

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

ONCOHEMATOLOGY

*Итоги и перспективы развития
поддерживающей терапии в России
По материалам первой в России
конференции BEST of MASCC*

*Возможности иммунокорригирующего
лечения в профилактике
гематологических и инфекционных
осложнений химиотерапии
у онкологических больных*

*Полиморфизм ABO*O аллелей
и его клиническое значение*

*Дерматологическая токсичность
ингибиторов EGFR: патогенетическое
обоснование и алгоритмы коррекции*

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

4 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.

4^{ТОМ 16}
'21

ОСНОВАН В 2005 Г.

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

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

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

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

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

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

Онкогематология. 2021. Том 16.
№ 4. 1–104.
Сдано в печать 01.11.2021.
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2021
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42167
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор». 127273,
Москва, Сигнальный проезд, 19.
Тираж 3000 экз. Бесплатно.
<http://oncohematology.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н., профессор, заместитель директора онкологического центра, заведующий 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, член Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (MASCC), заместитель председателя ассоциации по научному и перспективному развитию региональной общественной организации «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (RASSC) (Москва, Россия)

ПОМОЩНИК ОТВЕТСТВЕННОГО СЕКРЕТАРЯ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

Дубровин Михаил Михайлович, д.м.н., профессор, отдел ядерной медицины Детского исследовательского госпиталя св. Иуды (Мемфис, США)

Карачунский Александр Исаакович, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора — директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Криволапов Юрий Александрович, д.м.н., профессор, член панели патологов Европейской сети исследования лимфом, член Европейской рабочей группы исследования костного мозга, заведующий патологоанатомическим отделением клинической молекулярной морфологии Клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Менделеева Лариса Павловна, д.м.н., заместитель генерального директора по науке и инновациям — директор НИИ гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Минков М.Л., д.м.н., доцент, заведующий Клиникой педиатрии и подростковой медицины с отделением неонатологии больницы 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)

Румянцев Александр Григорьевич, д.м.н., профессор, академик РАН, президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета 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

4 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 O.V. Goncharuk

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

The journal was registered at the Federal
Service for Surveillance of Communications,
Information Technologies,

and Mass Media (PI No. FS77-36928
dated 21 July 2009).

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

The editorial board is not responsible
for advertising content.

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

ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)
Onkogematologiya. 2021. Volume 16.
No. 4. 1–104. Submitted: 01.11.2021.
© PH "ABV-Press", 2021
Pressa Rossii catalogue index: 42167
Printed at the Mediacolor LLC. 19,
Signalnyy Proezd, Moscow, 127273.
3,000 copies. Free distribution.
<http://oncohematology.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

Zeynalova Pervin A., MD, PhD, Professor, Deputy Director of the Oncological Center, Head of Oncohematology Department, Clinical Hospital "Lapino 2" of the "Mother and Child" Group of companies; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University) (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 Research Center for Hematology, 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, Member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), Deputy Chairman for Scientific and Prospective Development of the Regional Public Organization of the Association Russian Society of Supportive care in Oncology (RASSC) (Moscow, Russia)

ASSISTANT OF EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Rumyantseva Yulia V., MD, PhD, Head of Department of Lymphoproliferative Diseases Studies in Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia, Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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, 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)

АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

*А.В. Снеговой***Итоги и перспективы развития поддерживающей терапии в России. По материалам первой в России конференции Best of MASCC 12***Л.Ю. Гривцова, В.Б. Ларионова, Н.А. Фалалеева***Возможности иммунокорригирующего лечения в профилактике гематологических и инфекционных осложнений химиотерапии у онкологических больных 23***Г.А. Клясова***Новые возможности терапии инвазивного аспергиллеза 31***О.В. Сомонова, А.Л. Елизарова, Т.В. Давыдова***Профилактика и лечение тромбозов у онкологических и онкогематологических больных 40***А.В. Миченко, Л.С. Круглова, Е.А. Шатохина, И.Б. Кононенко,
А.С. Полонская, Д.В. Романов***Дерматологическая токсичность ингибиторов EGFR: патогенетическое обоснование и алгоритм коррекции акнеподобной сыпи 50***Е.Г. Громова***Почечная недостаточность у онкогематологических больных (обзор литературы). 59***А.Ю. Вашура, Е.В. Жуковская, С.С. Лукина, А.Е. Гаврилова***Ожирение у детей с острым лимфобластным лейкозом в ремиссии: анализ причин, скрытый нутритивный дефицит и опыт его коррекции с помощью энтерального питания. 64***Л.Л. Головкина, Р.С. Каландаров, О.С. Пшеничникова, В.Л. Сурин, А.Г. Стремоухова,
Т.Д. Пушкина, Г.В. Атрощенко, О.С. Калмыкова, Б.Б. Хасигова***Молекулярно-серологические характеристики антигена А системы ABO 73***Л.Л. Головкина, Р.С. Каландаров, О.С. Пшеничникова, В.Л. Сурин, А.Г. Стремоухова,
Т.Д. Пушкина, Г.В. Атрощенко, О.С. Калмыкова, Б.Б. Хасигова***Полиморфизм аллелей ABO*O и его клиническое значение 83***А.А. Феденко, А.А. Коломейцева, В.О. Артемова***Ключевые вопросы обеспечения безопасности пациента при проведении противоопухолевого лекарственного лечения в условиях дневного стационара и при амбулаторном режиме 90***С.В. Семочкин***По материалам семинара Совета экспертов журнала «Онкогематология»
«Современные подходы к лечению рефрактерной множественной миеломы». 100**

SUPPORTING THERAPY ASPECTS

*A.V. Snegovoy***Results and prospects for the development of supportive therapy in Russia. Based on the materials of the first Best of MASCC conference in Russia** 12*L. Yu. Gritsova, V.B. Larionova, N.A. Falaleeva***Immunocorrective treatment use in the prevention of hematological and infectious complications of chemotherapy in cancer patients** 23*G.A. Klyasova***Novel treatment possibilities of invasive aspergillosis** 31*O.V. Somonova, A.L. Elizarova, T.V. Davydova***Prevention and treatment of thrombosis in cancer and oncohematological patients** 40*A.V. Michenko, L.S. Kruglova, E.A. Shatokhina, I.B. Kononenko, A.S. Polonskaya, D.V. Romanov***Dermatological toxicity of EGFR inhibitors: pathogenetic rationale and an algorithm for acne-like rash correction** 50*E.G. Gromova***Renal failure in patients with hematological malignancies (literature review)** 59*A. Yu. Vashura, E.V. Zhukovskaya, S.S. Lukina, A.E. Gavrilova***Obesity in children with acute lymphoblastic leukemia in remission: the evaluation of causes, hidden nutritional deficiency and the experience of its correction by using artificial enteral nutrition** 64*L.L. Golovkina, R.S. Kalandarov, O.S. Pshenichnikova, V.L. Surin, A.G. Stremoukhova, T.D. Pushkina, G.V. Atroshchenko, O.S. Kalmykova, B.B. Khasigova***Molecular serological characteristics of ABO system A antigen** 73*L.L. Golovkina, R.S. Kalandarov, O.S. Pshenichnikova, V.L. Surin, A.G. Stremoukhova, T.D. Pushkina, G.V. Atroshchenko, O.S. Kalmykova, B.B. Khasigova***Polymorphism of ABO*O alleles and its clinical significance** 83*A.A. Fedenko, A.A. Kolomeytseva, V.O. Artemova***Key issues of patient safety during anticancer drug treatment in a day hospital and outpatient setting** 90*S.V. Semochkin***Based on the seminar materials of the “Oncohematology” Journal Experts Council “Modern approaches to the refractory multiple myeloma treatment”** 100

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-12-22



Для цитирования: Снеговой А.В. Итоги и перспективы развития поддерживающей терапии в России. По материалам первой в России конференции Best of MASCC. Онкогематология 2021;16(4):12–22. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-12-22.

For citation: Snegovoy A.V. Results and prospects for the development of supportive therapy in Russia. Based on the materials of the first Best of MASCC conference in Russia. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(4):12–22. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-12-22.

Итоги и перспективы развития поддерживающей терапии в России По материалам первой в России конференции Best of MASCC

9 октября 2020 г.

9 октября 2020 г. впервые в России под эгидой Общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии (Russian Society of Supportive care in Oncology, RASSC) и Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (The Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC) состоялась масштабная международная конференция, посвященная проблемам поддерживающей терапии в онкологии, Best of MASCC. Около 500 слушателей из разных городов России, Украины, Казахстана, Латвии, Австралии, Израиля, Франции, Швейцарии, Нидерландов, США присоединились к онлайн-конференции. С видеоматериалами конференции можно ознакомиться на сайте RASSC (www.rassc.org).

Введение

Поиск путей улучшения результатов лечения онкологических больных остается трудной и до конца не решенной задачей. Современное противоопухолевое лечение за счет интенсивности и молекулярно-биологической направленности позволяет добиться более высокой эффективности и теоретически снизить частоту осложнений. Однако если «повышение эффективности» в современной онкологии действительно существует, то «снижение частоты осложнений» далеко от своего решения. Во многом проблемы диагностики, лечения и мониторинга осложнений связаны с воздействием на сложные физиологические процессы, протекающие в организме онкологического больного. Своевременное проведение современных и адекватных программ профилактики и лечения этих осложнений определяет понятие поддерживающей терапии, обеспечивающей не менее половины эффективности противоопухолевого лечения.

В настоящее время в России поддерживающая терапия — важное направление в онкологии, которое активно развивается: проводятся обучающие и научные мероприятия, а также создаются практические рекомендации. Наиболее перспективным оказался межрегиональный проект «Школа по поддерживающей терапии» для российских врачей. В плане обучения экспертами были представлены основные принципы проведения поддерживающей терапии онкологическим пациентам при развитии осложнений и новые достижения в этой области. Также проводился тестовый контроль по практическим рекомендациям, кото-

рый подробно обсуждали в процессе мероприятий. Результаты тестирования показали недостаточную информированность практикующих онкологов в вопросах поддерживающей терапии, что еще раз определило значимость дальнейшего обучения. Для этого были созданы российские практические рекомендации по поддерживающей терапии в онкологии.

Российская система поддерживающей терапии наряду с общими международными тенденциями включает ряд уникальных проектов, не имеющих аналогов в мире. Экспертами группы был разработан проект по персонализации методов коррекции анемии, нейтропении и остеомодифицирующих агентов. Были созданы первые в мире online-калькуляторы, позволяющие онкологу быстро принять решение при выборе рациональной поддерживающей терапии у таких пациентов.

