P., Yadav S. et al. The safety of influenza vaccine in cancer patients receiving pembrolizumab.

- JCO Oncol Pract 2020;16(7):e573–80. DOI: 10.1200/JOP.19.00495.
47. Chong C.R., Park V.J., Cohen B. et al. Safety of inactivated influenza vaccine in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. Clin Infect Dis 2020;70(2):193–9. DOI: 10.1093/cid/ciz202.
48. Wijn D.H., Groeneveld G.H., Vollaard A.M. et al. Influenza vaccination in lung cancer patients receiving immunotherapy against the programmed death receptor 1 does not cause immune-related side effects. Eur J Cancer 2018;104:182–7. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.09.012.

Вклад авторов

A.A. Поляков: разработка концепции научной работы, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
 В.В. Лунин, Ф.М. Аббайсбейли, О.Л. Тимофеева: обзор публикаций по теме статьи;
 В.Б. Ларионова, П.А. Зейналова: анализ полученных данных, редактирование статьи;
 А.А. Феденко: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

A.A. Polyakov: concept and design development, reviewing of publications on the article's topic, article writing;
 V.V. Lunin, F.M. Abbaysbeyli, O.L. Timofeeva: reviewing of publications on the article's topic;
 V.B. Larionova, P.A. Zeynalova: analysis of the obtained data, article editing;
 A.A. Fedenko: analysis of scientific material, critical review with the addition of valuable intellectual content.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.A. Поляков / A.A. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0003-4117-0041>
 В.Б. Ларионова / V.B. Larionova: <https://orcid.org/0000-0002-4614-606X>
 П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
 А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

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.

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-81-85



Экстракорпоральная мембранная оксигенация при остром респираторном дистресс-синдроме у ребенка с опухолью центральной нервной системы

Е.П. Евсютина, Ю.В. Диникина, А.Ю. Смирнова, Е.Е. Федулова, А.А. Терёшина, М.М. Кириченко, К.А. Морозов, И.И. Горелов, А.К. Латыпов, И.Н. Меньшугин, М.Б. Белогурова, В.А. Мазурок

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

Контакты: Екатерина Петровна Евсютина olovar90@mail.ru

В статье представлен случай успешного выполнения экстракорпоральной мембранной оксигенации при остром респираторном дистресс-синдроме тяжелой степени у ребенка с опухолью центральной нервной системы. Данный метод может применяться у детей с онкологической патологией с учетом течения основного заболевания и факторов риска при условии строгого выполнения рекомендаций по сопроводительной терапии, лабораторному контролю и мониторингу.

Ключевые слова: онкология, дети, острый респираторный дистресс-синдром, экстракорпоральная мембранная оксигенация

Для цитирования: Евсютина Е.П., Диникина Ю.В., Смирнова А.Ю. и др. Экстракорпоральная мембранная оксигенация при остром респираторном дистресс-синдроме у ребенка с опухолью центральной нервной системы. Онкогематология 2021;16(2):81–5. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-81-85.

Extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome in a child with central nervous system tumor

E.P. Evsyutina, Yu.V. Dinikina, A.Yu. Smirnova, E.E. Fedulova, A.A. Tereshina, M.M. Kirichenko, K.A. Morozov, I.I. Gorelov, A.K. Latypov, I.N. Menshugin, M.B. Belogurova, V.A. Mazurok

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

Contacts: Ekaterina Petrovna Evsyutina olovar90@mail.ru

The article presents the case of successful extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory distress syndrome in a child with malignant brain tumor. This method can be used in children with oncological diseases, taking into account the underlying disease and risk factors, considering strict implementation of the recommendations on concomitant therapy, laboratory control and monitoring.

Key words: oncology, children, acute respiratory distress syndrome, extracorporeal membrane oxygenation

For citation: Evsyutina E.P., Dinikina Yu.V., Smirnova A.Yu. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome in a child with central nervous system tumor. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(2): 81–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-81-85.

Введение

Лечение онкологических заболеваний у детей нередко сопряжено с развитием дыхательной недостаточности, как правило вследствие инфекционных осложнений. Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) в ряде случаев является единственным эффективным методом коррекции нарушений легочного газообмена, однако опыт ее использования у пациентов с онкологическими заболеваниями крайне ограничен

из-за высокого риска геморрагических и инфекционных осложнений [1–4].

Клинический случай

Пациентка, 17 мес, с диагнозом атипичской тератодно-рабдоидной опухоли парастволовой локализации, стадия R+M0. Из анамнеза известно, что первые симптомы заболевания отмечены в возрасте 1 года в виде периодической рвоты, асимметрии лица. При проведении

магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлены гигантская опухоль парастволовой локализации, окклюзионная гидроцефалия. Последовательно выполнены оперативные вмешательства по установке вентрикулоперитонеального шунта, частичному удалению опухоли.

В послеоперационном периоде пациентка получала лечение в НМИЦ им. В.А. Алмазова. Терапия проводилась согласно протоколу лечения атипической тератоидно-рабдоидной опухоли у детей младшего возраста НМИЦ им. В.А. Алмазова. После 3-го курса химиотерапии имели место постцитостатическая аплазия кроветворения III–IV степени, двусторонняя полисегментарная пневмония смешанной этиологии (цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, *Rothia mucilaginosa*), нейтропенический энтероколит III степени, ассоциированный с *Enterococcus faecium*, промежностный дерматит. На фоне проводимой комбинированной терапии (ганцикловир, флуконазол, меропенем, ванкомицин) наблюдалась положительная динамика в виде снижения уровней С-реактивного белка, прокальцитонина. Проводилась стимуляция лейкопоэза гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ).

На 31-е сутки 3-го курса химиотерапии на фоне восстановления гемопоэза отмечено ухудшение состояния пациентки в виде появления экспираторной одышки, тахипноэ, мелкопузырчатых хрипов в нижнебоковых отделах легких и десатурации до 88 %. В связи с отрицательной динамикой в виде нарастающей дыхательной недостаточности пациентка была интубирована, инициирована респираторная поддержка аппаратом Puritan Bennett 840 в режиме SIMV PC с параметрами: FiO_2 40 %, V_t 7 мл/кг, P_{insp} 20 см H_2O , PEEP 4 см H_2O . При проведении рентгенологического исследования органов грудной клетки отмечалось значительное и неравномерное снижение пневматизации легочной ткани обоих легких с симптомом воздушной бронхограммы (рис. 1). По данным компьютерной томографии органов грудной клетки выявлено нарастание зон инфильтрации легочных полей с обеих сторон (рис. 2). При проведении бронхоскопии диагностирован катаральный эндобронхит.

На фоне искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в течение суток стремительно нарастала дыхательная недостаточность, потребовавшая перехода от относительно физиологичных к крайне жестким параметрам вентиляции (FiO_2 100 %, V_t 14 мл/кг, P_{insp} 35 см H_2O , PEEP 10 см H_2O). Тем не менее проводимая респираторная поддержка не обеспечивала удовлетворительную оксигенацию (PaO_2 34,4 мм рт.ст., SaO_2 64,1 %, SpO_2 38–59 %), состояние пациентки стремительно ухудшалось. По совокупности данных диагностирован острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) тяжелой степени смешанной этиологии.

В связи с жизнеугрожающим состоянием на фоне неэффективности ИВЛ определены показания к ЭКМО в целях протезирования функции легких. Через 43 ч от начала ИВЛ бригадой сердечно-сосудистых хирургов выполнена канюляция правой общей сонной артерии (размер канюли

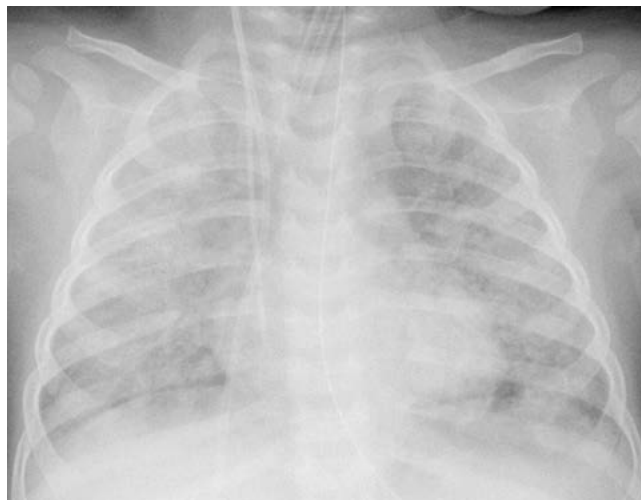


Рис. 1 Рентгенография органов грудной клетки до начала экстракорпоральной мембранной оксигенации

Fig. 1. Chest X-ray before the beginning of the extracorporeal membrane oxygenation

12 Fr) и правой внутренней яремной вены (размер канюли 14 Fr), начата веноартериальная ЭКМО.

Первичное положение канюль определено по данным эхокардиографии и рентгенологического исследования органов грудной клетки. Выполнена репозиция канюль для обеспечения оптимальной работы аппарата ЭКМО. Положение канюль после их репозиции было следующим: кончик артериальной канюли — в аорте на уровне брахиоцефального ствола, кончик венозной — в правом предсердии. Для проведения ЭКМО была использована консоль Maquet Rotaflow (Getinge Group, Германия), оксигенатор Quadroх-iD Pediatric BE-HMOD 30000, центрифужный насос Rotaflow RF-32, набор магистралей BE-H16135 с покрытием Bioline. При подготовке аппарата к работе контур был заполнен первичным объемом заполнения в составе: NaHCO_3 5 % 20 мл, маннитол 15 % 37 мл, гепарин 1200 Ед, свежесамороженная плазма 140 мл, совмещенная эритроцитарная взвесь 200 мл. Объем заполнения



Рис. 2 Компьютерная томография органов грудной клетки без контраста до начала экстракорпоральной мембранной оксигенации

Fig. 2. Chest CT without contrast before the beginning of the extracorporeal membrane oxygenation

контура составил 400 мл. Расчетная объемная скорость потока 1400 мл/мин ($125 \text{ мл/кг} \times \text{мин}$, $2,8 \text{ л/мин} \times \text{м}^2$), стартовый поток воздушной смеси 0,7 л/мин, FiO_2 100 %. С учетом сохранной функции сердца больной проводилось параллельное кровообращение с основными параметрами: производительность 60–80 % от расчетной, газоток 1 л/мин, FiO_2 60–80 %. Осуществлялась постоянная инфузия гепарина в экстракорпоральный контур до оксигенатора со скоростью 20 ед/кг $\times$ ч с дальнейшей коррекцией по активированному времени свертывания до достижения целевых значений 180–220 с с контролем каждые 3 ч. Газовый состав артериальной и венозной крови контролировался каждые 3 ч, газовый состав крови из оксигенатора — 1 раз в сутки. Осуществлялся инвазивный контроль артериального и центрального венозного давления.

Во время проведения процедуры ЭКМО легким был обеспечен режим функционального покоя, ИВЛ выполнялась в режиме SIMV PC с параметрами: частота дыхания 10 в минуту, Pinsp 18 см H_2O , PEEP 8 см H_2O , FiO_2 40 %, Vt 6 мл/кг. Сразу после начала процедуры ЭКМО отмечались повышение сатурации до 100 %, нормализация газового состава крови. Синхронизация с аппаратом ИВЛ обеспечивалась введением тiopентала натрия, фентанила, пипекурония бромида. Миорелаксант применялся в течение первых 5 сут, затем был отменен. Комбинированная терапия ОРДС включала использование глюкокортикостероидов в высоких дозах, человеческого иммуноглобулина G, сурфактанта, тоцилизумаба, N-ацетилцистеина, противомикробной терапии с учетом чувствительности флоры (ганцикловир, осельтамивир, меропенем, сульфаметоксазол + триметоприм, тигециклин, фосфомицин, амфотерицин В, микафунгин).

Длительность ЭКМО составила 26 сут (2 попытки отключения на 10-е и 18-е сутки), после чего продолжена ИВЛ. За время процедуры ЭКМО использован 1 оксигенатор, ухудшения функции оксигенатора не отмечалось, индекс эффективности работы оксигенатора был выше 310, максимальный градиент давления на оксигенаторе 50 мм рт. ст., однократно была выполнена замена магистралей и центрифужного насоса ввиду тромботических наложений в венозной части контура.

Осложнениями ЭКМО были частичный тромбоз общей сонной артерии (после деканюляции), острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, выявленное при проведении МРТ головного мозга. Осложнения в полном объеме купированы проводимой этиопатогенетической терапией.

Пациентка экстубирована на 62-е сутки от начала ИВЛ, состояние стабильное, продолжено противоопухолевое лечение. По данным МРТ головного и спинного мозга — без отрицательной динамики по основному заболеванию.

Обсуждение

Острый респираторный дистресс-синдром — остро возникающее диффузное воспалительное поражение

паренхимы легких, развивающееся как неспецифическая реакция на различные повреждающие факторы и приводящее к формированию острой дыхательной недостаточности (как компонента полиорганной недостаточности) вследствие нарушения структуры легочной ткани и уменьшения массы аэрированной легочной ткани [5].

Причины развития ОРДС могут быть разделены на 2 группы [5, 6]:

- факторы, оказывающие прямое повреждающее воздействие на легкие (аспирационная и неаспирационная пневмония);
- факторы, не оказывающие прямое повреждающее воздействие на легкие (шок любой этиологии, сепсис, панкреатит, массивные гемотрансфузии, обширные хирургические вмешательства, стимуляция лейкопоза Г-КСФ, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, легочная токсичность цитостатических препаратов).

Инфекция — причина 90 % случаев ОРДС у пациентов с гематологическими и солидными новообразованиями [7]. При этом у пациентов с ослабленным иммунитетом в 31–36 % случаев причиной развития ОРДС, связанного с пневмонией, являются оппортунистические грибковые заболевания, такие как инвазивный аспергиллез, пневмоцистная пневмония, системная кандидемия, в то время как у иммунокомпетентных пациентов этот процент значительно ниже (5–10 %) [8–10]. Также глубокие нарушения клеточного и гуморального иммунитета — факторы риска развития пневмоний, вызванных реактивацией латентных вирусных инфекций, таких как цитомегаловирус, вирус ветряной оспы и вирус простого герпеса. Прогрессирование инфекций верхних дыхательных путей, включая респираторно-синцитиальный вирус, вирус гриппа и парагриппа, также может привести к ОРДС [10–12].

Повышенная восприимчивость данной категории пациентов к инфекциям обусловлена угнетением иммунитета в результате проведения цитостатической терапии, этот факт может объяснить высокую частоту развития ОРДС у пациентов с онкологическими заболеваниями [6]. Токсичность цитостатической терапии, цитопения и иммуносупрессия являются частыми причинами рецидивирующих пневмоний, особенно среди пациентов с гематологическими заболеваниями и после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [13–15]. Частое применение антибактериальных препаратов, многократные и длительные госпитализации могут способствовать развитию пневмоний, вызванных возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью [6].

Пациенты, у которых во время периода постцитостатической нейтропении отмечалось развитие пневмонии, имеют высокий риск развития ОРДС на фоне восстановления показателей лейкопоза, вызванного применением Г-КСФ [16–18].

В представленном нами клиническом примере развитию ОРДС способствовали такие повреждающие факторы, как легочная инфекция на фоне постцитостатической нейтропении, периодические аспирации как проявления бульбарного синдрома, применение Г-КСФ. У нашей пациентки основным, по-видимому, являлся прямой механизм повреждения легких, что подтверждалось данными рентгенологического исследования и компьютерной томографии (неравномерное снижение пневматизации легочной ткани с симптомом воздушной бронхограммы) и в какой-то степени объясняло отсутствие положительного эффекта от применения РЕЕР более 10 см H₂O [19–21].

С учетом крайне тяжелой рефрактерной гипоксемии, короткого периода ИВЛ с жесткими параметрами, отсутствия абсолютных противопоказаний и стабилизации опухолевого процесса, а также возможности проведения дальнейшего специфического лечения пациентке была показана ЭКМО в качестве терапии спасения. Решение о применении данного метода было принято в рамках консилиума.

ЭКМО обеспечивает адекватную оксигенацию, дает возможность минимизировать риск баротравмы и ток-

сического действия кислорода, а также дает время для выявления и устранения причин развития ОРДС.

Это сложная инвазивная процедура с высокими собственными рисками, тогда как цитопения и иммуносупрессия у пациентов с онкологическими заболеваниями сильно повышают вероятность развития геморрагических и инфекционных осложнений. Однако при развитии ОРДС, рефрактерного к традиционным методам интенсивной терапии, единственным эффективным способом поддержания жизнедеятельности может оказаться ЭКМО [2, 22].

Данный метод может применяться у детей с онкологической патологией с учетом течения основного заболевания и факторов риска при условии строгого выполнения рекомендаций по сопроводительной терапии, лабораторному контролю и мониторингу.

Заключение

Наше клиническое наблюдение показало, что ЭКМО является эффективной терапией спасения при развитии жизнеугрожающих расстройств легочного газообмена и может использоваться у детей с онкологическими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cortina G., Neu N., Kropshofer G. et al. Extracorporeal membrane oxygenation offers long-term survival in childhood leukemia and acute respiratory failure. *Crit Care* 2018;22(1):222. DOI: 10.1186/s13054-018-2134-6.
2. Gow K.W., Heiss K.F., Wulkan M.L. et al. Extracorporeal life support for support of children with malignancy and respiratory or cardiac failure: the extracorporeal life support experience. *Crit Care Med* 2009;37(4):1308–16. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819cf01a.
3. Smith S., Butt W., Best D., MacLaren G. Long-term survival after extracorporeal life support in children with neutropenic sepsis. *Intensive Care Med* 2016;42(5):942–3. DOI: 10.1007/s00134-015-4163-9.
4. Di Nardo M., Locatelli F., Palmer K. et al. Extracorporeal membrane oxygenation in pediatric recipients of hematopoietic stem cell transplantation: an updated analysis of the extracorporeal life support organization experience. *Intensive Care Med* 2014;40(5):754–6. DOI: 10.1007/s00134-014-3240-9.
5. Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторно-дистресс-синдрома. *Анестезиология и реаниматология* 2020;(2):5–39. [Yaroshetskiy A.I., Gritsan A.I., Avdeev S.N. et al. Diagnostics and intensive therapy of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesteziologiya i Reanimatologiya* = Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology 2020;(2):5–39. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215.
6. Young A.Y., Shannon V.R. Acute respiratory distress syndrome in cancer patients. In: *Oncologic Critical Care*. Eds.: J. Nates, K. Price. Springer, Cham, 2020. DOI: 10.1007/978-3-319-74588-6_48.
7. Azoulay E., Lemiale V., Mokart D. et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Intensive Care Med* 2014;40(8):1106–14. DOI: 10.1007/s00134-014-3354-0.
8. Taccone F.S., van den Abeele A.M., Bulpa P. et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes. *Crit Care* 2015;19(1):7. DOI: 10.1186/s13054-014-0722-7.
9. Eggimann P., Garbino J., Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003;3(11):685–702. DOI: 10.1016/S1473-3099(03)00801-6.
10. Elbahlawan L., Rains K.J., Stokes D.C. Respiratory care considerations in the childhood cancer patient. *Respir Care* 2017;62(6):765–75. DOI: 10.4187/respcare.05223.
11. Shah R.D., Wunderink R.G. Viral pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 2017;38(1):113–25. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.11.013.
12. Vakil E., Evans S.E. Viral pneumonia in patients with hematologic malignancy or hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Chest Med* 2017;38(1):97–111. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.11.002.
13. Leoni D., Encina B., Rello J. Managing the oncologic patient with suspected pneumonia in the intensive care unit. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016;14(10):943–60. DOI: 10.1080/14787210.2016.1228453.
14. Young A.Y., Leiva Juarez M.M., Evans S.E. Fungal pneumonia in patients with hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Chest Med* 2017;38:479–91. DOI: 10.1016/j.ccm.2017.04.009.
15. Pergam S.A. Fungal pneumonia in patients with hematologic malignancies and hematopoietic cell transplantation. *Clin Chest Med* 2017;38:279–94. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.12.006.
16. Karlin L., Darmon M., Thiéry G. et al. Respiratory status deterioration during G-CSF-induced neutropenia recovery. *Bone Marrow Transplant* 2005;36(3):245–50. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705037.
17. Azoulay E., Darmon M. Acute respiratory distress syndrome during neutropenia recovery. *Crit Care* 2010;14(1):114. DOI: 10.1186/cc8198.
18. Rhee C.K., Kang J.Y., Kim Y.H. et al. Risk factors for acute respiratory distress syndrome during neutropenia recovery in patients with hematologic malignancies. *Crit Care* 2009;13(6):173. DOI: 10.1186/cc8149.
19. Soubani A.O., Shehada E., Chen W., Smith D. The outcome of cancer patients with acute respiratory distress

- syndrome. *J Crit Care* 2014;29(1): 183.e7–12. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.10.011.
20. Garcia C.S., Pelosi P., Rocco P.R. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: are they different? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008;20(2):178–83.
21. Thille A.W., Richard J.C., Maggiore S.M. et al. Alveolar recruitment in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: comparison using pressure-volume curve or static compliance. *Anesthesiology* 2007;106:212–7. DOI: 10.1097/0000542-200702000-00007.
22. Lee S.W., Kim Y.S., Hong G. Extracorporeal membrane oxygenation as a rescue therapy for acute respiratory failure during chemotherapy in a patient with acute myeloid leukemia. *J Thorac Dis* 2017;9(2):133–7. DOI: 10.21037/jtd.2017.02.23

Вклад авторов

Е.П. Евсютина: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Ю.В. Диникина: разработка дизайна статьи, анализ полученных данных, научное редактирование статьи;
А.Ю. Смирнова, Е.Е. Федуллова, А.А. Терёшина, М.М. Кириченко, И.И. Горелов, А.К. Латыпов: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
К.А. Морозов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, разработка дизайна статьи;
И.Н. Меньшугин: анализ научного материала, анализ полученных данных, разработка дизайна статьи;
М.Б. Белогурова, В.А. Мазурок: анализ научного материала, анализ полученных данных, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

E.P. Evsyutina: reviewing of publications on the article's topic, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
Yu.V. Dinikina: article design development, analysis of the obtained data, article editing;
A.Yu. Smirnova, E.E. Fedulova, A.A. Tereshina, M.M. Kirichenko, I.I. Gorelov, A.K. Latypov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
K.A. Morozov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article design development;
I.N. Menshugin: analysis of scientific material, analysis of the obtained data, article design development;
M.B. Belogurova, V.A. Mazurok: analysis of scientific material, analysis of the obtained data, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.П. Евсютина / E.P. Evsyutina: <https://orcid.org/0000-0002-3044-7167>
Ю.В. Диникина / Yu.V. Dinikina: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>
А.Ю. Смирнова / A.Yu. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0002-5293-9568>
А.А. Терёшина / A.A. Tereshina: <https://orcid.org/0000-0003-1191-0571>
М.Б. Белогурова / M.B. Belogurova: <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.

Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-86-93



Роль микробиома в патогенезе инфекционного и иммунологического повреждения желудочно-кишечного тракта у детей с онкогематологическими заболеваниями

Д.А. Моргачева, Ю.В. Диникина, Ю.К. Тошина, М.Б. Белогурова

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

Контакты: Дарья Андреевна Моргачева morgachevadarya483@gmail.com

Инфекционные осложнения остаются одной из наиболее значимых проблем, ассоциированных с противоопухолевой терапией у онкологических пациентов. В результате проводимой цитотоксической, лучевой, а также антибактериальной терапии возникают дисбиоз и повреждение слизистого барьера желудочно-кишечного тракта. Эти изменения приводят к развитию мукозита, тем самым повышая риск эндогенной транслокации микрофлоры с последующим вероятным развитием тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний. Кроме этого, существующие на сегодняшний день данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между нарушениями в кишечном микробиоме и развитием посттрансплантационной реакции «трансплантат против хозяина». В статье приведены существующие парадигмы в отношении определения роли функционального состояния желудочно-кишечного тракта у онкологических пациентов в целях оптимизации подходов к профилактике и противомикробному лечению.

Ключевые слова: детская онкология, химиотерапия, мукозит, фебрильная нейтропения, транслокация, кишечный микробиом

Для цитирования: Моргачева Д.А., Диникина Ю.В., Тошина Ю.К., Белогурова М.Б. Роль микробиома в патогенезе инфекционного и иммунологического повреждения желудочно-кишечного тракта у детей с онкогематологическими заболеваниями. Онкогематология 2021;16(2):86–93. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-86-93.

The microbiome role in pathogenesis of inflammatory and immune alterations of gastrointestinal tract in pediatric patients with cancer

D.A. Morgacheva, Yu.V. Dinikina, Yu.K. Toshina, M.B. Belogurova

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

Contacts: Dar'ya Andreevna Morgacheva morgachevadarya483@gmail.com

Infectious complications remain one of the most significant problem associated with anticancer therapy in oncological patients. Cytotoxic, radiation and antibacterial therapy induce dysbiosis and gastrointestinal mucosal barrier injury. These changes lead to the mucositis, thereby increasing the risk of endogenous microflora translocation with following probable development of severe infectious and inflammatory diseases. In addition, current evidence suggests that there is a relationship between gut microbiome disturbances and post-transplant graft *versus* host disease development. The article presents the existing paradigms of determining the role of gastrointestinal tract functional condition in cancer patients in order to optimize prevention and antimicrobial treatment approaches.

Key words: pediatric oncology, chemotherapy, mucositis, febrile neutropenia, translocation, intestinal microbiome

For citation: Morgacheva D.A., Dinikina Yu.V., Toshina Yu.K., Belogurova M.B. The microbiome role in pathogenesis of inflammatory and immune alterations of gastrointestinal tract in pediatric patients with cancer. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(2):86–93. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-86-93.

Введение

Человеческий организм колонизирован множеством микроорганизмов, состав которых существенно отли-

чается в различных органах и даже их отделах [1]. Большое число факторов, таких как возраст, состояние здоровья, окружающая среда, генетические факторы,

играют важную роль в микробной колонизации человеческого организма. Совокупность микроорганизмов, населяющих определенный орган или ткань, носит название микробиома или микробиомного облака. В настоящее время наиболее изучен бактериальный микробиом, однако в формировании микробных экосистем принимают участие также грибы, вирусы и археи [2]. Взаимодействуя между собой, а также с организмом хозяина, комменсалы играют важную роль как в нормальных физиологических процессах, так и в развитии патологических состояний.

Наиболее разнообразный и густо заселенный микробиом находится в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), который колонизирован приблизительно 100 трлн прокариот, представленных преимущественно облигатными анаэробами [3]. В неонатальном периоде кишечная флора достаточно однообразна и представлена в основном бактериями рода *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и факультативными анаэробами семейства *Enterobacteriaceae*, что претерпевает изменения по мере взросления ребенка.

«Здоровый» интестинальный микробиом характеризуется большим разнообразием микроорганизмов и достаточным количеством кишечных комменсалов [2, 4], при этом до 90 % нормальной кишечной флоры представлено облигатными анаэробами типов *Firmicutes*, *Clostridiales*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes* [3].

Кишечный микробиом играет важную роль в различных физиологических процессах в организме человека. Так, например, была выявлена взаимосвязь между ранними нарушениями в составе кишечного микробиома (кесарево сечение, антибактериальная терапия) и последующим развитием аллергических и аутоиммунных заболеваний. Данный феномен получил название гигиенической гипотезы, которая предполагает, что роль микробиома состоит в стимуляции созревания и развития иммунной системы [5].

Другой важной его функцией является колонизационная резистентность — создание барьера, который препятствует инвазии и бурному росту более патогенных микроорганизмов. В настоящее время известно, что комменсалы могут препятствовать колонизации патогенных микроорганизмов путем конкуренции за углеводы и другие нутриенты, а также с помощью секреции антимикробных субстанций и через взаимодействие с иммунной системой хозяина [2]. Помимо стимуляции созревания иммунной системы и создания колонизационного барьера кишечный микробиом также играет важную роль в процессах переваривания и усвоения нутриентов, выполняет трофическую функцию на уровне энтероцитов [3].