Важным этапом в развитии поддерживающей терапии в России стало проведение ежегодных конференций. Первое такое научное мероприятие состоялось в мае 2015 г., второе — в мае 2016 г. в Москве при поддержке Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (The Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC). Мультидисциплинарность конференций объединила не только онкологов, но и врачей смежных специальностей (терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, гепатологов, анестезиологов и реаниматологов, организаторов здравоохранения). Активно обсуждались вопросы паллиативной

помощи онкологическим пациентам. Результатом данного мероприятия стало принятие важного решения о необходимости развития этого направления в России и дальнейшего сотрудничества с международной ассоциацией MASCC.

Большим событием 2015 г. стало включение России в европейскую группу MASCC и состав рабочей группы по поддерживающей терапии и паллиативной помощи общества химиотерапевтов (ESMO).

Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии (Russian Society of Supportive care in Oncology, RASSC) было создано 1 июня 2017 г., и 12 октября 2017 г. в Москве проведена первая международная конференция по поддерживающей терапии RASSC.

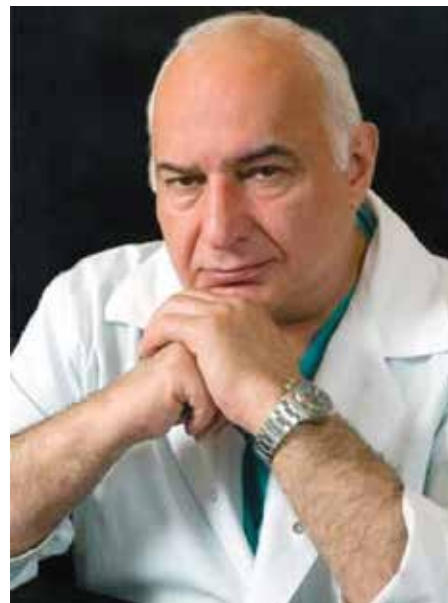
В течение последних лет в нашей стране разработаны основные направления поддерживающей терапии. Ее эффективность в высшей степени зависит от образования врача: она должна быть технологичной и высокоэффективной, что предъявляет особые требования и к самому больному и его семье. Она построена на мультидисциплинарном подходе. Сегодня поддерживающая терапия является обязательной составляющей противоопухолевых программ, что позволяет пациенту пережить тяжелые, но потенциально обратимые расстройства жизненно важных органов на всех этапах лечения. Это реальный путь к повышению эффективности лечения и улучшению качества жизни онкологических пациентов.

По материалам конференции Best of MASCC

9 октября 2020 г. состоялась уникальная и масштабная конференция, посвященная проблемам поддерживающей терапии в онкологии **Best of MASCC**. Данная конференция была впервые проведена в России. С приветствием к участникам конференции обратился **председатель RASSC Антон Владимирович Снеговой**, который представил историю развития поддерживающей терапии в России. В 2009 г. **академик Михаил**



Антон Владимирович Снеговой, председатель RASSC



Михаил Иванович Давыдов, академик РАН и РАМН, почетный председатель RASSC

Иванович Давыдов поддержал инициативу проведения I Международного симпозиума «Поддерживающая терапия в онкологии», который состоялся в Екатеринбурге в рамках проекта Евразийской федерации онкологии (EAFO). Именно с этого момента начинается эра активного развития поддерживающей терапии в России. Благодаря активной работе и полученным результатам RASSC было включено в аффилированные члены MASCC и получило право на проведение конференции Best of MASCC.



Программа I Международного симпозиума «Поддерживающая терапия в онкологии»

Далее с приветствием к участникам конференции обратились почетный член RASSC **Эдуард Кузьмич Возный**, действующий президент MASCC **Андрю Дейвис**, президент Европейской организации по борьбе с раком, экс-президент MASCC **Матти Аапро**, экс-президент MASCC **Раджеш Лалла**. В своих докладах они подчеркнули важность поддерживающей терапии — абсолютно незаменимого компонента современной онкологии [1, 2].



Эдуард Кузьмич Возный, почетный член RASSC



Андрю Дейвис, президент MASCC



Матти Аапро, экс-президент MASCC



Раджеш Лалла, экс-президент MASCC

В лечении онкологического пациента участвуют разные специалисты, и мы уже привыкли к словосочетанию «мультидисциплинарная команда» (multidisciplinary team, MDT). MDT в онкологии определяется как сотрудничество между различными специалистами, занимающимися лечением онкологических больных, с общей целью повышения эффективности лечения и ухода за пациентами [3].

Такая команда была собрана на площадке международной конференции Best of MASCC: онкологи, химиотерапевты, хирурги и реабилитологи, нутрициологи, дерматологи, гепатологи, психологи и психиатры.

Часто ли в реальной практике команда специалистов MDT формируется с учетом всех потребностей пациента, особенно если речь идет о его чувствах и эмоциях? Часто ли психолог и психиатр становятся полноценными участниками MDT? Об этих аспектах работы MDT рассказала **Анна Кан**, клинический психолог НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва). Каждый онкологический пациент имеет субъективное отношение к заболеванию, которое называется «внутренняя картина болезни». Суть концепции, предложенной Р.А. Лурия в 1935 г., заключается в интеллектуальной интерпретации диагноза заболевания, когнитивной оценке его тяжести и прогноза и в формировании на этой основе эмоционального и поведенческого шаблона (схемы-образа, действующего как посредствующее представление) [1].

Важность включения в MDT психиатра подчеркнула **Екатерина Голованова**, врач-психиатр НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва). Она представила доклад, посвященный таким важным аспектам, как психические расстройства на этапе химиотерапевтического лечения онкологических больных [1]. Таким образом, в рамках данной секции были представлены неоспоримые факты, подчеркивающие, что совместная работа психиатра и клинического психолога в MDT поможет не только повысить качество жизни пациента, его приверженность к лечению, но и снизить риск

эмоционального выгорания членов MDT и родственников.

На психологические проблемы молодых пациентов, связанные с вопросом сохранения фертильности, обратила внимание **д.м.н. Анастасия Пароконная**, хирург-онколог, старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 15 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва). Возможность иметь детей после лечения скорее всего будет волновать молодых людей с диагнозом «рак», однако этому мало уделяют внимания онкологи. До 85 % молодых женщин и до 75 % молодых мужчин со злокачественными новообразованиями хотели бы стать родителями в будущем. Существуют алгоритмы сохранения фертильности, предлагаемые ASCO, ESMO, NCCN. Врачам, сообщаящим молодым пациентам диагноз (онкологу, хирургу, урологу, маммологу, химиотерапевту и др.), стоит информировать их о современных репродуктивных технологиях. Варианты сохранения фертильности должны обсуждаться как можно раньше, до начала терапии. «Угроза потери фертильности зачастую приводит к отказу от необходимого, но гонадотоксичного лечения, — предостерегает Анастасия Пароконная, — а недостаточная информированность пациентов приводит к значительному ухудшению качества жизни на многие годы» [1]. В связи с этим очень важным компонентом в работе MDT является своевременная консультация врача-репродуктолога.

Мультидисциплинарный подход в лечении онкологических больных признан во всем мире, так как использование данной методики приносит пользу пациентам и врачам (см. таблицу) [4].

Польза применения мультидисциплинарного подхода

Для пациентов	• Повышение выживаемости пациентов, находящихся под наблюдением бригады MDT • Более короткие сроки от постановки диагноза до лечения • Большая вероятность получения помощи в соответствии с руководящими принципами клинической практики, включая психологическую поддержку • Расширенный доступ к информации • Повышение удовлетворенности лечением и уходом
Для врачей	• Улучшение ухода за пациентами и результатов за счет разработки согласованного плана лечения • Оптимизированные методы лечения и сокращение дублирования услуг • Улучшенная координация ухода • Образовательные возможности для медицинских работников • Улучшение психического самочувствия медицинских работников

Действительно, накопленный опыт лечения онкологических больных на основе принципов MDT значительно улучшает качество онкологической помощи. Интеграция всех отделений и специалистов, участвующих в лечении конкретного вида злокачественного новообразования, гарантирует полную и постоянную поддержку пациентов во время диагностики, лечения и периода последующего наблюдения, что положительно воспринимается большинством пациентов. Различные члены MDT будут обеспечивать тщательное лечение симптомов и острых/долгосрочных побочных эффектов, адекватную нутритивную поддержку, психологическое сопровождение и индивидуальное последующее наблюдение. Всесторонняя оценка и мониторинг онкологических больных специалистами MDT приводят к лучшей приверженности лечению и переносимости, снижению долгосрочных побочных эффектов, улучшению качества жизни и в конечном итоге к улучшению результатов лечения и увеличению выживаемости [3].

«Печень — хранилище крови и вместилище души». Это древнекитайское изречение напомнила **д.м.н. Елена Громова**, врач отделения реанимации и интенсивной терапии № 1 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва), говоря о патогенезе печеночных осложнений и депрессии у онкологических больных. Депрессии и тревожные расстройства в онкологии, как отметила врач-психиатр Екатерина Голованова, встречаются весьма часто. В свою очередь, Елена Громова обратила внимание на связь проблем психического состояния больного с функцией печени [1].

Кроме этого, в своем докладе Елена Громова подчеркнула, что гепатотоксичность свойственна практически всем группам лекарственных противоопухолевых препаратов. Надежда на меньшую токсичность инновационной терапии не оправдалась. В доказательство этому ею был представлен подробный разбор видов и механизмов возникновения гепатотоксичности при применении ингибиторов CDK4/6, контрольных точек иммунного ответа и тирозинкиназных ингибиторов [1]. «Однако помимо гепатотоксичности самого противоопухолевого лечения не стоит забывать о факторах, связанных с лекарственными средствами, которые дополнительно принимает пациент, коморбидным фоном, парентеральным питанием, постлучевыми нарушениями, паранеопластическими синдромами, опухолевой инфильтрацией печени и многим другим», — подчеркнула Елена Громова.

О сложных случаях лекарственного поражения печени и поддерживающей (сопроводительной) терапии рассказал гастроэнтеролог **д.м.н. Алексей Буверов**, профессор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ведущий научный сотрудник МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва). До 15 % всех случаев лекарственного поражения печени составляет лекарственно индуцированный аутоиммунный гепатит, ожидается, что частота данного поражения будет возрастать

с распространением иммуномодулирующей терапии. Какие препараты могут приводить к такому поражению печени, каковы признаки и механизмы его развития, какова стратегия выявления, мониторинга и лечения — все эти вопросы подробно освещены в докладе Алексея Буеверова [1].