При воздействии на организм человека различных патогенных факторов происходит нарушение мутуализма, возникает сдвиг в составе нормального микробиома, что проявляется снижением общего микробного разнообразия и повышенной концентрацией потенциально патогенных микроорганизмов. Данное состояние

называется дисбиозом и характеризуется отрицательным влиянием на организм хозяина [1, 3].

Особенности изменения микробиома у пациентов с онкологическими заболеваниями

Лечение онкологических заболеваний, как правило, сопровождается развитием дисбиоза, что обусловлено прямым повреждающим действием цитотоксических агентов и ионизирующего излучения на микробиом различных систем организма. Кроме этого, инфекционные осложнения в период индуцированной иммуносупрессии требуют безотлагательной инициации противомикробной терапии широкого спектра действия в целях снижения рисков развития фульминантного сепсиса и ассоциированной летальности [6–10]. При этом отсутствие селективного действия на патогенные микроорганизмы определяет отрицательное влияние антимикробных препаратов и на нормальный микробиом различных систем, в том числе ЖКТ. Последствия такого патогенного действия могут проявляться на местном или системном уровне и зависят от типа повреждающего агента, интенсивности его воздействия, а также от исходного состояния микробиома.

Воздействие цитотоксических агентов и ионизирующего излучения вызывает деструкцию энтероцитов, а химио- и антибактериальные препараты — повреждение слизистого барьера (ПСБ), развитие дисбиоза и угнетение иммунного ответа [11]. Проявлением дисбиоза выступает уменьшение качественного разнообразия микробиоты, количества ключевых комменсалов рода *Faecalibacterium* и *Ruminococcus* с одновременным развитием доминирования видов *Enterococcus*, *Streptococcus* и бурным ростом числа потенциально патогенных микроорганизмов (патобионтов), в том числе различных протеобактерий [11–13]. Чаще всего такими патобионтами становятся представители семейства *Enterobacteriaceae*, а именно *Escherichia coli*, *Shigella* spp. и *Klebsiella* spp. Помимо бактериальных патобионтов важную роль играют дрожжеподобные грибы, среди которых наиболее значимыми являются грибы рода *Candida* [14]. Следует отметить, что анаэробы в составе кишечной микробиоты формируют барьер, препятствуя колонизации патобионтов (например, *Enterococcus* spp.), а использование различных групп антибактериальных препаратов может разнонаправленно действовать на состав кишечного микробиома. Например, терапия метронидазолом способствует увеличению риска доминирования *Enterococcus* spp., тогда как терапия антибиотиками фторхинолонового ряда ассоциирована со снижением риска доминирования *Proteobacteria* spp. [11].

Целостность слизистых барьеров — важный компонент защиты от инфекционных агентов, что обеспечивается за счет мукозального барьера, эпителиального слоя клеток и местной иммунной системы слизистой оболочки [2]. Воспаление и нарушение целостности слизистой оболочки (мукозит) являются одними из самых частых

осложнений лекарственной терапии онкогематологических заболеваний у детей, которые развиваются с частотой до 80 % [15]. Несмотря на то что чаще всего речь идет об оральном мукозите, аналогичные процессы повреждения слизистой оболочки происходят на протяжении всего ЖКТ, что играет ключевую роль в развитии инфекционных осложнений и определяет увеличение уровня летальности [16].

В основе патогенеза ПСБ ЖКТ цитостатическими агентами лежит прямое воздействие на цепи ДНК базальных энтероцитов и клеток нижележащих тканей с параллельным образованием активных форм кислорода. В ответ на повреждение ДНК и образование активных форм кислорода происходит активация некоторых транскрипционных факторов, в том числе ядерного фактора κB , в результате чего начинают синтезироваться провоспалительные цитокины, в том числе фактор некроза опухоли α , интерлейкины (IL) 1β и 6. Эти белки стимулируют повреждение соединительной ткани, уменьшают оксигенацию эпителия, что ведет к повреждению и гибели базальных энтероцитов [17]. В результате этих процессов возникает травматизация слизистой оболочки с нарушением ее целостности и развитием мукозита. Кроме этого, у пациентов в период постцитостатической нейтропении имеет место повреждение фагоцитарного механизма защиты, в норме препятствующего транслокации микроорганизмов через слизистые оболочки [18].

Образовавшиеся в слизистой оболочке дефекты становятся входными воротами для эндогенных микроорганизмов, причем пик проницаемости слизистого барьера приходится на 10–14-е сутки после начала цитотоксической терапии [19]. Это создает условия для транслокации микроорганизмов в системный кровоток с последующим развитием бактериемии и сепсиса [13, 17]. В ряде исследований было продемонстрировано, что именно ПСБ является более значимой причиной инфекционных осложнений, нежели глубина и длительность постцитостатической нейтропении у пациентов после химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [20, 21]. При этом количество дней с лихорадкой и ранними эпизодами инфекции у пациентов с солидными опухолями, лимфомами, а также у пациентов после ТГСК увеличивается пропорционально степени тяжести мукозита [16, 22, 23].

С учетом роли ПСБ и феномена транслокации в развитии инфекционных осложнений у онкогематологических пациентов в настоящий момент корректно говорить не только о фебрильной нейтропении у данной когорты больных, но и о фебрильном мукозите [24]. Концепция фебрильного мукозита также поддерживается наличием соответствующих наблюдений о снижении частоты эпизодов лихорадки и инфекций при уменьшении степени ПСБ [8]. Следует подчеркнуть, что таковая будет различной в зависимости от типа злокачественной опухоли и ассоциированного с ней объема цитотоксической

терапии. При этом интенсивная противоопухолевая терапия, используемая в лечении онкогематологических заболеваний, будет сопряжена с большим риском ПСБ и соответствующих воспалительных осложнений. Точная роль слизистого барьера в лечении солидных опухолей остается не до конца понятной, что требует проведения дополнительных исследований [8].

Следует подчеркнуть, что лихорадка при ПСБ не всегда считается симптомом инфекционного процесса, что может определять иные терапевтические подходы, ограничивающие использование противомикробных препаратов [8]. Одним из вероятных механизмов может являться высвобождение цитокинов иммунными и стромальными клетками (например, эпителиальными) с участием паттернраспознающих рецепторов, в частности толл-рецепторов, в ответ на различные микроорганизмы [8, 25]. При этом мощными индукторами высвобождения цитокинов являются эндогенные микроорганизмы и молекулярные паттерны патогенов (патоген-ассоциированные молекулярные фрагменты молекул (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)) — компоненты клеточной стенки бактерий и грибов (липополисахариды, липопептиды, липопротеины, пептидогликан и др. либо микробные нуклеиновые кислоты или белки), а также молекулярные фрагменты, ассоциированные с опасностью (danger-associated molecular patterns, DAMPs), способные вызывать мощный воспалительный ответ на повреждение тканей [8].

Если говорить о развитии инфекционных осложнений у пациентов с химиоиндуцированной нейтропенией, то возбудителями таковых, как правило, являются оппортунистические патогены, колонизирующие на коже, в ротовой полости, ЖКТ [8], тогда как у пациентов с хронической идиопатической нейтропенией и онкогематологическими заболеваниями до начала терапии инфекционные эпизоды в основном ассоциированы с облигатными патогенами с поражением органов дыхания и кожи, а их частота значительно ниже, что может быть объяснено отсутствием ПСБ [8, 26]. В исследовании Y. Taig и соавт. была продемонстрирована взаимосвязь между избыточным количеством представителей *Enterococcus* spp. или *Proteobacteria* spp. в составе кишечной микробиоты и повышенной частотой развития системной инфекции кровотока, вызванной этими микроорганизмами, у пациентов после аллогенной ТГСК (аллотГСК) [11].

Нарушения микробиома и ПСБ на сегодняшний день ассоциированы не только с развитием инфекционных осложнений, но и с посттрансплантационной реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Помимо вышеописанного механизма повреждения тканей вследствие высвобождения провоспалительных цитокинов большая роль отводится дисбиозу, связанному с уменьшением количества микроорганизмов, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, например бутират. Бутират — эссенциальный источник энергии для

кишечных эпителиоцитов, способствует поддержанию целостности слизистого барьера кишки [27]. Бутират также является ингибитором гистондеацетилазы и ингибирует антигенстимулированные Т-лимфоциты, которые играют ключевую роль в развитии РТПХ [28, 29]. Помимо того что кишечный микробиом может стимулировать развитие острой РТПХ, его качественный состав может быть предиктором развития данной реакции. В исследовании Y. Taig и соавт. была изучена корреляция разнообразия кишечного микробиома с общей смертностью, которая была значительно выше у пациентов группы с низким микробным разнообразием. При проведении сравнительного анализа 2 групп пациентов с высоким и низким разнообразием кишечной микробиоты на момент приживления трансплантата было продемонстрировано достоверное различие в 3-летней общей выживаемости, которая составила 67 и 36 % соответственно [30]. В исследовании педиатрической популяции пациентов после аллотГСК показано, что у пациентов с развившейся РТПХ было снижено разнообразие кишечной микробиоты до проведения аллотГСК по сравнению с пациентами без таковой. Кроме этого, у данной когорты больных было уменьшено количество представителей типов *Bacteroidetes* spp., *Faecalibacterium* spp. и *Ruminococcus* spp. [12].

В настоящее время существуют данные о том, что помимо общего разнообразия кишечной микробиоты имеет значение и относительное количество конкретных микроорганизмов. Так, в исследовании R.R. Jenq и соавт. была представлена взаимосвязь между относительным увеличением бактерий рода *Blautia* spp. в образцах фекалий и снижением РТПХ-ассоциированной смертности после аллотГСК [31].

Другими факторами, предрасполагающими к развитию дисбиоза и атрофии слизистой оболочки кишечника, являются изменение диеты и уменьшение доли энтерального питания в период проведения химиотерапии, что, в свою очередь, приводит к повышению риска транслокации эндогенных микроорганизмов [32, 33]. Энтеральное питание с использованием назогастральных зондов у пациентов после ТГСК в раннем посттрансплантационном периоде снижает риск развития инфекционных осложнений и острой РТПХ III–IV степени по сравнению с парентеральным [34, 35].

Методы оценки состояния микробиома и желудочно-кишечного тракта

Оправданным подходом является разделение пациентов по группам риска развития осложнений до начала противоопухолевой терапии. Стратификация основывается на таких факторах, как возраст, пол, объем проводимой терапии (схема, интенсивность), генетическая предрасположенность [8]. Гены, ассоциированные с метаболизмом лекарственных препаратов, функцией органов, иммунным статусом, регенерацией тканей, с высокой вероятностью вовлечены в процесс

повреждения слизистых оболочек, развития нейтропении и инфекционных осложнений. Так, в исследовании K. Miedema и соавт. было установлено, что 4 варианта однонуклеотидных полиморфизмов в гене *TLR4* ассоциированы с повышенным риском развития химиоиндуцированной нейтропении у детей с острым лимфобластным лейкозом [36]. Кроме этого, описаны полиморфизмы в генах *MBL2*, *TLR4* и *CLEC7A*, связанные с увеличением частоты бактериальных и грибковых инфекций [23], *NOD2* — с болезнью Крона и РТПХ [37], дектине 1 *Y238X* — с рисками инвазивного аспергиллеза после ТГСК [23, 38].

Один из объективных критериев, позволяющих оценить степень ПСБ кишки, — количественная оценка цитруллина в плазме крови. Цитруллин, являясь аминокислотой, синтезируемой энтероцитами кишечника из глутамина, может служить простым и надежным маркером функционирующей метаболической массы энтероцитов у детей и взрослых. Уровень плазменного цитруллина напрямую коррелирует с остаточной длиной тонкой кишки при таких заболеваниях кишечника, как синдром короткой кишки, обширные энтеропатии, специфическое поражение после химиотерапии и лучевой терапии [39]. В ряде исследований было продемонстрировано, что низкая концентрация цитруллина в плазме (<10 мкмоль/л) ассоциирована с тяжелым повреждением интестинального слизистого барьера [20, 21, 40]. Кроме этого, выявлена строгая связь тяжести интестинального мукозита с изменением уровня С-реактивного белка, являющегося биомаркером воспаления и коррелирующим с выработкой провоспалительных цитокинов, например IL-8 [41].

На сегодняшний день одно из наиболее современных и перспективных направлений — персонализированный подход в изучении микробиома. Данный метод предполагает изучение образца кишечного содержимого у конкретного больного с использованием технологии секвенирования гена 16s рРНК или метагеномного секвенирования, которое позволяет определить весь генетический материал в образце с определением конкретных представителей микробиоты и их количественного соотношения [42, 43]. Исследователи предполагают, что эти данные в перспективе позволят более точно установить взаимоотношения микробиома с макроорганизмом, выделить предиктивные факторы развития РТПХ и инфекционных осложнений, а также создать систему стратификации для таких больных в целях улучшения результатов терапии [42].

Современные подходы к терапии

Потенциальные терапевтические опции в отношении интестинальной микробиоты у онкогематологических пациентов включают главным образом следующие группы препаратов: антибиотики, пребиотики, пробиотики и постбиотики. Антибактериальная терапия у пациентов данной группы, с одной стороны, снижает риск бактериальных осложнений и смертности, с другой стороны,

может стать триггером для развития дисбиоза [44]. Концепции фебрильной нейтропении и фебрильного мукозита являются взаимодополняющими при определении тактики лечения. Антибактериальная профилактика может быть наиболее оправданной при наличии ПСБ. При появлении лихорадки эмпирическое назначение парентеральной антибактериальной терапии считается рутинной практикой, тем не менее не всегда возможно предположить, у какой категории больных данный подход будет эффективным и оправданным. Крайне необходима верификация причин лихорадки путем выявления очага инфекции на основании клинических и микробиологических данных. Цель проводимых диагностических мероприятий — наиболее быстрая замена эмпирической противомикробной терапии на направленную, что позволит снизить частоту нерационального использования противомикробных препаратов, риск развития резистентных штаммов микроорганизмов, токсичность проводимой терапии, а также улучшить экономическую составляющую лечения [45].

Другим направлением терапии может стать ускорение восстановления повреждения слизистых оболочек, препятствующее микробной транслокации, бактериемии и активации иммунных реакций с участием RAMPs [44]. Возможной терапевтической опцией является использование факторов, стимулирующих рост стволовых клеток кишечного эпителия, например IL-22, глюкагоноподобного пептида, модуляции активации паттернраспознающих рецепторов и кишечной микробиоты [22, 46, 47].

Кроме вышеперечисленных методов рекомендована коррекция дефицита противомикробных пептидов (например, лактоферрина и дефензина) путем использования противовоспалительных цитокинов (например, IL-10) [8, 48]. Возможной терапевтической опцией может быть использование рекомбинантного человеческого фактора роста фибробластов, рекомбинантного человеческого IL-11, а также режимов кондиционирования сниженной интенсивности [44, 49, 50].

Опция использования пробиотиков у больных после аллотГСК в настоящий момент остается спорной. Применение препаратов с изученным пробиотическим потенциалом, например содержащих штаммы лактобактерий, способствует восстановлению нормального состава кишечного микробиома, увеличивает его разнообразие, обладает противовоспалительным эффектом и способствует восстановлению целостности интестинального эпителия [51–53]. Однако у пациентов в состоянии нейтропении и иммуносупрессии данная группа препаратов несет потенциальный риск бактериальной транслокации и бактериемии ввиду содержания в них живых микроорганизмов [54]. В настоящее время проводится много исследований, целью которых является определение безопасности и эффективности использования пробиотиков *Lactobacillus* spp. у пациентов в период химиотерапевтического лечения и аллотГСК, в том числе у детей. J. Reyna-Figueroa

и соавт. получили данные о безопасности применения пробиотиков *Lactobacillus rhamnosus* у детей на этапе терапии индукции и реиндукции острого лимфобластного и миелобластного лейкозов [55]. Эффективность такого лечения была продемонстрирована в виде уменьшения эпизодов тошноты, рвоты, вздутия живота, метеоризма, запоров и диареи в группе больных, получавших пробиотики [55]. Также опубликованы схожие данные о применении пробиотиков *Lactobacillus plantarum* у детей и подростков на этапе кондиционирования перед аллотГСК и в раннем посттрансплантационном периоде [56]. Тем не менее следует подчеркнуть, что разрешающие критерии, в том числе допустимый уровень лейкоцитов и нейтрофилов, для назначения препаратов данной группы четко не определены, что требует продолжения исследований в этой области.

С точки зрения безопасности более приемлемыми опциями для коррекции кишечного микробиома у таких больных может быть использование пре- и постбиотиков, которые не содержат живые микроорганизмы. Пребиотики представляют собой неперевариваемые субстанции, способствующие росту определенных микроорганизмов *in vivo*, а постбиотики — неживые продукты метаболизма, которые также активны в организме хозяина. Так, в настоящее время изучаются пребиотики, приводящие к росту *Clostridiales* spp. и других бактерий, синтезирующих короткоцепочечные жирные кислоты, способствующие поддержанию барьерной функции кишки и, возможно, профилактирующие развитие РТПХ [31].

Одним из наиболее изучаемых в последние годы методов коррекции состава кишечной микрофлоры является трансплантация фекальной микробиоты. Суть процедуры заключается в восстановлении физиологического кишечного микробиомного состава путем трансплантации микроорганизмов в ЖКТ реципиента. Данный метод наиболее изучен и продемонстрировал свою эффективность в терапии у пациентов после аллотГСК с рецидивирующей инфекцией, вызванной *Clostridioides difficile* [57]. В исследованиях на небольших группах больных было продемонстрировано, что трансплантация фекальной микробиоты может быть эффективна в лечении РТПХ у пациентов после аллотГСК, а также в качестве терапии у гематологических больных с интестинальной колонизацией антибиотикорезистентными штаммами бактерий [58, 59]. В настоящий момент проводятся исследования оценки эффективности аутологичной трансплантации фекальной микробиоты, при которой образец фекалий, собранный у пациента заранее, трансплантируется этому же больному после выполнения аллотГСК [60]. Необходимо отметить, что приведенные данные о возможностях трансплантации фекальной микробиоты у больных, перенесших аллотГСК, касаются взрослой популяции. Аналогичные данные о применении такого метода у детей с онкогематологической патологией находятся на стадии клинических исследований.

Заключение

Несмотря на то что на сегодняшний день четко установлена роль комменсальных микроорганизмов, в частности представителей кишечного микробиома, в развитии инфекционных осложнений и посттрансплантационной РТПХ у онкологических пациентов, терапевтические опции коррекции таких осложнений достаточно ограничены. Необходимы дальнейшие исследования для более детального понимания взаимоотношений между микробиомом и макроорганизмом в целях поиска новых терапевтических стратегий и улучшения прогноза у онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van Vliet M.J., Tissing W.J., Dun C.A. et al. Chemotherapy treatment in pediatric patients with acute myeloid leukemia receiving antimicrobial prophylaxis leads to a relative increase of colonization with potentially pathogenic bacteria in the gut. *Clin Infect Dis* 2009;49(2):262–70. DOI: 10.1086/599346.
2. Kelly D.L., Lyon D.E., Yoon S.L., Horgas A.L. The Microbiome and cancer: implications for oncology nursing science. *Cancer Nurs* 2016;39(3):E56–62. DOI: 10.1097/NCC.0000000000000286.
3. Malard F., Gasc C., Plantamura E. et al. High gastrointestinal microbial diversity and clinical outcome in graft-versus-host disease patients. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(12):1493–7. DOI: 10.1038/s41409-018-0254-x.
4. Tanaka M., Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int* 2017;66(4):515–22. DOI: 10.1016/j.alit.2017.07.010.
5. Okada H., Kuhn C., Feillet H., Bach J.F. The “hygiene hypothesis” for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol* 2010;160(1):1–9. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04139.x.
6. Alexander S., Pole J.D., Gibson P. et al. Classification of treatment-related mortality in children with cancer: a systematic assessment. *Lancet Oncol* 2015;16(16):e604–10. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00197-7.
7. Gibson P., Pole J.D., Lazor T. et al. Treatment-related mortality in newly diagnosed pediatric cancer: a population-based analysis. *Cancer Med* 2018;7(3):707–15. DOI: 10.1002/cam4.1362.
8. Van der Velden W.J., Herbers A.H., Netea M.G., Blijlevens N.M. Mucosal barrier injury, fever and infection in neutropenic patients with cancer: introducing the paradigm febrile mucositis. *Br J Haematol* 2014;167(4):441–52. DOI: 10.1111/bjh.13113.
9. Clarke R.T., Jenyon T., van Hamel Parsons V., King A.J. Neutropenic sepsis: management and complications. *Clin Med* 2013;13(2):185–7. DOI: 10.7861/clinmedicine.13-2-185.
10. Wright J.D., Neugut A.I., Ananth C.V. et al. Deviations from guideline-based therapy for febrile neutropenia in cancer patients and their effect on outcomes. *JAMA Intern Med* 2013;173(7):559–68. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.2921.
11. Taur Y., Xavier J.B., Lipuma L. et al. Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2012;55(7):905–14. DOI: 10.1093/cid/cis580.
12. Biagi E., Zama D., Nastasi C. et al. Gut microbiota trajectory in pediatric patients undergoing hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(7):992–8. DOI: 10.1038/bmt.2015.16.
13. Taur Y., Pamer E.G. Microbiome mediation of infections in the cancer setting. *Genome Med* 2016;8(1):40. DOI: 10.1186/s13073-016-0306-z.
14. Petersen C., Round J.L. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol* 2014;16(7):1024–33. DOI: 10.1111/cmi.12308.
15. Miller M.M., Donald D.V., Hagemann T.M. Prevention and treatment of oral mucositis in children with cancer. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2012;17(4):340–50. DOI: 10.5863/1551-6776-17.4.340.
16. Sonis S.T., Oster G., Fuchs H. et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2201–5. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.8.2201.
17. Sonis S.T. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004;4(4):277–84. DOI: 10.1038/nrc1318.
18. Tsuji E., Hiki N., Nomura S. et al. Simultaneous onset of acute inflammatory response, sepsis-like symptoms and intestinal mucosal injury after cancer chemotherapy. *Int J Cancer* 2003;107(2):303–8. DOI: 10.1002/ijc.11196.
19. Blijlevens N.M., van't Land B., Donnelly J.P. et al. Measuring mucosal damage induced by cytotoxic therapy. *Support Care Cancer* 2004;12(4):227–33. DOI: 10.1007/s00520-003-0572-3.
20. Herbers A.H., de Haan A.F., van der Velden W.J. et al. Mucositis not neutropenia determines bacteremia among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2014;16(2):279–85. DOI: 10.1111/tid.12195.
21. Van der Velden W.J., Herbers A.H., Feuth T. et al. Intestinal damage determines the inflammatory response and early complications in patients receiving conditioning for a stem cell transplantation. *PLoS One* 2010;5(12):e15156. DOI: 10.1371/journal.pone.0015156.
22. Nagalingam N.A., Lynch S.V. Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(5):968–84. DOI: 10.1002/ibd.21866.
23. Chai L.Y., de Boer M.G., van der Velden W.J. et al. The Y238X stop codon polymorphism in the human β -glucan receptor dectin-1 and susceptibility to invasive aspergillosis. *J Infect Dis* 2011;203(5):736–43. DOI: 10.1093/infdis/jiq102.
24. Blijlevens N.M.A., Logan R.M., Netea M.G. Mucositis: from febrile neutropenia to febrile mucositis. *J Antimicrob Chemother* 2009;63(suppl_1):i36–40. DOI: 10.1093/jac/dkp081.
25. Алямкина Е.А., Долгова Е.В., Проскурина А.С. и др. Внутриклеточные системы обнаружения экзогенных нуклеиновых кислот и механизмы запуска иммунных реакций в ответ на интернализацию экзогенной ДНК. *Медицинская иммунология* 2013;15(5):413–30. [Alyamkina E.A., Dolgova E.V., Proskurina A.S. et al. Intracellular systems for exogenous nucleic acids detection and triggering mechanisms of immune response to exogenous DNA internalization. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology* 2013;15(5):413–30. (In Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2013-5-413-430.
26. Palmblad J., Papadaki H.A. Chronic idiopathic neutropenias and severe congenital neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2008;15(1):8–14. DOI: 10.1097/MOH.0b013e3282f172d3.
27. Vinolo M.A., Rodrigues H.G., Nachbar R.T., Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients* 2011;3(10):858–76. DOI: 10.3390/nu3100858.
28. Mathewson N.D., Jenq R., Mathew A.V. et al. Gut microbiome-derived metabolites modulate intestinal epithelial cell damage and mitigate graft-versus-host disease. *Nat Immunol* 2016;17(5):505–13. DOI: 10.1038/ni.3400.
29. Choi S.W., Gatz E., Hou G. et al. Histone deacetylase inhibition