Не менее интересной частью Best of MASCC стала дискуссия онколога Елены Громовой и гастроэнтеролога Алексея Буеверова, на которой обсуждались следующие важные практические вопросы:

- Лечить нельзя отменить... Как быть, если онколог сталкивается с гепатотоксичностью, а курс основного лечения продолжать необходимо?
- Если пациенту предстоит не один курс противоопухолевой терапии, рекомендованы ли гепатопротекторы на протяжении всего периода лечения?
- На какие межлекарственные взаимодействия необходимо обращать внимание при назначении поддерживающей (сопроводительной) терапии?
- О чем стоит предупредить пациента, желающего дополнить свое лечение травами и биологически активными добавками?
- Как часто и кому следует выполнять биопсию печени?
- Почему трансплантологи «не любят» онкологических больных?

Ответы на эти и другие вопросы в обсуждении с участием Елены Громовой и Алексея Буеверова можно найти в видеоматериалах конференции Best of MASCC [1].

В 80-х годах прошлого века Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) рекомендовало включить оценку качества жизни в клинические исследования как основной или дополнительный критерий результатов лечения. Уже в 90-х годах прошлого века на конференции ASCO качество жизни утверждено 2-м по важности критерием эффективности лечения больного после общей выживаемости и более значимым, чем объективный ответ.

Проблеме качества жизни онкологического больного при метастатическом поражении костной ткани было посвящено несколько докладов. Актуальность этой проблемы связана с высокой частотой поражения костной ткани при злокачественных новообразованиях, приводящего к тяжелым, порой инвалидизирующим осложнениям. Например, при раке предстательной и молочной желез, легкого, почек поражение костей происходит примерно в 2/3 случаев. Патологические переломы, компрессия спинного мозга создают угрозу жизни пациента, а также значительно повышают стоимость лечения [5]. В лечении костных метастазов применяют противоопухолевую системную терапию, остеомодифицирующие агенты — бисфосфонаты и ингибиторы RANK-лиганда (деносумаб), лучевую и радионуклидную терапию, а также оперативное лечение [6].

Химиотерапевты **к.м.н. Светлана Багрова**, научный сотрудник отделения химиотерапии № 1 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва), и **Мурат Хамидов**, заместитель главного врача Ленинградского областного клинического онкологического диспансера, главный химиотерапевт Ленинградской области (Санкт-Петербург), сравнили преимущества применения бисфосфонатов и моноклонального антитела к RANKL. Светлана Багрова привела российские рекомендации относительно того, в каких клинических ситуациях следует назначать деносумаб в первую очередь: при нарушении функции почек, болевом синдроме, множественных метастазах, преимущественном поражении осевого скелета, угрозе патологического перелома, отсутствии венозного доступа. Менять терапию бисфосфонатами на лечение деносумабом стоит при почечной недостаточности, неэффективности бисфосфонатов (появлении новых множественных метастазов в костях, усугублении болевого синдрома), невозможности внутривенных инфузий. Оптимальная же длительность применения остеомодифицирующих агентов окончательно не определена: до появления клинически значимых осложнений терапии или до существенного ухудшения состояния из-за прогрессирования заболевания [1].

Большая секция Best of MASCC была проведена совместно с Национальной ассоциацией клинического питания и метаболизма (RSPEN) и посвящена вопросам нутритивной поддержки онкологических больных. До 80 % онкологических пациентов страдают от нутритивной недостаточности, по меньшей мере у 20 % пациентов причиной смерти становится крайняя степень нутритивной недостаточности — синдром анорексии-кахексии (САК) [7]. На сегодняшний день получены современные данные, свидетельствующие о том, что САК — многофакторный синдром, характеризующийся системным воспалением, неконтролируемым снижением массы тела и резкими метаболическими изменениями, которые включают распад миофибриллярного белка, повышенный липолиз, инсулинорезистентность, увеличение расходования энергии и снижение потребления пищи, что ухудшает ответ на противоопухолевую терапию и качество жизни [7]. Несмотря на то что 10 лет назад этот синдром считался неизлечимым, в последние годы было вложено много усилий в его изучение, что привело к разработке потенциальных терапевтических стратегий. Было достигнуто улучшение в нескольких важных направлениях в лечении САК как с диагностико-прогностической, так и с фармакологической точки зрения. Однако с учетом неоднородности синдрома невозможно полагаться только на отдельные переменные для правильного лечения таких пациентов. Более того, симптомы кахексии зависят от типа опухоли, стадии и конкретной реакции пациента на противоопухолевую терапию. Таким образом, попытка воплотить экспериментально эффективные методы лечения в клиническую

практику представляет собой серьезную проблему. По этой причине крайне важно сделать еще один шаг к пониманию взаимодействия молекулярных механизмов, участвующих в возникновении и прогрессировании САК, нутритивной поддержки и других аспектов мультимодального лечения этого синдрома [7].

Модератор секции **д.м.н. Александр Шестопалов**, профессор кафедры анестезиологии и неотложной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, вице-президент RSPEN, заслуженный врач России (Москва), вместе с **к.м.н. Ольгой Обуховой**, заведующей отделением реабилитации НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва), **к.м.н. Николаем Соколовым**, заведующим онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 15 ГКБ им. С.П. Боткина (Москва), **д.м.н., профессором Александром Потаповым**, заведующим отделом анестезиологии и реанимации МРНЦ им. А.Ф. Цыба (Обнинск), и **к.м.н. Вадимом Кулушевым**, ведущим научным сотрудником НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва), подробно рассказали о влиянии нутритивного статуса на эффективность противоопухолевого лечения и САК, представили новые алгоритмы нутритивной поддержки.

Витамины и антиоксиданты в онкологии — тема давних споров ученых, врачей. Фармаколог Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины **Анна Алексеева** (Челябинск) привела данные исследований, доказывающие, что применение антиоксидантов не снижает эффективность терапии цитостатиками, и рассказала об опыте применения производных 3-оксипиридина [1].

Подводя итоги секции, все эксперты выразили единогласное мнение, что нутритивная поддержка необходима на всех этапах лечения как для поддержания метаболических резервов организма и профилактики развития САК, так и для повышения устойчивости организма ко всем видам терапии [1].

Проблема профилактики нейтропении и инфекционных осложнений остается одной из важнейших в разделе поддерживающей терапии. На сегодняшний день накоплен значительный опыт в стратегии снижения риска дозолимитирующей нейтропении, развития фебрильной нейтропении (ФН) и сепсиса у онкологических больных, получающих лекарственную противоопухолевую терапию. В недавно опубликованном исследовании J.H. Jung и соавт. проводилось сравнение эффективности схемы FOLFIRINOX ± гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) в 1-й линии терапии метастатического рака поджелудочной железы ($n = 165$). Было показано, что общая выживаемость в группе пациентов, получавших FOLFIRINOX на фоне профилактики Г-КСФ, была статистически достоверно выше, чем в группе больных, получавших схему FOLFIRINOX без профилактики (14,7 мес против 8,8 мес; отношение рисков 1,766; 95 % доверительный интервал 1,257–2,481; $p = 0,001$) [8].

В продолжение темы использования Г-КСФ **к.м.н. Инесса Кононенко**, старший научный сотрудник онкологического дневного стационара (химиотерапевтического и хирургического лечения) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва), представила доклад «Первичная профилактика фебрильной нейтропении: 60 лет спустя» с критическим взглядом на рекомендации по профилактике ФН. Существующие рекомендации по использованию Г-КСФ давно не менялись в своей идеологии, в основе — документ 90-х годов прошлого века. Известно, что в зоне повышенного риска развития ФН пациенты пожилого возраста (старше 65 лет), и до сих пор для этих больных применяется тактика редукции дозы с 1-го курса химиотерапии. Однако современные схемы терапии позволяют достигать хороших результатов как у молодых, так и у пожилых пациентов. Возраст не должен являться решающим фактором снижения дозы. Главное, можем ли мы обеспечить эффективную профилактику нейтропении, в том числе ФН. С появлением новых видов терапии к существующим рекомендациям были сделаны дополнения, одобренные консенсусом экспертов. Если терапия назначается в целях излечения, для поддержания запланированной интенсивности лечения должны использоваться Г-КСФ, а не тактика редукции дозы [1].

Заведующий отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» **д.м.н. Первин Зейналова** (Москва) остановилась на практических аспектах применения Г-КСФ у онкогематологических больных. Профилактика ФН с применением Г-КСФ обязательна для пациентов, получающих высокоинтенсивное лечение по поводу лимфопролиферативных заболеваний, при этом Г-КСФ не должны использоваться [1]:

- в первые 24 ч после химиотерапии или на ее фоне, так как это приводит к развитию тяжелой тромбоцитопении (прекратить применение Г-КСФ необходимо как минимум за 48 ч до начала химиотерапии);
- при инфекциях, не связанных с нейтропенией (например, внутрибольничная пневмония);
- во время химиолучевой терапии на область грудной клетки, так как увеличивается частота супрессии костного мозга и возрастает риск осложнений и смерти.

Тактику лечения пациентов при развитии ФН представила **Наталья Шевченко**, клинический фармаколог Клинического онкологического диспансера № 1 (Краснодар). Она поделилась опытом внедрения в собственную клиническую практику протокола эмпирической антимикробной терапии при развитии ФН. Стандартизованный подход к назначению антибактериальной и противогрибковой терапии приводит к оптимизации использования этих препаратов и снижению резистентности. Наталья Шевченко подробно описала необходимый объем лабораторных и инструментальных исследований, схемы антимикробной

терапии, а также условия для ее проведения, коррекции и отмены [1].

Роль иммунокоррекции в профилактике инфекционных и гематологических осложнений химиотерапии представила **д.м.н. Людмила Гривцова**, заведующая лабораторией клинической иммунологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба (Обнинск) [1].

Проблемы лечения анемии и новой стратегии менеджмента крови пациентов в онкологии обсудили **д.м.н. Вера Ларионова**, профессор НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва), **д.м.н. Антон Снеговой**, заведующий онкологическим дневным стационаром (химиотерапевтического и хирургического лечения) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва) и **к.м.н. Тимур Ибрагимов**, врач-онколог, заведующий онкологическим торакоабдоминальным отделением Подольской городской клинической больницы (Подольск). Многие врачи привыкли считать развитие легкой или умеренной анемии у онкологических больных чем-то неизбежным и не предпринимают усилий для верификации причины и коррекции этого состояния на раннем этапе. Однако выявление анемии, восполнение запасов железа (при железодефицитной анемии) на предоперационном этапе снижают вероятность инфицирования, повреждения почек, более длительной госпитализации, необходимости гемотрансфузии и, как следствие, повышения стоимости лечения. Специалисты привели результаты зарубежных и собственных исследований. Так, в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина обобщили данные 115 пациентов, начавших получать химиотерапию при анемии I степени. Ко 2–3-му курсу химиотерапии анемия у этих больных значимо усугубилась, что требовало гемотрансфузии. Эксперты напомнили, что переливание эритроцитов не устраняет первопричину анемии, не приводит к восстановлению нормальной физиологии крови и сопряжено с рядом сопутствующих рисков, таких как инфекционные осложнения и возможное потенцирование пролиферации опухолевой клетки за счет развития TRIM-эффекта [9, 10]. Поэтому выявление и коррекцию анемии следует проводить до начала лечения, а показания к применению гемотрансфузии должны быть жестко регламентированы [11].

Отдельный блок симпозиума был посвящен проблемам поддерживающей (сопроводительной) терапии на фоне инфекции COVID-19. Пандемия COVID-19 внесла значимые коррективы в порядок оказания онкологической помощи. В начале достоверной информации о том, как эффективно справляться с инфекционной угрозой без ущерба для результатов лечения других заболеваний, было мало. RASSC оперативно информировало специалистов об экспертных заключениях, принимаемых в России и мире. В составе комитета по поддерживающей терапии Ассоциации онкологов России специалисты RASSC участвовали в создании рекомендаций по коррекции нейтропении, анемии у онкологических пациентов в период панде-

мии COVID-19. Также с 10 апреля по 10 июня 2020 г. RASSC совместно с Ассоциацией онкологов России провело опрос врачей «Рак и COVID-19. Новая реальность», в котором приняли участие 235 специалистов из разных онкологических учреждений России. Опрос проводился на сайтах RASSC и профессионального сообщества «Врачи РФ». Результаты опроса представил **д.м.н. Антон Снеговой** [1]. Так, на вопрос, есть ли ограничения для проведения химиотерапии в условиях пандемии COVID-19, 33 % респондентов ответили «ограничений нет», 13 % высказались за применение режимов химиотерапии только с низким риском ФН, 11 % — за лечение пациентов только без сопутствующих заболеваний. На вопрос, нужно ли применять препараты Г-КСФ при всех режимах химиотерапии, 58 % респондентов ответили «нет», и 42 % — «да». На вопрос, были ли на тот момент учреждения в достаточной мере укомплектованы средствами индивидуальной защиты, более 43 % опрошенных отметили, что нет [1].

Другие особенности поддерживающей терапии в период пандемии COVID-19 были представлены в докладе **к.м.н. Валерии Саевец**, заведующей отделением онкогинекологии Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины (Челябинск). Она обобщила рекомендации по коррекции анемии у пациентов со злокачественными заболеваниями в условиях пандемии COVID-19. Менее токсичные схемы терапии, по возможности увеличение интервалов между циклами, перенос лучевой терапии, более пристальное внимание к поддерживающей (сопроводительной) терапии — необходимые моменты, которые приходится учитывать в период пандемии. На фоне нового вируса системы здравоохранения всего мира и нашей страны столкнулись с проблемой дефицита компонентов крови. В такой ситуации план менеджмента крови пациента выходит на 1-е место. Суть менеджмента крови пациента заключается в том, чтобы оптимизировать массу эритроцитов пациента, минимизировать кровопотери, оптимизировать физиологические резервы организма при анемии [1].

На сегодняшний день накопленный опыт лечения онкологических заболеваний на фоне пандемии COVID-19 показывает, что больные со злокачественными новообразованиями находятся в группе повышенного риска смертности, поэтому перед врачами-онкологами стоит еще одна задача — рациональная профилактика от заражения этой инфекцией, в частности вакцинация онкологических больных. В связи с этим RASSC после проведенного симпозиума организовало специальный практический вебинар по проблеме вакцинации онкологических больных. Данный вебинар позволяет онкологу понять ценность и рациональность вакцинации, а также выбрать «правильное» время для ее проведения [12].

Арсенал лекарственного противоопухолевого лечения постоянно расширяется. Это обстоятельство,

несомненно, радует врачей-онкологов, так как новые препараты позволяют улучшить результаты лечения онкологических больных. Однако появление новых опций терапии влечет за собой изменения идеологии лечения, в частности активное развитие концепции персонализированного лечения и прецизионных подходов в онкологии. Однако о лечении без побочных эффектов пока можно только мечтать. Пациенты сталкиваются с новыми нежелательными явлениями (НЯ), а онкологи учатся с ними справляться. Модераторами секции «Безопасность и эффективность персонализированной терапии» были **к.м.н. Ольга Гребенникова**, доцент кафедры онкологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва), и **д.м.н. Людмила Манзюк**, ведущий научный сотрудник онкологического дневного стационара (химиотерапевтического и хирургического лечения) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, профессор кафедры онкологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва).

Луис Коста, профессор медицинской школы Лиссабонского университета, руководитель отделения онкологии в больнице Санта-Мария (Лиссабон), говоря о терапии метастатического рака молочной железы, напомнил, что оценка качества жизни с применением соответствующих опросников стала стандартом всех современных исследований. Он привел в пример исследование MONALEESA 3 и 7, в котором особое внимание уделялось качеству жизни на фоне препарата рибоциклиб. Результаты исследования показали не только более длительную продолжительность жизни у пациенток с HR⁺/HER2⁻-распространенным раком молочной железы, но и улучшение качества жизни, включающее противоболевой эффект и меньшую утомляемость у пациенток, получавших ингибитор CDK4/6 (рибоциклиб) в сочетании с эндокринной терапией, по сравнению с пациентками, получавшими только эндокринную терапию [1].

Антон Снеговой выступил с сообщением о биомаркере PIK3CA. Мутация гена *PIK3CA* — прогностический фактор, который ассоциируется с агрессивным течением метастатического рака молочной железы и сниженным ответом на эндокринную терапию. Наличие данной мутации позволяет выбрать эффективную персонализированную терапию ингибитором PI3K (алпелисиб). Это еще и предиктивный фактор переносимости, что редко принимают во внимание онкологи. При назначении ингибиторов PI3K необходимы профилактика и мониторинг гипергликемии, а также дерматологических реакций [1].

Опытом применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (пембролизумаб, ниволумаб и др.) поделилась **к.м.н. Инесса Кононенко**. «Нами накоплен опыт не только лечения, но и коррекции НЯ на фоне иммунотерапии. Об эффективности иммунотерапии можно говорить много, но не менее важна безопасность, — утверждала эксперт. — В отделении онкологического дневного стационара (химиотерапев-

тического и хирургического лечения) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина наблюдались 39 пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, раком вульвы, желудка, шейки матки, тела матки, яичников, молочной железы, гепатоцеллюлярным раком. Мышечная слабость, гепатит, пневмонит, проявления кардиотоксичности, сахарный диабет, сыпь и зуд — НЯ, с которыми нам пришлось столкнуться». Существующие алгоритмы коррекции иммуноопосредованных осложнений включают контроль симптомов, своевременную остановку или отмену лечения, применение и контроль осложнений с помощью иммуносупрессивной терапии, тщательное наблюдение за пациентом. «Однако возникновение НЯ при иммунотерапии даже при одинаковых симптомах, — подчеркнула Инесса Кононенко, — требует индивидуального подхода, а это намного больше, чем указано в рекомендациях» [1].

О возможностях лечения и профилактики кожной токсичности на фоне терапии ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) рассказала **к.м.н. Анна Миченко**, ведущий научный сотрудник Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии (Москва). Сыпь, в том числе угреподобная, кожный зуд, суперинфекции, трещины и экземы, паронихии, мукозиты, стоматиты, конъюнктивиты, блефариты — частые побочные эффекты ингибиторов EGFR, которые напрямую влияют на качество жизни пациентов и могут приводить к редукции дозы или отмене терапии. Специалист напомнила, что данные явления нельзя расценивать как аллергическую реакцию на препараты, это класс-опосредованный эффект таргетной терапии. При этом степень дерматологической токсичности является маркером эффективности лечения. Анна Миченко привела данные исследований во 2-й линии терапии метастатического колоректального рака: общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, объективный ответ выше при кожной токсичности >II степени. Данные международных исследований свидетельствуют о пользе медикаментозного профилактического лечения (до введения препарата), которое снижает степень выраженности проявлений кожной токсичности. Необходимо поддерживающая (сопроводительная) терапия на протяжении всего периода лечения ингибиторами EGFR. На фоне адекватной симптоматической терапии кожной токсичности редукция дозы или прерыв в лечении требуется гораздо реже [1].

Алгоритмы действий при появлении НЯ таргетной терапии меланомы ингибиторами BRAF/MEK продемонстрировал **д.м.н., профессор Константин Титов**, заведующий онкохирургическим отделением опухолей кожи и мягких тканей Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова, заведующий кафедрой хирургии и онкологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института РУДН (Москва). Автор сопоставил качество жизни на фоне монотерапии ингибитором BRAF

(i-BRAF) и терапии комбинацией i-BRAF и i-MEK, а также привел сравнение НЯ на фоне комбинированных режимов дабрафениб + траметиниб и вемурафениб + кобиметиниб. Константин Титов посоветовал онкологам и химиотерапевтам раздавать памятки пациентам, заранее готовить их к появлению неприятных симптомов. Большую часть НЯ $\geq$ III степени тяжести регистрируют на раннем этапе лечения, после первого цикла частота НЯ значительно снижается. Среди наиболее частых НЯ эксперт выделил пирексию, проявления кожной токсичности, диарею, артралгию, гипертензию [1].

О способах диагностики и лечения кардиотоксичности на фоне химио- и таргетной терапии рассказала **д.м.н. Ульяна Харламова**, профессор кафедры терапии Южно-Уральского государственного медицинского университета (Челябинск). Прогнозировать отдаленные сердечно-сосудистые осложнения у онкологических больных, получающих множество противоопухолевых препаратов, лучевую терапию, непросто. Такие больные должны проходить строгий контроль сердечно-сосудистых факторов риска. Среди сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии отмечают дисфункцию миокарда и сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, патологию клапанов, нарушения ритма, артериальную и легочную гипертензию, тромбоэмболические осложнения, заболевания периферических сосудов, инсульт, перикардальные осложнения [1].

Появление новых опций терапии приводит к тому, что некоторые осложнения противоопухолевого лечения уходят на второй план и перестают быть в поле зрения врачей-онкологов, например антиэметическая профилактика. **Матти Аапро**, президент Европейской организации по борьбе с раком, профессор, экс-президент MASCC (Швейцария) выступил с лекцией о мировых тенденциях в антиэметической терапии. Он призвал онкологов придерживаться клинических рекомендаций по данному вопросу, в частности руководств MASCC/ESMO, в которых есть разделы по антиэметической терапии даже в условиях пандемии COVID-19. Матти Аапро отметил, что пациенты часто не говорят о своем состоянии, так как считают тошноту/рвоту неизбежным спутником химиотерапии. Он напомнил, что любая предшествующая рвота будет повышать риск появления следующей. Неправильная оценка состояния больного, отсутствие приверженности рекомендациям приводят к ухудшению ответа на проводимую терапию. Профессор поделился со слушателями результатами исследования NERO, которые были продемонстрированы на встрече ASCO в 2020 г. и показали, что до настоящего времени многие онкологи не следуют рекомендациям в должной мере [1].