- regulates inflammation and enhances Tregs after allogeneic hematopoietic cell transplantation in humans. *Blood* 2015;125(5):815–9. DOI: 10.1182/blood-2014-10-605238.
30. Taur Y., Jenq R.R., Perales M.A. et al. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2014;124(7):1174–82. DOI: 10.1182/blood-2014-02-554725.
 31. Jenq R.R., Taur Y., Devlin S.M. et al. Intestinal blautia is associated with reduced death from graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(8):1373–83. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.04.016.
 32. Sax H.C., Illig K.A., Ryan C.K., Hardy D. J. Low-dose enteral feeding is beneficial during total parenteral nutrition. *Am J Surg* 1996;171(6):587–90. DOI: 10.1016/s0002-9610(96)00039-6.
 33. Chen Y., Zhao Y., Cheng Q. et al. The role of intestinal microbiota in acute graft-versus-host disease. *J Immunol Res* 2015;2015:145859. DOI: 10.1155/2015/145859.
 34. Evans J.C., Hirani S.P., Needle J.J. Nutritional and post-transplantation outcomes of enteral *versus* parenteral nutrition in pediatric hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review of randomized and nonrandomized studies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(8):e252–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.02.023.
 35. Heubi J.E. Whenever possible, use the gut! *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21(2): 88–90. DOI: 10.1097/00043426-199903000-00003.
 36. Miedema K., te Poele E., Tissing W. et al. Association of polymorphisms in the *TLR4* gene with the risk of developing neutropenia in children with leukemia. *Leukemia* 2011;25(6): 995–1000. DOI: 10.1038/leu.2011.27
 37. Holle E., Rogler G., Herfarth H. et al. Both donor and recipient NOD2/CARD15 mutations associate with transplant-related mortality and GvHD following allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2004;104(3): 889–94. DOI: 10.1182/blood-2003-10-3543.
 38. Cunha C., Di Ianni M., Bozza S. et al. Dectin-1 Y238X polymorphism associates with susceptibility to invasive aspergillosis in hematopoietic transplantation through impairment of both recipient- and donor-dependent mechanisms of antifungal immunity. *Blood* 2010;116(24):5394–402. DOI: 10.1182/blood-2010-04-279307.
 39. Мазурок В.А., Головкин А.С., Горелов И.И. и др. Интестинальная оксигенотерапия критических состояний. Общая реаниматология 2017;13(6):74–91. [Mazurok V.A., Golovkin A.S., Gorelov I.I. et al. Intestinal oxygenotherapy of critical conditions. *Obshchaya reanimatologiya* = General Reanimatology 2017;13(6):74–91. (In Russ.)]. DOI:10.15360/1813-9779-2017-6-74-91.
 40. Herbers A., van der Velden W., de Haan A. et al. Impact of palifermin on intestinal mucositis of HSCT recipients after BEAM. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(1):8–10. DOI: 10.1038/bmt.2013.118.
 41. Blijlevens N.M., Donnelly J.P., DePauw B.E. Inflammatory response to mucosal barrier injury after myeloablative therapy in allogeneic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2005;36(8):703–7. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705118.
 42. Noor F., Kaysen A., Wilmes P., Schneider J.G. The gut microbiota and hematopoietic stem cell transplantation: challenges and potentials. *J Innate Immun* 2019;11(5):405–15. DOI: 10.1159/000492943.
 43. Panek M., Čipčić Paljetak H., Barešić A. et al. Methodology challenges in studying human gut microbiota – effects of collection, storage, DNA extraction and next generation sequencing technologies. *Sci Rep* 2018;8:5143. DOI: 10.1038/s41598-018-23296-4.
 44. Gibson R.J., Keefe D.M., Lalla R.V. et al. Systematic review of agents for the management of gastrointestinal mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21(1):313–26. DOI: 10.1007/s00520-012-1644-z.
 45. Kau A.L., Ahern P.P., Griffin N.W. et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* 2011;474(7351):327–36. DOI: 10.1038/nature10213.
 46. Bhanja P., Saha S., Kabarriti R. et al. Protective role of R-spondin1, an intestinal stem cell growth factor, against radiation-induced gastrointestinal syndrome in mice. *PLoS One* 2009;4(11): e8014. DOI: 10.1371/journal.pone.0008014.
 47. Fort M.M., Mozaffarian A., Stöver A.G. et al. A synthetic TLR4 antagonist has anti-inflammatory effects in two murine models of inflammatory bowel disease. *J Immunol* 2005;174(10):6416–23. DOI: 10.4049/jimmunol.174.10.6416.
 48. Mookherjee N., Hancock R.E. Cationic host defence peptides: innate immune regulatory peptides as a novel approach for treating infections. *Cell Mol Life Sci* 2007;64(7–8):922–33. DOI: 10.1007/s00018-007-6475-6.
 49. Ellis M., Zwaan F., Hedström U. et al. Recombinant human interleukin 11 and bacterial infection in patients with [correction of] haematological malignant disease undergoing chemotherapy: a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2003;361(9354):275–80. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)12322-7.
 50. Bachanova V., Brunstein C.G., Burns L.J. et al. Fewer infections and lower infection-related mortality following non-myeloablative *versus* myeloablative conditioning for allotransplantation of patients with lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(3):237–44. DOI: 10.1038/bmt.2008.313.
 51. Ren Z.G., Liu H., Jiang J.W. et al. Protective effect of probiotics on intestinal barrier function in malnourished rats after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011;10(5):489–96. DOI: 10.1016/s1499-3872(11)60083-0.
 52. Yan F., Cao H., Cover T.L. et al. Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth. *Gastroenterology* 2007;132(2):562–75. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.022.
 53. Jones S.E., Versalovic J. Probiotic *Lactobacillus reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. *BMC Microbiol* 2009;9:35. DOI: 10.1186/1471-2180-9-35.
 54. Mehta A., Rangarajan S., Borate U. A cautionary tale for probiotic use in hematopoietic SCT patients- *Lactobacillus acidophilus* sepsis in a patient with mantle cell lymphoma undergoing hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(3):461–2. DOI: 10.1038/bmt.2012.153.
 55. Reyna-Figueroa J., Barrón-Calvillo E., García-Parra C. et al. Probiotic supplementation decreases chemotherapy-induced gastrointestinal side effects in patients with acute leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019;41(6):468–72. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001497.
 56. Ladas E.J., Bhatia M., Chen L. et al. The safety and feasibility of probiotics in children and adolescents undergoing hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(2): 262–6. DOI: 10.1038/bmt.2015.275.
 57. Song Y., Garg S., Girotra M. et al. Microbiota dynamics in patients treated with fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *PLoS One* 2013;8(11):e81330. DOI: 10.1371/journal.pone.0081330.
 58. Kakihana K., Fujioka Y., Suda W. et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gut. *Blood* 2016;128(16):2083–8. DOI: 10.1182/blood-2016-05-717652.
 59. Bilinski J., Grzesiowski P., Sorensen N. et al. Fecal microbiota transplantation in patients with blood disorders inhibits gut colonization with antibiotic-resistant bacteria: results of a prospective, single-center study. *Clin Infect Dis* 017;65(3): 364–70. DOI: 10.1093/cid/cix252.
 60. Taur Y., Coyte K., Schluter J. et al. Reconstitution of the gut microbiota of antibiotic-treated patients by autologous fecal microbiota transplant. *Sci Transl Med* 2018;10(460):eaap9489. DOI: 10.1126/scitranslmed.aap9489.

Вклад авторов

Д.А. Моргачева: анализ научного материала, написание текста статьи, подготовка списка литературы;

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

Ю.К. Тошина: анализ научного материала;

М.Б. Белогурова: научное редактирование статьи.

Authors' contributions

D.A. Morgacheva: analysis of scientific material, article writing, references list preparation;

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

Yu.K. Toshina: analysis of scientific material;

M.B. Belogurova: scientific article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Моргачева / D.A. Morgacheva: <https://orcid.org/0000-0001-9540-1162>

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

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Сравнительный фармакоэкономический анализ применения препарата позаконазол в таблетированной форме и в виде суспензии для профилактики развития инвазивных грибковых инфекций

И.С. Крысанов^{1,2}, Е.В. Макарова³, В.Ю. Ермакова^{1,2,4}, В.С. Крысанова^{1,2,5}, Н.Н. Климко⁶

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

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

³ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко»; Россия, 105064 Москва, ул. Воронцово поле, 12, стр. 1;

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

⁵ГБУ МО «Научно-практический центр клинко-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области»; Россия, 143403 Красногорск, ул. Карбышева, 4а;

⁶ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 194291 Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, 1/28

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

Цель исследования – сравнительный фармакоэкономический анализ применения препарата позаконазол в таблетированной лекарственной форме для профилактики инвазивных грибковых инфекций у пациентов в возрасте старше 13 лет с длительной нейтропенией и реципиентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Дизайн исследования: фармакоэкономическое исследование; анализ «затраты–эффективность»; анализ «влияние на бюджет»; анализ чувствительности к изменениям исходных параметров модели.

Результаты и заключение. Обзор литературы продемонстрировал, что применение сравниваемых лекарственных препаратов для профилактики инвазивных грибковых инфекций эффективно, при этом наибольшей эффективностью обладает позаконазол. На основании данных исследования фармакокинетики можно говорить об эквивалентности действия различных лекарственных форм позаконазола. Анализ затрат на лекарственные препараты у пациентов с острым миелоидным лейкозом показал, что наименьшие общие затраты были при профилактике инвазивных грибковых инфекций позаконазолом в форме таблеток (197 149,37 руб.) и позаконазолом в форме суспензии (215 911,53 руб.). У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток наименьшие затраты для профилактики инвазивных грибковых инфекций были при использовании позаконазола в форме таблеток (505 070,37 руб.) и позаконазола в форме суспензии (616 652,01 руб.). Анализ «влияние на бюджет» у пациентов с острым миелоидным лейкозом показал, что при возможном размере когорты 2288 человек увеличение доли применения позаконазола в форме таблеток с 5 до 15 % и суспензии с 20 до 35 % при снижении доли использования вориконазола с 25 до 15 % и флуконазола с 50 до 35 % в государственных закупках позволит снизить затраты бюджета на 30 441 219,72 руб., а у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток – на 11 219 243,54 руб. (из расчета на 100 пациентов).

Ключевые слова: позаконазол, инвазивные грибковые инфекции, анализ «затраты–эффективность», анализ «влияние на бюджет»

Для цитирования: Крысанов И.С., Макарова Е.В., Ермакова В.Ю. и др. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения препарата позаконазол в таблетированной форме и в виде суспензии для профилактики развития инвазивных грибковых инфекций. Онкогематология 2021;16(2):94–107. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-94-107.

Comparative pharmacoeconomic analysis of posaconazole therapy in tablet form and in suspension for invasive fungal infections prevention

I.S. Krysanov^{1,2}, E.V. Makarova³, V.Yu. Ermakova^{1,2,4}, V.S. Krysanova^{1,2,5}, N.N. Klimko⁶

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

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

³N.A. Semashko National Research Institute of Public Health; Build. 1, 12 Vorontsovo Pole, Moscow 105064, Russia;

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

⁵Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis of the Ministry of Health of the Moscow Region; 4a Karbysheva St., Krasnogorsk 143403, Russia;

⁶I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1/28 Sant'yago-de-Kuba St., Saint-Petersburg 194291 Russia

Contacts: Ivan Sergeevich Krysanov krysanov-ivan@mail.ru

The objective of the study was to conduct a comparative pharmacoeconomic analysis of the treatment with posaconazole in a tablet form for the prevention of invasive fungal infections in patients aged 13 years and older with prolonged neutropenia and hematopoietic stem cell transplant recipients.

Study design: pharmacoeconomic study, cost-effectiveness analysis; budget impact analysis; sensitivity analysis to changes in the initial parameters of the model.

Results and conclusion. A literature review has shown that the use of the compared drugs for the prevention of invasive fungal infections is effective, with posaconazole being the most effective. Based on pharmacokinetic studies data, we can state the equivalence of the action of various drug forms of posaconazole. A cost analysis of drugs showed that the lowest total costs were for the prevention of invasive fungal infections in patients with acute myeloid leukemia with posaconazole tablets (197,149.37 rub.) and posaconazole suspension (215,911.53 rub.). The lowest cost for the prevention of invasive fungal infections in patients with hematopoietic stem cell transplant was shown by posaconazole in tablets (505,070.37 rub.) and posaconazole in suspension (616,652.01 rub.). Budget impact analysis in acute myeloid leukemia patients showed that with a possible cohort size of 2288 people an increase in the share of posaconazole in tablets from 5 to 15 %, in suspension from 20 to 35 % and with a decrease in the share of voriconazole from 25 to 15 %, and the share of fluconazole from 50 to 35 % in public procurement will reduce budget costs by 30,441,219.72 rub., and in patients with hematopoietic stem cell transplant – by 11,219,243.54 rub. (per 100 patients).

Key words: posaconazole, invasive fungal infections, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis

For citation: Krysanov I.S., Makarova E.V., Ermakova V.Yu. et al. Comparative pharmacoeconomic analysis of posaconazole therapy in tablet form and in suspension for invasive fungal infections prevention. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(2):94–107. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-94-107.

Введение

Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) являются серьезной причиной заболеваемости и летальности среди пациентов гематологического профиля, получающих миелосупрессивную, иммуносупрессивную терапию и химиопрепараты, а также у реципиентов трансплантатов гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [1].

Согласно регистру «Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность)», подготовленному в 2020 г. МНИОИ им. П.А. Герцена, прирост заболеваемости злокачественными новообразованиями лимфатической и кроветворной ткани за последние 10 лет в России составил 26,45 %. В 2019 г. число больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) составило 2288 человек [2].

В связи с увеличившимися объемами медицинской помощи данной группе пациентов за последние годы

возросла частота встречаемости ИГИ, которая составляет до 25 %. При этом более половины случаев выявляются уже при аутопсии [3].

Наиболее распространенными возбудителями микозов у онкогематологических больных остаются *Aspergillus* (55,5 %) и *Candida* (28,5 %) spp. [4].

С тяжелым течением ИГИ связана высокая летальность. По данным нескольких исследований, летальность в течение первых 12 нед от начала антимикотической терапии колеблется от 30 до 40 % [4–6]. Именно поэтому профилактика имеет высокий приоритет среди лиц группы высокого риска. К группе высокого риска возникновения грибковых инфекций относятся лица, получающие курсы агрессивной химиотерапии в целях лечения острого лейкоза (уровень доказательности А-I).

На данный момент нет единого четкого консенсуса в отношении схем профилактики грибковых инфекций

и преимущества того или иного препарата для их лечения [4]. Для профилактики ИГИ на практике применяются различные лекарственные средства: флуконазол, итраконазол, амфотерицин В, вориконазол, позаконазол, микафунгин, каспофунгин и др.

Первичная профилактика ИГИ показана лицам старше 13 лет с нейтропенией на фоне высокодозной химиотерапии ОМЛ или миелодиспластического синдрома (МДС) (уровень доказательности В1) в случае, если ожидаемый период нейтропении составляет более 2 нед (уровень доказательности СП). В качестве препарата выбора у пациентов с ОМЛ и МДС рекомендован позаконазол (уровень доказательности I, категория А (наивысший уровень доказательности)) [4].

В целях профилактики ИГИ позаконазол назначают в дозе 600 мг/сут (по 200 мг 3 раза в сутки) [7]. Продолжительность приема препарата зависит от длительности нейтропении и может достигать 80 сут и более.

В России позаконазол зарегистрирован в виде таблеток (100 мг) и суспензии для приема внутрь (40 мг/мл, флаконы 105 мл), в данной форме он входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Таблетированная лекарственная форма была зарегистрирована в 2020 г., и для нее фармакоэкономический анализ в России еще не проводился.

Цель исследования — сравнительный фармакоэкономический анализ применения препарата позаконазол в таблетированной лекарственной форме для профилактики ИГИ у пациентов в возрасте старше 13 лет с длительной нейтропенией и реципиентов при ТГСК в условиях системы здравоохранения России.

Задачи исследования:

- провести обзор публикаций по частоте развития инвазивных микозов на фоне профилактики позаконазолом, вориконазолом и флуконазолом;
- сравнить эффективность различных лекарственных форм;
- провести анализ «затраты—эффективность» и анализ «влияние на бюджет».

Дизайн исследования: фармакоэкономическое исследование; анализ «затраты—эффективность»; анализ «влияние на бюджет».

Материалы и методы

Обзор публикаций о частоте развития инвазивных микозов. В доступных источниках (электронные базы данных Кокрановской библиотеки и MedLine) был проведен поиск работ об эффективности и безопасности использования позаконазола в виде суспензии и таблеток у пациентов с ОМЛ, МДС и реципиентов ТГСК. Дата выполнения поиска в источниках 25 января 2021 г.

Источники данных:

- электронная база биомедицинских данных MedLine (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed);
- Кокрановская библиотека — регистр систематических обзоров и регистр контролируемых клинических испытаний (www.thecochranelibrary.com);
- реестр клинических исследований (www.clinicaltrials.gov).

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

По поисковому запросу в базе данных MedLine было найдено 345 публикаций, в Кокрановской библиотеке — 313. Всего было найдено 658 ссылок (см. рисунок).

Для дальнейшего анализа были отобраны метаанализы и рандомизированные контролируемые испытания (РКИ), также включались клинические исследования, в которых оценивалось использование позаконазола по такому параметру, как частота развития ИГИ.

Было отобрано 6 работ:

- РКИ Y. Shen и соавт., 2013 [8];
- сетевой метаанализ Y.J. Zhao и соавт., 2015 [9];
- сетевой метаанализ C.H. Lee и соавт., 2018 [10];
- сетевой метаанализ H.C. Su и соавт., 2019 [11];
- сетевой метаанализ J. Wang и соавт., 2020 [12].