Антон Снеговой вспомнил о проекте 2013–2015 гг., включавшем образовательные мероприятия в 14 городах России с обязательным тестированием среди их участников уровня знаний российских рекомендаций

по поддерживающей терапии. На тот момент тестирование показало крайне низкий уровень осведомленности онкологов: только 3 % из 480 специалистов правильно ответили на вопросы об антиэметической терапии. В своем докладе «Прорыв в антиэметогенной терапии в России» Антон Снеговой обратил внимание на появление на российском рынке препарата, который был в арсенале американских и европейских врачей с 2014 г. и состоит из комбинации 2 лекарственных средств: палоносетрона, блокирующего рецепторы 5-HT₃, и нетупитанта, блокирующего рецепторы NK₁ в центральной нервной системе, отвечающие за развитие тошноты и рвоты на фоне лекарственного противоопухолевого лечения. Новые алгоритмы антиэметической терапии можно найти в обновленном IV издании «Протоколов клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии» за 2020 г., которые ежегодно выпускает RASSC, или на сайте RASSC (www.rassc.org). Эксперты ожидают, что с появлением новых эффективных противорвотных препаратов и схем количество ошибок в их назначении снизится, а приверженность к клиническим рекомендациям возрастет [1].

На конференции также обсуждались вопросы хирургических технологий и реабилитации в комплексной системе поддерживающей терапии больных раком молочной железы [1]. В работе секции приняли участие **д.м.н. Денис Рябчиков**, заместитель главного врача по лечебной работе, ведущий научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 15 (онкомамологии) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва), **д.м.н. Елена Бит-Сава**, профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета, заведующая отделением опухолей молочной железы Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологический) (Санкт-Петербург), **Альбина Идиятулина**, руководитель отделения реабилитации в клинике интегративной медицины (Санкт-Петербург).

Развитие поддерживающей (сопроводительной) терапии неуклонно ведет к изменению принципов финансового обеспечения при лечении онкологических больных. Об этом важном вопросе в условиях современной системы формирования тарифов на лечение злокачественных новообразований и коррекцию НЯ в привязке к клиническим рекомендациям рассказала **д.м.н. Мария Авксентьева**, профессор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва). Сопутствующая, поддерживающая терапия учтена при расчете стоимости случаев лекарственной терапии. Клинико-статистические группы (КСГ) предназначены для оплаты законченных случаев лечения в стационаре и дневном стационаре по усредненному нормативу финансирования. В каждой КСГ примерно половина случаев лечения дешевле/дороже тарифа, таким образом

«дефицитные» случаи покрывается за счет «профицитных». По словам Марии Авксентьевой, выход стоимости за рамки тарифа не может быть поводом для отказа в закупке необходимого лекарства, если это не противоречит правилам отнесения к КСГ. Лектор подробно остановилась на возможностях целевой оплаты госпитализации по поводу осложнений, таких как ФН, анемия. Должны ли вопросы сопутствующей/поддерживающей терапии быть описаны в клинических рекомендациях по каждому основному заболеванию или должны быть разработаны отдельные клинические рекомендации, стандарты? А может быть, достаточно учитывать их только в КСГ? Это пока темы для дискуссии. Однако, как отметила Мария Авксентьева, хорошо, что об этом заговорили, и механизм решения проблемы наконец-то запущен [1].

RASSC очень приветствует активность молодых коллег, поэтому была организована секция «молодых ученых» под модераторством **к.м.н. Людмилы Османовой**, врача-онколога онкологического дневного стационара (химиотерапевтического и хирургического лечения) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва). В рамках этой секции были представлены несколько докладов. Доклад «Профилактика остеонекроза нижней челюсти на фоне терапии бисфосфонатами» представила ординатор НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина **Ольга Пальчинская** (Москва). Она рассказала, что патогенез этого явления до конца не определен, основными факторами риска считаются антирезорбтивная терапия, применение глюкокортикостероидов, воспалительные заболевания полости рта, сахарный диабет, почечная недостаточность, иммуносупрессия, анемия, курение, недостаточная гигиена полости рта. Установка имплантов и другие инвазивные стоматологические вмешательства в анамнезе также могут сыграть отрицательную роль. Что может сделать онколог? Напоминать пациенту о необходимости гигиены полости рта, активно выявлять симптомы, направлять к стоматологу и держать с ним связь, периодически пересматривать график приема остеомодифицирующих агентов [1].

Валерия Сулягина, ординатор НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва), рассказала о САК, тяжелом состоянии, от которого умирает каждый 4-й онкологический пациент. Свой доклад она начала со слов Гиппократ: «Плоть исчезает, на ее место выступает влага... плечи, ключицы, грудь, пальцы словно тают. Это состояние — лицо смерти». САК приводит к ухудшению физического и психического состояния больного, переносимости лечения и ответа на него. Валерия Сулягина напомнила, что лечение САК должно быть мультидисциплинарным [1].

Глеб Кабанов, врач-онколог НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва), рассказал о роли стентирования желчных протоков на фоне лечения рака головки поджелудочной железы [1].

Заключение

Конференция Best of MASCC показала высокий интерес вопросам поддерживающей терапии среди онкологов различных стран. Это связано с тем, что поддерживающая терапия пережила значительный рост и признание необходимости при лечении онкологических пациентов, особенно по мере роста доказательной базы, демонстрирующей улучшение заметных результатов лечения злокачественных новообразований. В свете этого массива данных поддерживающая терапия рекомендуется для всех онкологических пациентов. RASSC будет и дальше активно развивать поддерживающую терапию в России. Мы приглашаем врачей разных специальностей, занимающихся лечением онкологических пациентов, к активному сотрудничеству (info@rassc.org). Все новости, научные материалы, вебинары доступны на сайте RASSC (www.rassc.org) и Telegram-канале rassconco.

А.В. Снеговой,
д.м.н., председатель Общества специалистов
поддерживающей терапии в онкологии (RASSC)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Видеоматериалы симпозиума RASSC Best of MASCC. Доступно по: <https://rassc.org/ru/events/symposium>. [Video materials of the Best of MASCC RASSC symposium. Available at: <https://rassc.org/ru/events/symposium>. (In Russ.)].
2. Balboni T.A., Hui K.K.P., Kamal A.H. Supportive Care In Lung Cancer: Improving Value In The Era Of Modern Therapies. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2018;38:716–25. DOI: 10.1200/EDBK_201369.
3. Taberna M., Gil Moncayo F., Jané-Salas E. et al. The Multidisciplinary Team (MDT) approach and quality of care. Front Oncol 2020;10:85. DOI: 10.3389/fonc.2020.00085.
4. Principles of multidisciplinary care. Cancer Australia has developed web-based practical tools to assist health professionals and health service administrators implement MDC at the local level. Available at: <https://www.canceraustralia.gov.au>.
5. Costa L., Badia X., Chow E. et al. Impact of skeletal complications on patients' quality of life, mobility, and functional independence. Support Care Cancer 2008;16(8):879–89. DOI: 10.1007/s00520-008-0418-0.
6. Kimura T. Multidisciplinary approach for bone metastasis: a review. Cancers (Basel) 2018;10(6):156. DOI: 10.3390/cancers10060156.
7. Marceca G.P., Londhe P., Calore F. Management of cancer cachexia: attempting to develop new pharmacological agents for new effective therapeutic options. Front Oncol 2020;10:298. DOI: 10.3389/fonc.2020.00298.
8. Jung J.H., Shin D.W., Kim J. et al. Primary granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis in metastatic pancreatic cancer patients treated with FOLFIRINOX as the first-line treatment. Cancers (Basel) 2020;12(11):3137. DOI: 10.3390/cancers12113137.
9. Снеговой А.В. Рациональная тактика поддерживающей терапии лекарственного противоопухолевого лечения. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2016.

- [Snegovoy A.V. Rational supportive therapy of drug anticancer treatment. Dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2016. (In Russ.)].
10. Vamvakas E.C., Blajchman M.A. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev* 2007;21(6):327–48. DOI: 10.1016/j.blre.2007.07.003.
 11. Хофманн А., Аapro М., Федорова Т.А. и др. Менеджмент крови пациентов в онкологии в Российской Федерации. Резолюция во имя улучшения оказания помощи онкологическим больным. *Современная онкология* 2020;22(3): 59–78. [Hofmann A., Aapro M., Fedorova T.A. et al. Patient blood management in oncology in the Russian Federation. Resolution to improve oncology care. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2020;22(3):59–78. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200340.
 12. Вебинар «Профилактическая вакцинация онкологических пациентов на фоне иммунотерапии. 10 вопросов онколога инфекционисту». Доступно по: <https://rassc.org/ru/events/club>. [Webinar “Preventive vaccination of cancer patients during immunotherapy. 10 questions from an oncologist to an infectious disease specialist”. Available at: <https://rassc.org/ru/events/club>. (In Russ.)].

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-23-30



Возможности иммунокорригирующего лечения в профилактике гематологических и инфекционных осложнений химиотерапии у онкологических больных

Л.Ю. Гривцова¹, В.Б. Ларионова², Н.А. Фалалеева¹

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Людмила Юрьевна Гривцова grivtsova@mail.ru

В статье проанализирована возможность иммунокоррекции развития гематологической токсичности, возникающей при проведении химиотерапии у онкологических пациентов. Именно гематологическая токсичность наряду с кардиотоксичностью и гепатотоксичностью часто препятствует выполнению всего запланированного объема лекарственной терапии.

Стандартная терапия поддержки (использование колониестимулирующего фактора) не всегда может быть применена, и существует необходимость разработки новых более эффективных стратегий поддерживающей терапии. Среди различных методов наиболее перспективным может оказаться применение системной иммунокорригирующей терапии, возможности которой в онкологической практике не реализованы. Анализ результатов исследований, суммированных в данном обзоре, демонстрирует эффективность российского иммуномодулятора/иммуноадьюванта азоксимера бромида в отношении предотвращения гематологической токсичности у онкологических пациентов с различными нозологическими формами рака.

Ключевые слова: онкология, химиотерапия, гематологическая токсичность, фебрильная нейтропения, поддерживающая терапия, иммунокоррекция, инфекционное осложнение

Для цитирования: Гривцова Л.Ю., Ларионова В.Б., Фалалеева Н.А. Возможности иммунокорригирующего лечения в профилактике гематологических и инфекционных осложнений химиотерапии у онкологических больных. Онкогематология 2021;16(4):23–30. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-23-30.