Расчет затрат на ведение пациентов с ИГИ. Настоящий фармакоэкономический анализ выполнялся



с позиции «государственной системы здравоохранения России, федеральный уровень». В связи с этим в анализе оценивали только прямые медицинские затраты, оплачиваемые за счет бюджетных средств и/или средств системы обязательного медицинского страхования. При этом не учитывали затраты из личных средств пациентов, других отраслей экономики, косвенные затраты.

В исследовании учитывали прямые медицинские затраты на профилактику ИГИ, терапию возникшего случая ИГИ, пребывание в стационаре, лечебно-диагностические процедуры и мониторинг состояния по причине ИГИ.

В построенной фармакоэкономической модели в случае неэффективной профилактики ИГИ всем пациентам назначалась противогрибковая терапия, некоторым больным также было проведено хирургическое лечение. Детали методики представлены в работе И.С. Крысанова и соавт. [13]. Информация о ценах на противогрибковые лекарственные препараты (вориконазол, липидный комплекс амфотерицина В и каспофунгин) была получена из анализа тендеров на поставки препаратов за 2020 г. и реестра предельных оптовых цен на лекарственные средства из перечня ЖНВЛП на момент проведения данного исследования [14].

Анализ «затраты—эффективность». С учетом задач исследования анализ проводили клинико-экономическим методом — «затраты—эффективность». Данный метод подразумевает соотнесение финансовых затрат с достигнутыми клиническими результатами и сравнение 2 и более альтернативных медицинских технологий по этому показателю. Результаты представляются в виде показателей клинической эффективности, или числа сохраненных лет жизни, или других значимых для конкретного заболевания объективных критериев [15]. В отношении профилактики ИГИ такими показателями могут быть доля пациентов с предотвращенной ИГИ и количество продленных лет жизни.

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

$$CER = DC/Ef,$$

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

Для проведения клинико-экономического анализа была построена модель профилактики ИГИ у пациентов гематологического профиля с выраженной нейтропенией на фоне ОМЛ, МДС или ТГСК, учитывающая применение различных лекарственных средств (позаконазол, вориконазол, флуконазол, микафунгин).

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

Также проведен анализ чувствительности, целью которого было выявить чувствительность модели к изменению исходных параметров.

Анализ «влияние на бюджет». Основной целью проведения анализа «влияние на бюджет» является оценка возможных экономических последствий включения лекарственного препарата в перечень ЖНВЛП, в том числе изменения в использовании уже включенных в перечень ЖНВЛП средств, в рамках реализации Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [14, 16].

Результаты

Оценка эффективности и безопасности применения позаконазола для профилактики ИГИ. В китайском многоцентровом РКИ Y. Shen и соавт. проводилось прямое сравнение эффективности позаконазола и флуконазола. В исследование были включены пациенты с ОМЛ, МДС и персистирующей нейтропенией, вызванной химиотерапией. Профилактика с помощью позаконазола или флуконазола проводилась в течение максимум 12 нед. В результате в группе позаконазола частота доказанных ИГИ составила 9,4 % (11/117), тогда как в группе флуконазола — 22,2 % (26/117) ($p = 0,0114$). Частота неэффективной профилактики была значительно ниже в группе позаконазола (37/117, 31,6 %; 95 % доверительный интервал (ДИ) 23,3–40,9), чем в группе флуконазола (49/117, 41,88 %; 95 % ДИ 32,8–51,4) ($p = 0,168$) [8].

В сетевом метаанализе Y.J. Zhao и соавт. была проведена оценка клинической и экономической целесообразности применения различных препаратов для профилактики ИГИ у пациентов группы риска с онкогематологическими заболеваниями после ТГСК. Проанализировано 21 РКИ оценки эффективности флуконазола, итраконазола, позаконазола и вориконазола, в которое вошли 5505 участников. Результаты исследований оценивались с использованием относительного риска (ОР) с 95 % ДИ. Авторы проанализировали частоту развития ИГИ и летальных исходов и провели дополнительный фармакоэкономический анализ. По результатам исследования в отношении предотвращения развития ИГИ позаконазол оказался эффективнее флуконазола (ОР 0,35; 95 % ДИ 0,16–0,73) и итраконазола (ОР 0,25; 95 % ДИ 0,06–0,97), но не вориконазола (ОР 1,31; 95 % ДИ 0,43–4,01). Позаконазол значительно снижал общую смертность по сравнению с плацебо, флуконазолом и раствором итраконазола (ОР 0,49–0,54; 95 % ДИ 0,28–0,88). Вся группа препаратов, кроме итраконазола, была эффективна в профилактике ИГИ. Было показано, что применение позаконазола значительно снижает вероятность развития ИГИ и демонстрирует увеличение количества сохраненных лет жизни — 5,310 года против 5,228 года для вориконазола и 5,197 года для флуконазола. Авторами был сделан вывод о том, что позаконазол экономически эффективнее для профилактики ИГИ [9].

Систематический обзор 54 РКИ (по базам Emabase, PubMed, Cochrane Register, ClinicalTrials.gov) был проведен С.Н. Lee и соавт. с целью оценить эффективность профилактики ИГИ у гематологических больных с нейтропенией. Позаконазол был признан наиболее эффективным препаратом для первичной профилактики ИГИ. ОР развития микоза составил 0,19 (95 % ДИ 0,11–0,36), вероятность лучшего терапевтического выбора – в среднем 94 %.

Также позаконазол продемонстрировал эффективность в лечении инвазивного аспергиллеза (ОР 0,13; 95 % ДИ 0,03–0,65) и развившихся ИГИ (ОР 0,14; 95 % ДИ 0,05–0,38). Не было разницы в общем числе смертей при использовании амфотерицина В, микафунгина, итраконазола, вориконазола, флуконазола, также не отличалась частота нежелательных явлений [10].

В тайваньской работе Н.С. Su и соавт. исследовалась эффективность противогрибковых препаратов для профилактики ИГИ у лиц после ТГСК. Были проанализированы базы данных PubMed, ClinicalTrials.gov, Cochrane и включены 16 исследований, в которых применялись амфотерицин В, флуконазол, итраконазол, микафунгин, позаконазол и вориконазол. По сравнению с плацебо все препараты продемонстрировали большую эффективность в профилактике ИГИ (ОР варьировал от 0,08 до 0,29). Вориконазол (площадь под кумулятивной кривой распределения (ППККР) 71,6 %), позаконазол (ППККР 68,9 %) и итраконазол (ППККР 64,7 %) были наиболее эффективными препаратами. Итраконазол (ППККР 83,1 %) имел наибольшую эффективность в предотвращении инвазивного кандидоза. Позаконазол и микафунгин были ведущими препаратами (ППККР 81,3 и 78,4 % соответственно) в предотвращении инвазивного аспергиллеза. Микафунгин и вориконазол снижали смертность в большей степени, чем другие препараты (ППККР 74,6 и 61,1 % соответственно) [11].

Последние данные РКИ были собраны J. Wang и соавт. в систематическом обзоре, опубликованном в 2020 г. Целями работы были объединение доказательств эффективности профилактики и оценка побочных действий противогрибковых средств у гематологических

пациентов после ТГСК. Проанализированы базы данных MedLine, Embase и Cochrane. Использовалась модель случайных эффектов Mantel–Haenszel. Основными исходами были случаи развития ИГИ и смертность. Вторичными исходами были развитие грибковой инфекции, инвазивного кандидоза, инвазивного аспергиллеза, смерть, связанная с ИГИ, и отказ от приема из-за побочных эффектов препарата.

Были включены 69 РКИ, в которые вошли 14789 пациентов. По результатам анализа позаконазол оказался наиболее эффективным для профилактики ИГИ (ППККР 86,7 %; средний ранг 2,5). Лечение позаконазолом было связано со значительным снижением риска ИГИ (ОР 0,57; ДИ 95 % 0,42–0,79) и инвазивного аспергиллеза (ОР 0,36; 95 % ДИ 0,15–0,85) по сравнению с плацебо. Вориконазол был связан со значительным снижением инвазивного кандидоза (ОР 0,15; 95 % ДИ 0,09–0,26) по сравнению с плацебо. Однако позаконазол был связан с более высокой частотой отмены из-за побочных эффектов препарата (ППККР 17,5 %; средний ранг 9,2) [12].

Обобщенные данные в отношении ОР развития ИГИ при применении позаконазола по сравнению с плацебо на основании проанализированных исследований представлены в табл. 1.

О.А. Cornely и соавт. провели клиническое исследование фармакокинетики таблетированной формы позаконазола. В исследование были включены 210 пациентов с длительной нейтропенией после химиотерапии или трансплантации костного мозга по поводу онкогематологических заболеваний. Позаконазол назначали по 300 мг 1 раз в сутки (600 мг в 1-е сутки) в течение 28 сут. Минимальная концентрация препарата в крови составила 1720 (210–9140) нг/мл; 90 % больных имели концентрацию более 700 нг/мл, 5 % – менее 500 нг/мл, 5 % – 500–700 нг/мл, у 3 % пациентов концентрация препарата превысила 3750 нг/мл. ИГИ развилась у 1 (1 %) пациента [17]. Наиболее распространенными нежелательными явлениями были тошнота (11 %) и диарея (8 %). Частота нежелательных явлений не зависела от концентрации препарата. Таким образом, авторами был сделан вывод о том, что позаконазол в форме

Таблица 1. Сравнение относительного риска развития инвазивных грибковых инфекций на фоне применения позаконазола по сравнению с плацебо

Table 1. Relative risk comparison of invasive fungal infections with posaconazole versus placebo

Автор, год публикации, источник Author, year of publication, reference	Относительный риск (95 % доверительный интервал) Relative risk (95 % confidence interval)
Y.J. Zhao и соавт., 2015 [9] Y.J. Zhao et al., 2015 [9]	0,19 (0,11–0,36)
С.Н. Lee и соавт., 2018 [10] C.H. Lee et al., 2018 [10]	0,14 (0,05–0,36)
Н.С. Su и соавт., 2019 [11] H.C. Su et al., 2019 [11]	0,38 (0,01–12,49)
J. Wang и соавт., 2020 [12] J. Wang et al., 2020 [12]	0,57 (0,42–0,79)

таблеток безопасен и хорошо переносится. У подавляющего большинства пациентов (99 %) профилактика была эффективной. На основании результатов проведенного исследования можно утверждать, что использование позаконазола в таблетированной форме сопоставимо по эффективности с позаконазолом в форме суспензии и данные, полученные у пациентов, применявших суспензию, можно обоснованно экстраполировать на таблетированную форму.

Таким образом, обзор литературы продемонстрировал высокие эффективность и безопасность применения позаконазола для профилактики ИГИ в клинической практике, а также сравнимую эффективность различных лекарственных форм.

Анализ сопоставления частоты развития ИГИ с количеством продленных лет жизни. Частота развития ИГИ при использовании позаконазола изучалась в прямом сравнительном исследовании Y. Shen и соавт. [8]. При применении вориконазола, флуконазола и микафунгина она рассчитывалась с учетом данных метаанализа С.Н. Lee и соавт. [10].

Количество лет продленной жизни пациентов на фоне приема позаконазола, вориконазола, флуконазола было взято из метаанализа Y.J. Zhao и соавт. [9] и экстраполировано для микафунгина (табл. 2).

Затраты на профилактику ИГИ. Данные о частоте и длительности использования различных противогрибковых препаратов, частоте и видах оперативных вмешательств были получены из исследования рутинной клинической практики ведения пациентов с ИГИ в России. Дозы, кратность и путь введения лекарственных препаратов для лечения инвазивного микоза соответствуют таковым, указанным в рекомендациях Н.Н. Клишко [3].

Ежедневная стоимость введения флуконазола рассчитана как цена введения 400 мг препарата 1 раз в сутки; для вориконазола — 6 мг/кг 2 раза в 1-е сутки, затем

4 мг/кг 2 раза в сутки; для позаконазола — 200 мг 3 раза в сутки [3]. Для расчета общих затрат на антимикотики среднюю продолжительность профилактики (в сутках) умножали на стоимость за сутки применения того или иного препарата.

Стоимость терапии рассчитывали с учетом медианы стоимости 1 мг действующего вещества и средней дозы на 1 введение согласно действующей инструкции по медицинскому применению. Расчеты затрат на вориконазол, флуконазол и микафунгин проводили на основании предельных зарегистрированных цен (из перечня ЖНВЛП) с учетом налога на добавленную стоимость для лекарственных препаратов, который в России составляет 10 % (льготное налогообложение), и средней по России предельной оптовой надбавки, которая составила 11,845 %.

Цена на позаконазол в таблетированной лекарственной форме была предоставлена производителем как возможная цена при вхождении данного средства в перечень ЖНВЛП (36 798,95 руб., 44 526,72 руб. с учетом 10 % налога на добавленную стоимость и 11,845 % средней оптовой надбавки по России).

Расчет затрат на лекарственные препараты представлен в табл. 3–6.

Результаты анализа «затраты–эффективность». Анализ затрат на лекарственные препараты показал, что наименьшие суммарные затраты для профилактики ИГИ при ОМЛ ассоциированы с применением позаконазола в форме таблеток — 197 149,37 руб. и позаконазола в форме суспензии — 215 911,53 руб. Затраты на профилактику ИГИ флуконазолом составили 231 185,46 руб., вориконазолом — 307 285,77 руб. (табл. 7). При этом в структуре общих затрат значительную часть составляли затраты на терапию развившихся ИГИ. Так, для позаконазола они составили 49 364,10 руб., для вориконазола — 112 697,19 руб., для флуконазола — 128 031,57 руб.

Таблица 2. Сравнение частоты развития инвазивных грибковых инфекций на фоне применения антимикотиков и количества лет продленной жизни (из доступных публикаций)

Table 2. Comparison of invasive fungal infections incidence during antimycotics therapy and years of extended life (from available publications)

Препарат Drug	Частота инфекций при профилактике, % Infection rate during prevention, %	Годы продленной жизни Years of extended life	Источник Reference
Позаконазол (таблетки) Posaconazole (tablets)	9,40	5,31	[8–10]
Позаконазол (суспензия) Posaconazole (suspension)	9,40	5,31	[8–10]
Вориконазол Voriconazole	21,46	5,228	[9, 10]
Флуконазол Fluconazole	24,38	5,197	[9, 10]
Микафунгин Micafungin	20,56	5,236*	[9, 10]

*Экстраполяция.

*Extrapolation.

Таблица 3. Затраты на профилактику инвазивных грибковых инфекций с применением позаконазола у пациентов с острым миелоидным лейкозом и после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Table 3. Costs for invasive fungal infections prevention using posaconazole in patients with acute myeloid leukemia and after hematopoietic stem cell transplantation

Показатель Parameter	Таблетки Tablets	Суспензия Suspension
Цена за 1 упаковку, руб. Price for 1 package, rub.	41 752,00	44 526,72
Доза, мг/сут Dose, mg/day	600/300 (в 1-е сутки 600, далее 300) (on the 1 st day 600, then 300)	600
У пациентов с острым миелоидным лейкозом <i>In patients with acute myeloid leukemia</i>		
Длительность курса, сут Course duration, days	21	21
Курсовая доза, мг Course dose, mg	6600	12 600
Количество действующего вещества в 1 упаковке, мг Amount of active substance in 1 package, mg	2400	4200
Количество полных упаковок на курс Total packages per course	2,75	3
Курсовая стоимость, руб. Course cost, rub.	114 818,00	133 580,16
У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток <i>In patients after hematopoietic stem cells transplantation</i>		
Длительность курса, сут Course duration, days	80	80
Курсовая доза, мг Course dose, mg	24 300	48 000
Количество действующего вещества в 1 упаковке, мг Amount of active substance in 1 package, mg	2400	4200
Количество полных упаковок на курс Total packages per course	10,13	12
Курсовая стоимость, руб. Course cost, rub.	422 739,00	534 320,64

Таблица 4. Затраты на профилактику инвазивных грибковых инфекций с применением вориконазола у пациентов с острым миелоидным лейкозом и после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Table 4. Costs for invasive fungal infections prevention using voriconazole in patients with acute myeloid leukemia and after hematopoietic stem cell transplantation

Показатель Parameter	Частота использования, % Frequency of use, %	Значение Value
Цена порошка для приготовления суспензии 40 мг/мл, 45 г, руб. The price of powder for suspension 40 mg/mL, 45 g, rub.	20	14,25
Цена таблеток, 200 мг, руб. The price of tablets, 200 mg, rub.	80	8,00
Средняя цена за 1 мг, руб. The price for 1 mg, rub.		9,25
Масса тела пациента, кг Patient weight, kg		75
У пациентов с острым миелоидным лейкозом <i>In patients with acute myeloid leukemia</i>		
Длительность курса, сут Course duration, days		21

Окончание табл. 4

End of table 4

Показатель Parameter	Частота использования, % Frequency of use, %	Значение Value
Курсовая доза, мг Course dose, mg		12 900
Курсовая стоимость, руб. Course cost, rub.		119 325,00
У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток <i>In patients after hematopoietic stem cells transplantation</i>		
Длительность курса, сут Course duration, days		80
Курсовая доза, мг Course dose, mg		45 080
Курсовая стоимость, руб. Course cost, rub.		446 775,00

Таблица 5. Затраты на профилактику инвазивных грибковых инфекций с применением флуконазола у пациентов с острым миелоидным лейкозом

Table 5. Costs for invasive fungal infections prevention using fluconazole in patients with acute myeloid leukemia

Показатель Parameter	Частота использования, % Frequency of use, %	Значение Value
Цена порошка для приготовления суспензии для приема внутрь, руб. The price of powder for suspension for oral administration, rub.	20	8,91
Цена раствора для инфузий, руб. The price of the solution for infusion, rub.	0	1,75
Цена капсул, руб. Capsule price, rub.	80	0,40
Средняя цена за 1 мг, руб. Average price for 1 mg, rub.		2,1
Длительность курса, сут Course duration, days		21
Курсовая доза, мг Course dose, mg		8400
Курсовая стоимость, руб. Course cost, rub.		17 649,41

Таблица 6. Затраты на профилактику инвазивных грибковых инфекций с применением микафунгина у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Table 6. Costs for invasive fungal infections prevention using micafungin in patients after hematopoietic stem cell transplantation

Показатель Parameter	Значение Value
Средняя цена за 1 мг, руб. Average price for 1 mg, rub.	137,26
Доза, мг/сут Dose, mg/day	100
Длительность курса, сут Course duration, days	80
Курсовая доза, мг Course dose, mg	8000
Курсовая стоимость, руб. Course cost, rub.	1 098 080,00

Также применение позаконазола показало наилучшее соотношение по показателю «затраты–эффективность» на 1 предотвращенный случай инфекции и на 1 продленный год жизни пациента: для таблеток – 217 604,16 и 37 127,94 руб., для суспензии – 238 312,95 и 40 661,31 руб. соответственно (см. табл. 7).

Применение позаконазола для профилактики ИГИ у пациентов с ОМЛ позволяет снизить общие затраты на 1 пациента на 34 036,09 руб. по сравнению с флуконазолом и на 110 136,40 руб. по сравнению с вориконазолом.

У пациентов после ТГСК анализ затрат показал наименьшие общие затраты для профилактики ИГИ при применении позаконазола в форме таблеток – 505 070,37 руб. и позаконазола в форме суспензии – 616 652,01 руб. Затраты на профилактику ИГИ вориконазолом составили 634 735,77 руб., микафунгином –

1 278 157,98 руб. (табл. 8). При этом в структуре общих затрат для каждого лекарственного препарата преобладали затраты именно на профилактику ИГИ (с учетом большой длительности курса). Так, для позаконазола в форме таблеток они составили 422 739,00 руб., для позаконазола в форме суспензии – 534 320,64 руб., для вориконазола – 446 775,00 руб., для микафунгина – 109 080,00 руб. Также у пациентов после ТГСК применение позаконазола в форме таблеток показало наилучшее соотношение по показателям «затраты–эффективность» на 1 предотвращенный случай инфекции и на 1 продленный год жизни пациента: 557 472,8294 и 94 048,08 руб. соответственно.

Таким образом, применение позаконазола для профилактики ИГИ у пациентов после ТГСК позволяет снизить общие затраты на 1 пациента на 129 665,40 руб.

Таблица 7. Анализ «затраты–эффективность» профилактики инвазивных грибковых инфекций у пациентов с острым миелоидным лейкозом

Table 7. Cost–effectiveness analysis for invasive fungal infections prevention in patients with acute myeloid leukemia

Показатель Parameter	Позаконазол (таблетки) Posaconazole (tablets)	Позаконазол (суспензия) Posaconazole (suspension)	Вориконазол Voriconazole	Флуконазол Fluconazole
Анализ затрат Cost analysis				
Затраты на профилактику инвазивных грибковых инфекций, руб. Costs for invasive fungal infections prevention, rub.	114 818,00	133 580,16	119 325,00	17 649,41
Затраты на терапию инвазивных грибковых инфекций, руб. Costs for invasive fungal infections therapy, rub.	49 364,10	49 364,10	112 697,19	128 031,57
Затраты на пребывание в стационаре, лечебно-диагностические процедуры и мониторинг состояния по причине инвазивных грибковых инфекций, руб. Costs of hospital stay, diagnostic and treatment procedures and monitoring due to invasive mycoses, rub.	32 967,27	32 967,27	75 263,58	85 504,48
Анализ эффективности Efficiency analysis				
Частота развития инфекций при профилактике, % The infections frequency with prophylaxis, %	9,4	9,4	21,46	24,38
Отсутствие прорывных инфекций при профилактике, % The absence of breakthrough infections with prophylaxis, %	90,60	90,60	78,54	75,62
Годы продленной жизни Years of extended life	5,310	5,310	5,228	5,197
Общие затраты, руб. Total costs, rub.	197 149,37	215 911,53	307 285,77	231 185,46
Коэффициент «затраты–эффективность», руб. на 1 предотвращенный случай инфекций The cost–effectiveness ratio, rubles/one prevented infections case, rub.	217 604,16	238 312,95	391 247,48	305 719,99
Коэффициент «затраты–эффективность», руб/год Cost–effectiveness ratio, rubles/year	37 127,94	40 661,31	58 776,93	44 484,41

Таблица 8. Анализ «затраты–эффективность» профилактики инвазивных грибковых инфекций у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Table 8. Cost–effectiveness analysis for invasive fungal infections prevention in patients after hematopoietic stem cell transplantation

Показатель Parameter	Позаконазол (таблетки) Posaconazole (tablets)	Позаконазол (суспензия) Posaconazole (suspension)	Вориконазол Voriconazole	Флуконазол Fluconazole
Анализ затрат Cost analysis				
Затраты на профилактику инвазивных грибковых инфекций, руб. Costs for invasive fungal infections prevention, rub.	422 739,00	534 320,64	446 775,00	1 098 080,00
Затраты на терапию инвазивных грибковых инфекций, руб. Costs for invasive fungal infections therapy, rub.	49 364,10	49 364,10	112 697,19	128 031,57
Затраты на пребывание в стационаре, лечебно-диагностические процедуры и мониторинг состояния по причине инвазивных грибковых инфекций, руб. Costs of hospital stay, diagnostic and treatment procedures and monitoring due to invasive fungal infections, rub.	32 967,72	32 967,72	75 263,58	85 504,48
Анализ эффективности Efficiency analysis				
Частота развития инфекций при профилактике, % The infections frequency with prophylaxis, %	9,4	9,4	21,46	20,56
Отсутствие прорывных инфекций при профилактике, % The absence of breakthrough infections with prophylaxis, %	90,60	90,60	78,54	79,44
Годы продленной жизни Years of extended life	5,310	5,310	5,228	5,236
Общие затраты, руб. Total costs, rub.	505 070,37	616 652,01	634 735,77	1 278 157,98
Коэффициент «затраты–эффективность», руб. на 1 предотвращенный случай инфекций The cost–effectiveness ratio, rubles/one prevented infections case, rub.	557 472,82	680 631,36	808 168,80	1 608 960,20
Коэффициент «затраты–эффективность», руб/год Cost–effectiveness ratio, rubles/year	94 116,83	116 130,32	121 410,82	244 109,62

Примечание. Экстраполяция данных с учетом равной частоты инфекций для микафунгина и флуконазола.

Note. Data extrapolation taking into account equal infection rates for micafungin and fluconazole.

по сравнению с вориконазолом и на 773 087,61 руб. по сравнению с микафунгином.

Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость модели к изменению исходной цены на позаконазол в сторону увеличения до +70 % у пациентов с ОМЛ и до +53 % у пациентов после ТГСК. Наибольшей чувствительностью модель обладает к частоте развития ИГИ при неудачной профилактике.

Результаты анализа «влияние на бюджет». Анализ «влияние на бюджет» профилактики ИГИ у пациентов с ОМЛ показал, что при возможном размере когорты 2288 человек увеличение доли применения позаконазола в форме таблеток с 5 до 15 % и суспензии с 20 до 35 % при снижении доли использования вориконазола с 25 до 15 % и флуконазола с 50 до 35 % в госу-

дарственных закупках позволит снизить затраты бюджета на 30 441 219,72 руб. (табл. 9).

У пациентов после ТГСК при возможном размере когорты 100 человек увеличение доли применения позаконазола в закупках позволит снизить затраты бюджета на 11 219 243,54 руб. (табл. 10).

Обсуждение

В данной работе мы собрали прямые и не прямые доказательства эффективности и экономической обоснованности применения позаконазола для профилактики грибковых инфекций у пациентов гематологического профиля, что может представлять интерес как для врачей-клиницистов, так и для организаторов здравоохранения. Высокий риск развития ИГИ на фоне

Таблица 9. Анализ «влияние на бюджет» профилактики инвазивных грибковых инфекций у пациентов с острым миелоидным лейкозом (Россия; n = 2288)**Table 9.** Budget impact analysis for invasive fungal infections prevention in patients with acute myeloid leukemia (Russia; n = 2288)

Показатель Parameter	Позаконазол (таблетки) Posaconazole (tablets)	Позаконазол (суспензия) Posaconazole (suspension)	Вориконазол Voriconazole	Флуконазол Fluconazole	Всего Total
Доля 1, % Proportion 1, %	5	20	25	50	100
Доля 2, % Proportion 2, %	15	35	15	35	100
Затраты <i>Costs</i>					
Бюджет 1, руб. Budget 1, rub.	22 553 888,30	98 801 117,63	175 767 462,44	264 476 165,27	561 598 634
Бюджет 2, руб. Budget 2, rub.	67 661 664,91	172 901 955,86	105 460 477,46	185 133 315,69	531 157 414
Экономия, руб. Savings, rub.					30 441 219,72

Таблица 10. Анализ «влияние на бюджет» профилактики инвазивных грибковых инфекций у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (Россия; n = 100)**Table 10.** Budget impact analysis for invasive fungal infections prevention in patients after hematopoietic stem cell transplantation (Russia; n = 100)

Показатель Parameter	Позаконазол (таблетки) Posaconazole (tablets)	Позаконазол (суспензия) Posaconazole (suspension)	Вориконазол Voriconazole	Флуконазол Fluconazole	Всего Total
Доля 1, % Proportion 1, %	5	20	25	50	100
Доля 2, % Proportion 2, %	15	35	15	35	100
Затраты <i>Costs</i>					
Бюджет 1, руб. Budget 1, rub.	2 525 351,87	12 333 040,27	15 868 394,35	63 907 899,14	94 634 686
Бюджет 2, руб. Budget 2, rub.	7 576 055,60	21 582 820,47	9 521 036,61	44 735 529,40	83 415 442
Экономия, руб. Savings, rub.					11 219 243,54

миелосупрессии и высокая стоимость лечения этих инфекций подчеркивают остроту проблемы. На основании анализа затрат можно утверждать, что выбор современных лекарственных средств (позаконазол и вориконазол) для профилактики ИГИ хоть и повышает затраты на саму профилактику, но значительно снижает стоимость лечения развившегося микоза и общую стоимость ведения пациента с учетом диагностики и пребывания больного в стационаре.