Immunocorrective treatment use in the prevention of hematological and infectious complications of chemotherapy in cancer patients

L. Yu. Grivtsova¹, V.B. Larionova², N.A. Falaleeva¹

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

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Lyudmila Yur'evna Grivtsova grivtsova@mail.ru

The article analyzes the use of immunocorrection of hematological toxicity that occurs during chemotherapy in cancer patients. Hematological toxicity, along with cardiotoxicity and hepatotoxicity often prevents the implementation of the entire planned volume of chemotherapy.

Standard therapy (colony stimulating factor use) may not be always available and there is a need to develop new and more effective strategies for supportive care. Among the various methods and approaches, the most promising may be the use of systemic immunocorrecting therapy, the possibilities of which are far from being realized in oncological practice. The analysis of the studies summarized in this review demonstrates the effectiveness of the immunomodulator/immunoadjuvant – azoximer bromide in hematological toxicity prevention in patients with various types of cancer.

Key words: oncology, chemotherapy, hematological toxicity, febrile neutropenia, supportive care, immunocorrection, infectious complication

For citation: Grivtsova L.Yu., Larionova V.B., Falaleeva N.A. Immunocorrective treatment use in the prevention of hematological and infectious complications of chemotherapy in cancer patients. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(4):23–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-23-30.

Введение

Лечение онкологического пациента представляет комплексную междисциплинарную задачу. Связанная с химио- или лучевой терапией токсичность — распространенное осложнение лечения данной группы больных. Выраженность и вид токсичности, связанной с противоопухолевой терапией, определяются совокупностью многих факторов, включая фармакогенетические механизмы, возраст, уровень мышечной массы и коморбидность. Именно осложнения терапии, связанные с токсичностью, являются одной из основных причин прекращения или изменения запланированного лечения. Химиотерапевтические препараты не обладают избирательностью и наряду с противоопухолевым эффектом вызывают повреждение здоровых тканей, в первую очередь нарушая костномозговой гемопоэз и вызывая миелосупрессию.

Наиболее актуальной проблемой в лечении онкологического больного по-прежнему является гематологическая токсичность. Опухоль обладает механизмами, оказывающими супрессорное влияние на костный мозг, что усугубляет токсические эффекты проводимой химиотерапии и в совокупности приводит к снижению выработки лейкоцитов (нейтропения или гранулоцитопения), эритроцитов (анемия) и тромбоцитов (тромбоцитопения). Симптомы, связанные с токсичностью, отражаются на качестве жизни пациента и сказываются на эффективности проводимого специфического лечения, поскольку зачастую требуют редукции доз химиотерапии, переноса сроков введения препаратов или даже отмены терапии. Именно поэтому поддерживающая терапия считается неотъемлемым компонентом большинства лечебных протоколов, поскольку позволяет значительно улучшить качество жизни онкологического пациента, и, что наиболее важно, — увеличить продолжительность жизни пациента за счет повышения эффективности противоопухолевой терапии и реализации ее в полном объеме [1–4].

Одним из наиболее частых и опасных гематологических осложнений специфической терапии в онкологии является нейтропения. Ее развитие опосредует снижение эффективности лечения в силу несоблюдения дозового режима и сроков введения химиопрепаратов. Показано, что снижение интенсивности дозы взаимосвязано со сроками выживаемости больного. Так, при анализе 20-летней выживаемости больных, пролеченных по поводу рака молочной железы, установлено, что при редукции дозы режима CMF (циклофосфамид, метотрексат, фторурацил) на 20 % и более как безрецидивная, так и общая выживаемость снижаются на 20 %. При этом редукция дозы на 35 % фактически нивелировала эффективность адъювантной

терапии, приводя к одинаковым показателям выживаемости таких больных и пациенток, не получавших адъювантного лечения (контрольная группа) [5].

Развитие нейтропии III–IV степеней приводит к увеличению риска развития жизнеугрожающих инфекций, частоты госпитализаций и использования антибиотиков.

Как правило, у 40 % больных с нейтропией III–IV степеней в течение 2 нед развиваются тяжелые инфекционные осложнения. Если нейтропения длится дольше, частота присоединения инфекционных осложнений достигает 100 %. Снижение количества нейтрофилов в крови менее $1 \times 10^9/\text{л}$ приводит к развитию бактериемии у 20 % пациентов. Появление лихорадки у этих пациентов прямо коррелирует с интенсивностью химиотерапии. У 10–40 % пациентов с солидными опухолями и у 80–100 % пациентов с опухолями лимфоидной и кроветворной систем, получавших химиотерапию в стандартных дозах, развивается фебрильная нейтропения. Согласно критериям Американского общества инфекционных заболеваний (IDSA) фебрильную нейтропению определяют как однократное повышение измеренной в ротовой полости пациента температуры тела до $38,3^\circ\text{C}$ и более при содержании нейтрофилов крови менее 1000 клеток в микролитре или ее повышение более $38,0^\circ\text{C}$ при двукратном измерении с интервалом 1 ч при содержании нейтрофилов крови менее 500 клеток в микролитре или менее 1000 клеток с тенденцией к дальнейшему снижению. Это состояние представляет угрозу для жизни пациентов и при неправильном и несвоевременном лечении может привести к септическому шоку и летальному исходу.

Следует отметить, что частота смертельных исходов в стационаре у онкологических больных с фебрильной нейтропией возрастает в случае наличия сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистая недостаточность, заболевания почек, печени, нарушения мозгового и периферического кровообращения, диабет, анемия, тромбозы и повышенный риск тромбоэмболий. При наличии 3 и более сопутствующих патологий уровень летальности возрастает до 40–50 % [6, 7].

В настоящее время для лечения нейтропии рекомендуется применение колониестимулирующих факторов (КСФ), в частности гранулоцитарного КСФ. Руководства Американского общества онкологов (ASCO) и Национальной сети по борьбе с раком (NCCN) рекомендуют риск-адаптированный подход к назначению гранулоцитарного КСФ пациентам с любыми солидными опухолями, у которых риск развития фебрильной нейтропии составляет более 20 % (табл. 1).

Таблица 1. Режимы химиотерапии с высоким (более 20 %) риском развития фебрильной нейтропении в соответствии с международными рекомендациями Национальной сети по борьбе с раком (NCCN, версия 2.2020) [8]

Table 1. Chemotherapy regimens with a high (more than 20 %) risk of developing febrile neutropenia in accordance with the international recommendations of the National Cancer Control Network (NCCN, version 2.2020) [8]

Нозологическая форма Nosology	Химиотерапевтический режим Chemotherapy regimen
Рак мочевого пузыря Bladder cancer	Дозоуплотненный режим MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубин, цисплатин) Dose dense MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin)
Опухоли костей Bone tumors	Цисплатин/доксорубин. Режимы VAI, VDC-IE, VDC, VIDE (схемы с включением винкристина, доксорубина, ифосфамида или циклофосфамида с добавлением дакарбазина) Cisplatin/doxorubicin. VAI, VDC-IE, VDC, VIDE regimens (schemes with the inclusion of vincristine, doxorubicin, ifosfamide or cyclophosphamide with the addition of dacarbazine)
Рак молочной железы Breast cancer	Дозоуплотненные режимы (доксорубин, циклофосфамид/паклитаксел), режимы с включением доцетаксела в комбинации с циклофосфамидом, доксорубином, карбоплатином и трастузумабом (ТАС, ТС, ТСН) Dose dense regimens (doxorubicin, cyclophosphamide/paclitaxel), regimens with docetaxel in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, carboplatin and trastuzumab (TAS, TC, TSN)
Колоректальный рак Colorectal cancer	FOLFOXIRI (фторурацил, лейковорин, оксалиплатин, иринотекан) FOLFOXIRI (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, irinotecan)
Опухоли почек Kidney tumors	Доксорубин/гемцитабин Doxorubicin/gemcitabine
Меланома Melanoma	Комбинации дакарбазина с интерлейкином 2; интерферон α в сочетании с дакарбазином, цисплатином, винбластином, интерлейкином 2 Combinations of dacarbazine with interleukin 2; interferon α in combination with dacarbazine, cisplatin, vinblastine, interleukin 2
Мелкоклеточный рак легкого Small cell lung cancer	Топотекан Topotecan
Саркомы мягких тканей Soft tissue sarcomas	Доксорубин, ифосфамид, дакарбазин MAID (месна, доксорубин, ифосфамид, дакарбазин) Doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine MAID (mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine)
Рак яичников Ovarian cancer	Топотекан, доцетаксел Topotecan, docetaxel
Тестикулярный рак Testicular cancer	VeIP (винбластин, ифосфамид, цисплатин) VIP (этопозид, ифосфамид, цисплатин) TIP (паклитаксел, ифосфамид, цисплатин) VeIP (vinblastine, ifosfamide, cisplatin) VIP (etoposide, ifosfamide, cisplatin) TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin)
Плоскоклеточный рак головы и шеи Squamous cell carcinoma of the head and neck	TFP (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил) TFP (docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil)
Рак поджелудочной железы Pancreas cancer	FOLFIRINOX (фторурацил, лейковорин, оксалиплатин, иринотекан) FOLFIRINOX (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, irinotecan)
Лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	Брентуксимаб ведотин + AVD (доксорубин, винбластин, дакарбазин) Эскалированный режим BEACOPP (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон) Brentuximab vedotin + AVD (doxorubicin, vinblastine, dacarbazine) Escalated BEACOPP (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone)

Нозологическая форма Nosology	Химиотерапевтический режим Chemotherapy regimen
Неходжкинские лимфомы Non-Hodgkin's lymphomas	Дозоскорректированный режим EPOCH (этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубин) ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид) Дозоуплотненный режим CHOP-14 (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) MINE (месна, ифосфамид, митоксантрон, этопозид) DHAP/ESHAP (цисплатин, цитарабин + дексаметазон/этопозид, метилпреднизолон) HyperCVAD (циклофосфамид, винкристин, доксорубин, дексаметазон) Dose-adjusted EPOCH regimen (etoposide, prednisolone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin) ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) Dose dense regimen CHOP-14 (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) MINE (mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide) DHAP/ESHAP (cisplatin, cytarabine + dexamethasone/etoposide, methylprednisolone) HyperCVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone)
Множественная миелома Multiple myeloma	DT-PACE (дексаметазон/талидомид/цисплатин/доксорубин/циклофосфамид/этопозид) ± бортезомиб (VTD-PACE) DT-PACE (dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide) ± bortezomib (VTD-PACE)

Вместе с тем назначение КСФ противопоказано в случае, если проводится лучевая терапия на область грудной клетки. Кроме этого, в настоящее время обсуждается возможная связь препаратов данной группы с метастазированием [9].