Высокая стоимость лечения ИГИ продемонстрирована также в зарубежных фармакоэкономических исследованиях [18]. По данным исследования А. Kim

и соавт., проведенного в Америке за период 2000–2006 гг., в которое вошли 1603 пациента с подтвержденным диагнозом инвазивного аспергиллеза, медиана стоимости лечения заболевания составила 52,803 (25,929–100,730) доллара США, при этом 7,2 % от общего объема расходов приходилось на приобретение антимикотических препаратов для внутривенного введения. Летальность составила 36,7 % [19].

Увеличение расходов на ведение пациентов с ОМЛ или МДС при развитии у них ИГИ также изучали немецкие врачи. Так, дополнительные затраты составили

2106 евро на 1 пациента, при этом на приобретение противогрибковых лекарственных препаратов потребовалось 36 % от данной суммы, на диагностику и пребывание в стационаре — 32 % [20].

Z. Ráčil и соавт. провели ретроспективный анализ историй болезни пациентов, госпитализированных с января 2000 г. по декабрь 2006 г. в гематологическое отделение крупной больницы Чешской Республики. Предметом анализа выступали 52 истории болезни пациентов с развившимися ИГИ. «Доказанный» аспергиллез диагностировали у 17,3 % пациентов, «вероятный» — у 82,7 %. Внедрение в клиническую практику новых дорогостоящих противогрибковых средств, современных высокотехнологических методов диагностики в сочетании с увеличением числа больных с ИГИ привело к заметному увеличению общего объема расходов, потраченных на лечение микоза в год, — с 11,5 тыс. крон в 2000 г. до 6,2 млн крон в 2006 г. [21].

Российское клиничко-экономическое исследование использования позаконазола в сравнении с флуконазолом и итраконазолом для первичной профилактики ИГИ впервые было проведено Ю.Б. Белоусовым с соавт. в 2009 г. [22]. Выявлено, что средняя стоимость лечения микозов в группе пациентов, получавших позаконазол, была ниже на 5,6 % по сравнению со стоимостью в группе пациентов, принимавших другие препараты. Суммарные затраты на лечение ИГИ в группе пациентов, получавших позаконазол, были в 2,2 раза меньше по сравнению с затратами на другие препараты. Анализ свидетельствовал о том, что профилактика позаконазолом была одновременно менее затратной и более эффективной по сравнению с профилактикой флуконазолом и итраконазолом. Односторонний анализ чувствительности показал, что на фоне профилактики позаконазолом частота развития ИГИ имеет большее влияние на инкрементальный коэффициент эффективности затрат, чем изменение связанных с ИГИ затрат или цены на противогрибковые средства [22].

Также ранее авторами были опубликованы результаты фармакоэкономического анализа применения позаконазола в виде суспензии для профилактики инвазивных микозов у пациентов с выраженной нейтропенией на фоне лечения ОМЛ или МДС [13]. Анализ затрат показал, что наименьшие общие затраты для профилактики инвазивных микозов связаны с применением позаконазола — 185 745,49 руб.; общие затраты при использовании флуконазола составили 275 360,26 руб., вориконазола — 299 792,76 руб. При этом в структуре общих затрат для позаконазола и вориконазола преобладали затраты на профилактику инвазивных микозов — 155 017,17 и 156 93,92 руб. соответственно, а для флуконазола затраты на терапию развившихся инвазивных микозов они составили 168 390,45 руб., что объясняется значительно большей частотой развития инвазивных микозов для флуконазола по сравнению с позаконазолом и вориконазолом. Применение позаконазола показало наилучшее

соотношение по показателям «затраты—эффективность» на 1 предотвращенный случай инфекции и на 1 продленный год жизни пациента (191 490,20 и 34 980,32 руб. соответственно).

Схожие результаты были получены и для таблетированной формы позаконазола в международных работах [23, 24]. Проведенный испанскими исследователями R. Sáma и соавт. анализ «затраты—эффективность» использования позаконазола в таблетированной форме у пациентов с миелоидным лейкозом и МДС для профилактики ИГИ показал, что применение позаконазола в форме таблеток было ассоциировано с меньшим риском ИГИ (0,46 против 0,111), большей продолжительностью жизни (2,92 года против 2,69 года) и меньшей общей стоимостью (5906,06 евро против 7847,2 евро на пациента) по сравнению с флуконазолом и итраконазолом. Анализ чувствительности показал, что применение позаконазола в форме таблеток с вероятностью 79,9 % будет более эффективным, чем использование флуконазола и итраконазола [23], что согласуется с нашими результатами.

Результаты проведенной нами работы показали, что применение позаконазола в таблетированной лекарственной форме для профилактики ИГИ у пациентов от 13 лет и старше с длительной нейтропенией и у реципиентов ТГСК является клинически эффективным и экономически оправданным в рамках системы государственного льготного лекарственного обеспечения в России.

Заключение

- Обзор литературы продемонстрировал, что применение сравниваемых лекарственных препаратов для профилактики ИГИ эффективно, при этом наибольшей эффективностью обладает позаконазол.
- На основании данных исследования фармакокинетики можно говорить об эквивалентности действия различных лекарственных форм позаконазола.
- Анализ затрат на лекарственные препараты у пациентов с ОМЛ показал, что наименьшие общие затраты были при профилактике ИГИ позаконазолом в форме таблеток — 197 149,37 руб. и позаконазолом в форме суспензии — 215 911,53 руб.; затраты на профилактику ИГИ флуконазолом составили 231 185,46 руб., вориконазолом — 307 285,77 руб. Анализ затрат на лекарственные препараты у пациентов после ТГСК показал наименьшие общие затраты для профилактики ИГИ позаконазолом в форме таблеток — 505 070,37 руб. и позаконазолом в форме суспензии — 616 652,01 руб.; затраты на профилактику ИГИ вориконазолом составили 634 735,77 руб., микафунгином — 1 278 157,98 руб.
- Анализ «затраты—эффективность» на 1 предотвращенный случай инфекции и на 1 продленный год жизни пациента показал наилучшее соотношение для позаконазола в таблетированной лекарственной форме.

- Применение позаконазола для профилактики ИГИ у пациентов с ОМЛ позволяет снизить общие затраты на 1 пациента на 110 136,40 руб. по сравнению с вориконазолом и на 34 036,09 руб. по сравнению с флуконазолом, у пациентов после ТГСК — на 129 665,40 руб. по сравнению с вориконазолом и на 773 087,61 руб. по сравнению с микафунгином.
- Анализ «влияние на бюджет» у пациентов с ОМЛ показал, что при возможном размере когорты

2288 человек увеличение доли применения позаконазола в форме таблеток с 5 до 15 % и суспензии с 20 до 35 % при снижении доли использования вориконазола с 25 до 15 % и флуконазола с 50 до 35 % в государственных закупках позволит снизить затраты бюджета на 30 441 219,72 руб., а у пациентов после ТГСК — на 11 219 243,54 руб. (из расчета на 100 пациентов).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Васильева Н.В., Клишко Н.Н., Цинзерлинг В.А. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации. Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования 2010;2(4):5–18. [Vassilieva N.V., Klimko N.N., Zinserling V.A. Modern recommendations for diagnosis and treatment of invasive mycoses. Vestnik Sankt-Peterburgskoy medicinskoy akademii poslediplomnogo obrazovaniya = Bulletin of the Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies 2010;2(4):5–18. (In Russ.)].
2. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shahzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.)].
3. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации. Под ред. Н.Н. Клишко. 2-е изд. М.: Фармтек, 2015. 96 с. [Diagnosis and treatment of mycoses in intensive care units: Russian recommendations. Ed.: N.N. Klimko. 2nd edn. Moscow: Farmtek, 2015. 96 p. (In Russ.)].
4. Walsh T.J., Anaissie E.J., Denning D.W. et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008;46(3):32–60. DOI: 10.1086/525258.
5. Ullmann A.J., Aguado J.M., Arkan-Akdagli S. et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMIDECMM-ERS guideline. Clin Microbiol Infect 2018;24:e1–38. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
6. Krueger K.P., Nelson A.C. Economic considerations in the treatment of invasive aspergillosis: a review of voriconazole pharmacoeconomic studies. Clinicoecon Outcomes Res 2009;1:35–43. DOI: 10.2147/ceor.s4244.
7. Nguyen S., Truong X.J., Bruning J.B. Targeting unconventional pathways in pursuit of novel antifungals. Front Mol Biosci 2021;7:621366. DOI: 10.3389/fmolb.2020.621366.
8. Shen Y., Huang X.J., Wang J.X. et al. Posaconazole vs. fluconazole as invasive fungal infection prophylaxis in China: a multicenter, randomized, open-label study. Int J Clin Pharmacol Ther 2013;51(9):738–45. DOI: 10.5414/CP201880.
9. Zhao Y.J., Khoo A.L., Tan G. et al. Network meta-analysis of fluconazole, itraconazole, posaconazole, and voriconazole in invasive fungal infection prophylaxis. Antimicrob Agents Chemother 2015;60(1):376–86. DOI: 10.1128/AAC.01985-15.
10. Lee C.H., Lin C., Ho C.L., Lin J.C. Primary fungal prophylaxis in hematological malignancy: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Antimicrob Agents Chemother 2018;62(8):e00355–18. DOI: 10.1128/AAC.00355-18.
11. Su H.C., Hua Y.M., Feng I.J., Wu H.C. Comparative effectiveness of antifungal agents in patients with hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and network meta-analysis. Infect Drug Resist 2019;12:1311–24. DOI: 10.2147/IDR.S203579.
12. Wang J., Zhou M., Xu J. et al. Comparison of antifungal prophylaxis drugs in patients with hematological disease or undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and network meta-analysis. JAMA Netw Open 2020;3(10):e2017652. DOI: 10.1001/amanet-workopen.2020.17652.
13. Крысанов И.С., Клишко Н.Н., Ермакова В.Ю., Крысанова В.С. Сравнительный клинико-экономический анализ применения позаконазола (Ноксafil) для профилактики инвазивных микозов у пациентов с выраженной нейтропенией на фоне лечения острого миелоидного лейкоза или миелодиспластического синдрома. Онкогематология 2019;14(1):49–59. [Krysanov I.S., Klimko N.N., Ermakova V.Yu., Krysanova V.S. Comparative clinical and economic analysis of posaconazole (Noxafil) for invasive mycoses (IM) prevention in patients with severe neutropenia during treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. Onkogematologiya = Oncohematology 2019;14(1):49–59. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-1-49-59.
14. Государственный реестр предельных отпускных цен на ЖНВЛП 2020. Доступно по: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. [The State register of limiting prices for vital medications 2020. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. (In Russ.)].
15. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Борисенко О.В. и др. Клинико-экономический анализ. Под ред. П.А. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2004. 404 с. [Vorob'ev P.A., Avksent'eva M.V., Borisenko O.V. et al. Clinical and economic analysis. Eds.: P.A. Vorob'ev. Moscow: N'yudiamed, 2004. 404 p. (In Russ.)].
16. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. Утверждено приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 23 декабря 2016 г. № 145-од. М., 2016. 28 с. [Omel'yanovskiy V.V., Avksenteva M.V., Sura M.V. et al. Guidelines for assessing the budget impact in the framework of the program of state guarantees of free medical care to citizens. Center of Expertise and Quality Control of Medical Care (CECCMC) of the Ministry of Health of Russia. Approved by the order of “CECCMC” of the Ministry of Health of Russia dated December 23, 2016 No. 145-od. Moscow, 2016. 28 p. (In Russ.)].
17. Cornely O.A., Maertens J., Bresnik M. et al. Liposomal amphotericin B as initial

- therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007;44(10):1289–97. DOI: 10.1086/514341.
18. Benedict K., Jackson B.R., Chiller T., Beer K.D. Estimation of direct healthcare costs of fungal diseases in the United States. *Clin Infect Dis* 2019;68(11):1791–7. DOI: 10.1093/cid/ciy776.
 19. Kim A., Nicolau D.P., Kuti J.L. Hospital costs and outcomes among intravenous antifungal therapies for patients with invasive aspergillosis in the United States. *Mycoses* 2011;54(5):e301–12. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2010.01903.x.
 20. Rieger C.T., Cornely O.A., Hoppe-Tichy T. et al. Treatment cost of invasive fungal disease (Ifd) in patients with acute myelogenous leukaemia (Aml) or myelodysplastic syndrome (Mds) in German hospitals. *Mycoses* 2012;55(6):514–20. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2012.02193.x.
 21. Ráčil Z., Mayer J., Kocmanová I. et al. Invasive aspergillosis in hematological patients: advantages and disadvantages of various diagnostic methods, treatment options and financial costs of therapy. *Vnitř Lek* 2008;54(2):157–68.
 22. Белоусов Ю.Б., Колбин А.С., Королева О.А. и др. Клинико-экономическая целесообразность профилактики инвазивных микозов позаканазолом в сравнении с флуконазолом и итраконазолом у пациентов с выраженной нейтропенией. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2009;1(2):170–82. [Belousov Yu.B., Kolbin A.S., Koroleva O.A. et al. Clinical and economic expediency of posaconazole comparing with fluconazole and itraconazole in primary prophylaxis of systemic mycoses in severe neutropenic patients. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2009;11(2):170–82. (In Russ.)].
 23. Cámara R., Gozalbo I., Jurado M. et al. Cost-effectiveness of posaconazole tablets for invasive fungal infections prevention in acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome patients in Spain. *Adv Ther* 2017;34(9):2104–19. DOI: 10.1007/s12325-017-0600-1.
 24. Grau S., Cámara R., Jurado M. et al. Cost-effectiveness of posaconazole tablets versus fluconazole as prophylaxis for invasive fungal diseases in patients with graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Health Econ* 2018;19(4):627–36. DOI: 10.1007/s10198-017-0907-5.

Вклад авторов

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

Authors' contributions

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

ORCID авторов / ORCID of authors

И.С. Крысанов / I.S. Krysanov: <https://orcid.org/0000-0002-3541-1120>
 Е.В. Макарова / E.V. Makarova: <https://orcid.org/0000-0003-3767-8475>
 В.Ю. Ермакова / V.Yu. Ermakova: <https://orcid.org/0000-0002-4822-7226>
 В.С. Крысанова / V.S. Krysanova: <https://orcid.org/0000-0002-0547-2088>
 Н.Н. Клишко / N.N. Klimko: <https://orcid.org/0000-0001-6095-7531>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.