Достаточно актуальной для пациентов онкологического профиля является проблема гепатотоксичности, поскольку лекарственное поражение печени под действием химиотерапевтических препаратов наблюдается достаточно часто на фоне определенных режимов химиотерапии. Несмотря на современные возможности лечения гепатотоксичности, данная проблема сохраняет свою актуальность и существуют клинические ситуации, требующие редукции доз химиопрепаратов и/или отсрочки проведения очередного курса.

Таким образом, для успешной реализации намеченного плана лечения необходимо максимально снизить или даже предотвратить все возможные побочные эффекты, в первую очередь гематологические и инфекционные осложнения. Это требует поиска новых более эффективных комбинированных терапевтических схем. Одним из возможных путей решения данной проблемы в лечении онкологических пациентов является введение в схемы поддерживающей терапии иммуностимулирующих препаратов. В настоящее время ряд иммунотерапевтических стратегий уже опробован. Однако в полной степени их возможности в онкологической практике еще не реализованы. Тем не менее проведенные исследования дают основания полагать, что подключение к системной, комбинированной и комплексной терапии препаратов, воздействующих на иммунокомпетентные клетки, или включение в лечебные схемы адаптивной клеточной иммунотерапии однозначно приведет к более полной реализации

намеченного плана лечения и улучшит качество жизни онкологического больного.

Возможным вариантом комбинированного поддерживающего лечения в онкологической практике является иммунокорригирующая терапия с использованием иммуномодуляторов. В линейке разрешенных к применению у онкологических больных иммуномодулирующих средств наибольший клинический опыт накоплен в отношении российского препарата для иммунокоррекции со свойствами иммуноадьюванта — азоксимера бромид. Препарат разрешен для применения до и на фоне химиотерапии для снижения иммуносупрессивного, нефро- и гепатотоксического действия лекарственных препаратов, а также после химио- и лучевой терапии, после хирургического удаления опухоли для профилактики иммунодепрессивного влияния опухоли, для коррекции иммунодефицита. Клинический опыт использования данного препарата подтверждает возможность и безопасность его длительного применения.

Азоксимера бромид в коррекции гематологической токсичности у онкологических пациентов

Азоксимера бромид обладает комплексным, иммунокорригирующим, детоксикационным, мембранопротекторным, антиоксидантным и умеренно противовоспалительным действием. Данный препарат в первую очередь разрабатывался и с успехом применяется как эффективное средство при инфекционно-воспалительных заболеваниях вирусной, бактериальной и грибковой этиологии.

Азоксимера бромид представлен в списке препаратов Всемирной организации здравоохранения

и Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). Он зарегистрирован в государственном реестре лекарственных средств под торговым названием Полиоксидоний. Азоксимера бромид включен в рекомендации Общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RASSC) в раздел, посвященный гепатопротекторной терапии, а также иммунокорригирующей терапии. Высокий уровень безопасности подтвержден обширным постмаркетинговым исследованием на территории Европейского союза (Словакия). Общее число онкологических пациентов, принимавших участие в исследованиях азоксимера бромида, — 1568 человек. [10–15].

С точки зрения механизма действия азоксимера бромид влияет на систему как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Азоксимера бромид оказывает прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, стимулирует антителообразование, синтез интерферона α и γ . Препарат связывается с моноцитами и нейтрофилами периферической крови человека и в меньшей степени с лимфоцитами. Иммуногенные свойства препарата включают увеличение бактерицидной активности лейкоцитов, например эффективность элиминации стафилококка возрастает примерно на 40–60 %. Это объясняет способность азоксимера бромида повышать устойчивость организма к инфекциям. Кроме этого, в ряде исследований было показано влияние препарата на адаптивный иммунитет, что выражается в улучшении процесса презентации антигена дендритными клетками лимфоцитам. Детоксикационные и антиоксидантные свойства азоксимера бромида во многом определяются структурой и высокомолекулярной природой препарата. Азоксимера бромид увеличивает резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций бактериальной, грибковой и вирусной этиологии. Восстанавливает иммунитет при вторичных иммунодефицитных состояниях, вызванных различными инфекциями, травмами, осложнениями после хирургических операций, ожогами, аутоиммунными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, применением химиотерапевтических средств, цитостатиков, стероидных гормонов.

Важно, что азоксимера бромид не ингибирует изоферменты цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6) и поэтому совместим со многими лекарственными средствами [16–18].

В 2007 г. в целях изучения влияния иммунокорригирующей терапии на переносимость адъювантной химио- и химиолучевой терапии было проведено исследование азоксимера бромида у больных раком молочной железы. В качестве стандарта лечения в исследовании применялась полихимиотерапия по схеме: 5-фторурацил в дозе 500 мг/м² в 1-й день + доксорубин 50 мг/м² в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м² в 1-й день с интервалом 21 день (FAC), а также лучевая

терапия на область послеоперационного рубца и зоны регионарного лимфооттока в зависимости от гистологического строения опухоли, объема выполненного оперативного лечения и степени поражения регионарных лимфатических узлов. В результате химиотерапии у большинства больных отмечалась медикаментозная миелосупрессия, проявляющаяся нейтропенией различной степени выраженности и, как следствие, различного рода инфекционными осложнениями. Установлено, что применение азоксимера бромида в интервалах между курсами химиотерапии (внутримышечно через день с 3-го по 19-й дни № 9) сопровождалось достоверным снижением токсичности химиотерапии в виде уменьшения частоты и степени нейтропении (табл. 2), а также частоты инфекционных осложнений на 75 %. Это привело к уменьшению числа пациенток, которым запланированное лечение не было проведено в полном объеме. Кроме этого, наблюдалось улучшение как основных, так и дополнительных показателей качества жизни пациенток с раком молочной железы, тогда как в контрольной группе отмечалось снижение данных показателей качества жизни.

Таблица 2. Частота осложнений химиотерапии по схеме FAC при раке молочной железы, %

Table 2. Complication rate of FAC chemotherapy in breast cancer, %

Осложнение Complication	Группа химиотерапии Chemotherapy group	Группа химиотерапии + азоксимера бромид Chemotherapy + azoximer bromide group
Нейтропения: Neutropenia:		
II степени Grade II	0	9,7
III степени Grade III	9,7	6,5
IV степени Grade IV	3,2	0
Острые инфекционные заболевания Acute infectious diseases	17,5	3,5

Примечание. FAC — 5-фторурацил, доксорубин, циклофосфамид.

Note. FAC — 5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide.

Таким образом, установлено, что применение иммунокорригирующей терапии с включением азоксимера бромида приводит к уменьшению нейтропении, снижению частоты инфекционных осложнений и случаев отмены/редукции доз химиопрепаратов [19].

В другом крупномасштабном исследовании изучали применение азоксимера бромида при распространенном раке легкого в целях улучшения результатов химиотерапевтического лечения с использованием иммунокорригирующей терапии. В исследование были включены 194 пациента, которых разделили на

3 группы: контрольную (пациенты которой получали только химиотерапию), 1-ю исследуемую (пациенты которой сначала получили 3 курса химиотерапии, а затем — 5 курсов химиотерапии в сочетании с иммунокорректирующей терапией азоксимера бромидом) и 2-ю исследуемую (в которой иммунокоррекция проводилась в течение всех 8 курсов химиотерапии). Схема химиотерапии включала цисплатин в дозе 60 мг/м² внутривенно в 1-й день и этопозид в дозе 120 мг/м² внутривенно в 1-й и 3-й дни. Было запланировано проведение 8 курсов химиотерапии с интервалом 3 нед.

В ходе исследования выявлены существенные различия в частоте развития инфекционных осложнений: в контрольной, 1-й и 2-й исследуемых группах данный показатель составил 1,39; 1,02 и 0,90 случая на 1 больного соответственно. В общей когорте пациентов летальность составила 7,7 % ($n = 12$), в контрольной группе — 15,4 % ($n = 10$), в 1-й и 2-й исследуемых группах — 5,0 и 3,0 % соответственно, что достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Разница была статистически достоверна для 2-й исследуемой группы относительно контрольной группы. Это говорит о необходимости начала иммунокорректирующей терапии уже с 1-го курса полихимиотерапии.

Все случаи смерти от инфекционно-воспалительных осложнений были зарегистрированы только в контрольной группе. Весь запланированный объем лечения был выполнен у 76 % больных, получавших азоксимера бромид, и только у 59 % пациентов контрольной группы. Результаты данного исследования показали, что применение иммунокорректирующей терапии с использованием препарата азоксимера бромид на протяжении всех курсов полихимиотерапии позволяет завершить запланированное химиотерапевтическое лечение в полном объеме у большинства пациентов, а также способствует значительному сокращению темпов иммуносупрессии и снижению частоты и степени тяжести инфекционных осложнений [20].

Интересные результаты были получены в другом исследовании с участием 214 пациентов с локализованной формой рака легкого, которым планировалось радикальное хирургическое лечение. Азоксимера бромид применяли внутримышечно по 6 мг перед хирургическим лечением, в день операции и затем в послеоперационном периоде (общее количество 10 инъекций). Период наблюдения за больными составил 12 мес.

Применение азоксимера бромида привело к снижению выраженности температурных реакций и инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде. У больных группы азоксимера бромида в общем анализе крови в 1-е сутки после операции отмечались статистически достоверные различия в количестве лейкоцитов, палочкоядерных и сегменто-

ядерных нейтрофилов ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами контрольной группы. Аналогичная ситуация наблюдалась на 10-е сутки после хирургического лечения. Результатом применения азоксимера бромида также стало достоверное снижение частоты гнойно-септических осложнений в раннем послеоперационном периоде, что привело к достоверно более короткому сроку госпитализации пациентов исследуемой группы ($p < 0,05$) [21].

В работе Н.П. Чесноковой и соавт. изучалось применение азоксимера бромида в комплексной терапии рака молочной железы. В исследовании приняли участие 180 пациенток с узловой формой рака молочной железы начальных и метастатической стадий. Интересно отметить, что у пациенток с узловой формой рака молочной железы поздних стадий (стадии IIВ–IIIA, T1–3N1–2M0) до проведения лечебных мероприятий были зафиксированы более сильные проявления интоксикации, что выражалось в статистически значимо более высоких уровнях аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) по сравнению с аналогичными значениями до лечения ($p < 0,001$). У пациенток группы стандартной терапии (неoadъювантная полихимиотерапия по схеме FAC) после лечения отмечали еще большее усиление синдрома интоксикации с прогрессирующим нарастанием в крови уровней АСТ и АЛТ ($p < 0,001$). В данном исследовании пациентки были разделены на несколько групп: азоксимера бромида в сочетании с вышеуказанной химиотерапией и контрольную (только химиотерапия). У пациенток группы азоксимера бромида после лечения были зафиксированы выраженный мембраностабилизирующий и гепатопротекторный эффекты: уровни АСТ и АЛТ в сыворотке крови были статистически значимо ниже по сравнению с данными показателями до применения препарата и с группой стандартной терапии ($p < 0,001$) [22].

Хорошо зарекомендовал себя азоксимера бромид и в отношении поддерживающей терапии при опухолях лимфоидной и кроветворной систем. Имеется положительный опыт клинического использования препарата у детей* с лимфомой Ходжкина и гистиоцитозом. Так, были обследованы 28 детей в возрасте от 6 мес до 15 лет с лимфомой Ходжкина III–IV стадий ($n = 16$) и гистиоцитозом из клеток Лангерганса ($n = 12$). У 7 пациентов с гистиоцитозом из клеток Лангерганса были диагностированы врожденные диссеминированные формы заболевания.

Все пациенты получали азоксимера бромид до начала лечения в течение 5 дней ежедневно в дозе 3 мг/сут (для пациентов до 5 лет) и 6 мг/сут (для пациентов от 5 до 15 лет) внутримышечно*. В случае лимфомы Ходжкина проводили два 2-недельных курса лечения

*В настоящее время Полиоксидоний разрешен к применению в комплексной терапии онкологических заболеваний у детей в форме суппозитория.

с применением азоксимера бромид 3 раза в неделю. В случае гистиоцитоза азоксимера бромид назначали в сочетании с химиотерапией по схеме: первые 2 нед 3 раза в неделю, затем в течение 6 нед 2 раза в неделю. Один пациент с локализованной формой гистиоцитоза получал азоксимера бромид без химиотерапии по схеме: первые 2 нед 3 раза в неделю, затем в течение 6 нед 2 раза в неделю, далее в течение 10 мес по 6 мг 1 раз в неделю (суммарно в течение 1 года он получил 65 доз (390 мг) азоксимера бромида).

После введения 5 доз азоксимера бромида у детей с врожденной формой гистиоцитоза из клеток Лангерганса отмечены повышение уровня Т-клеток, активности нейтрофилов и бактерицидности, активация гуморального иммунитета. Введение азоксимера бромида у детей с лимфомой Ходжкина коррелировало со снижением количества Т-киллеров, частичной нормализацией соотношения иммунорегуляторных клеток, активацией показателей гуморального иммунитета и повышением фагоцитарной активности [23].

Также была оценена эффективность азоксимера бромида в комплексном лечении больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом, заболеванием, характеризующимся серьезной разбалансированностью иммунологического гомеостаза и часто осложняющимся инфекционными процессами. В исследовании оценивалась эффективность добавления азоксимера бромида к лечебным схемам, включающим циклофосфамид и хлорбутин, у пациентов в возрасте от 39–84 лет с В-клеточным хроническим лимфолейкозом II–III стадий. Еще одна группа больных с I стадией хронического лимфолейкоза получала монотерапию азоксимера бромидом. Под действием препарата установлена положительная динамика в отношении количества CD3⁺, CD4⁺, Т-клеток, NK-клеток. При этом достоверно не только улучшались их количественные показатели, но и повышалась функциональная активность. В группе азоксимера бромида выявлено достоверное увеличение фагоцитарной активности нейтрофилов.

Согласно полученным данным применение исследуемого препарата способствовало повышению эффективности проводимой химиотерапии и снижению частоты развития инфекционно-воспалительных осложнений, что позволило сократить длительность пребывания больного в стационаре в среднем с 24 до 19–20 дней ($p < 0,01$). При этом автор отмечает, что достигнутый клинико-иммунологический эффект азоксимера бромида сохранялся в течение 140 дней. В этом же исследовании показана эффективность применения азоксимера бромида в комплексной терапии В-клеточного хронического лимфолейкоза, осложненного обострением хронического бронхита. Так, длительность сохранения таких клинических симптомов, как слабость, потливость, лихорадка, кашель, была достоверно более короткой в группе больных, получавших азоксимера бромид, по сравнению с таковой в контрольной группе. Использование азоксимера бромида в такой ситуации также позволило существенно сократить срок госпитализации больного с 29 до 22 дней ($p < 0,01$) [24].

Заключение

Таким образом, анализ результатов исследований, приведенных в данном обзоре, наглядно демонстрирует необходимость и обоснованность применения поддерживающей иммунокорректирующей терапии у онкологических пациентов. Использование этой группы препаратов в комплексной терапии, несомненно, будет способствовать более эффективному проведению системной химиотерапии, позволит снизить частоту развития гематологической токсичности, инфекционных осложнений и гепатотоксичности, а также повысит качество жизни пациентов. В качестве практической рекомендации можно рассмотреть введение в лечебные схемы иммуномодулятора азоксимера бромида, применение которого в различных группах онкологических больных продемонстрировало свою безопасность и эффективность.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abraham J.E., Guo Q., Dorling L. et al. Replication of genetic polymorphisms reported to be associated with taxane-related sensory neuropathy in patients with early breast cancer treated with paclitaxel. Clin Cancer Res Am Assoc Cancer Res Inc 2014;20:2466–75. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3232.
2. Hurria A., Mohile S., Gajra A. et al. Validation of a prediction tool for chemotherapy toxicity in older adults with cancer. J Clin Oncol 2016;34(20):2366–71. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.4327.
3. Crawford S. Is it time for a new paradigm for systemic cancer treatment? Lessons from a century of cancer chemotherapy. Front Pharmacol 2013;4:68. DOI: 10.3389/fphar.2013.00068.
4. Pin F., Couch M.E., Bonetto A. Preservation of muscle mass as a strategy to reduce the toxic effects of cancer chemotherapy on body composition. Curr Opin Support Palliat Care 2018;12(4):420–6. DOI: 10.1097/SPC.0000000000000382.
5. Bonadonna G., Valagussa P., Moliterni A. et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer — the results of 20 years of follow-up. N Eng J Med 1995;332(14):901–6. DOI: 10.1056/NEJM199504063321401.
6. Kuderer N.M., Dale D.C., Crawford J. et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. Cancer 2006;106(10):2258–66. DOI: 10.1002/cncr.21847.
7. Chindaprasart J., Wanitpongpan Ch., Limpawattana P. et al. Mortality, length

- of stay, and cost associated with hospitalized adult cancer patients with febrile neutropenia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(2):1115–9. DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.2.1115.
8. National Comprehensive Cancer Network. Available at: <https://www.nccn.org>.
 9. Qeadan F., Bansal Pr., Hanson J.A., Beswick E.J. The MK2 pathway is linked to G-CSF, cytokine production and metastasis in gastric cancer: a novel intercorrelation analysis approach. *J Transl Med* 2020;18(1):137. DOI: 10.1186/s12967-020-02294-z.
 10. Kabanov V.A. From synthetic polyelectrolytes to polymer-subunit vaccines. *Pure Appl Chem* 2004;76:1659–77. DOI: 10.1351/pac200476091659.
 11. Протокол коррекции гепатотоксических реакций на фоне лекарственного противоопухолевого лечения. Под ред.: М.И. Давыдова. 4-е издание, переработанное и дополненное. М.: АБВ-пресс, 2020. 228 с. [Clinical guidelines for the correction of hepatotoxic reactions against the background of correction during drug antitumor treatment. Russian Society of Supportive Care in Oncology (RASSC). Ed.: M.I. Davydov. 4th edn, revised. Moscow: ABV-press, 2020. 228 p. (In Russ.)].
 12. International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN). Recommended INN: List 59. WHO Drug Information 2008;22(1). Available at: <https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/innlists/RL59.pdf?ua=1>.
 13. U.S. Food and Drug Administration. Available at: [https://fdasis.nlm.nih.gov/srs/unii/90g53638zd\(18.08.2018\)](https://fdasis.nlm.nih.gov/srs/unii/90g53638zd(18.08.2018)).
 14. Pruzinec P., Chirun N., Sveikata A. The safety profile of Polyoxidonium in daily practice: results from postauthorization safety study in Slovakia. *Immunotherapy* 2018;10:131–7. DOI: 10.2217/imt-2017-0116.
 15. Караулов А.В., Быков А.С., Волкова Н.В. Обзор исследований вакцин семейства Гриппол и развития современных адъювантов. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2019;18(4):101–19. [Karaulov A.V., Bykov A.S., Volkova N.V. Review of Grippol family vaccine studies and modern adjuvant development. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2019;18(4):101–19. (In Russ.)]. DOI:10.31631/2073-3046-2019-18-4-101-119.
 16. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Полиоксидоний. Регистрационный номер PN002935/02. Доступно по: <https://polyoxidonium.ru/instruction>. [Instructions for the medical use of Polyoxidonium. Registration number PN002935/02. Available at: <https://polyoxidonium.ru/instruction>. (In Russ.)].
 17. Dyakonova V.A., Dambaeva S.V., Pinegin B.V., Khaitov R.M. Study of interaction between the Polyoxidonium immunomodulator and the human immune system cells. *Int Immunopharmacol* 2004;4(13):1615–23. DOI: 10.1016/j.intimp.2004.07.015.
 18. Dambaeva S.V., Mazurov D.V., Golubeva N.M. et al. Effect of Polyoxidonium on the phagocytic activity of human peripheral blood leukocytes. *Russ Immunol* 2003;8(1):53–60.
 19. Феденко А.С. Влияние некоторых иммуномодуляторов на иммунную систему и переносимость адъювантной химио- или химиолучевой терапии у больных раком молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. С. 26 с. [Fedenko A.S. The influence of some immunomodulators on the immune system and the tolerance of adjuvant chemo- or chemoradiation therapy in breast cancer patients. Author's abstract dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2007. P. 26 (In Russ.)].
 20. Филоненко Е.В. Оптимизация химиотерапии больных распространенным раком легкого. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2004. С. 28. [Filonenko E.V. Optimization of chemotherapy in patients with advanced lung cancer. Author's abstract dis. ... candidate of medical sciences. Ufa, 2004. P. 28. (In Russ.)].
 21. Чернецова Л.Ф. Иммунореактивность онкологических больных и принципы иммунокорригирующей терапии при хирургическом лечении опухолевых заболеваний. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Тюмень, 2006. С. 27. [Chernetsova L.F. Immunoreactivity of cancer patients and principles of immunocorrective therapy during surgery. Author's abstract dis. ... doctor of medical sciences. Tyumen, 2006. P. 27. (In Russ.)].
 22. Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Злобнова О.А., Бизенкова М.Н. Мембраностабилизирующий эффект применения Полиоксидония в комплексной терапии рака молочной железы в динамике распространения неоплазии. *Современные проблемы науки и образования* 2012;3. Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=6436>. [Chesnokova N.P., Barsukov V.Yu., Zlobnova O.A., Bizenkova M.N. Membrane stabilizing effect of Polyoxidonium use in complex therapy of breast cancer in the dynamics of neoplasia spread. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education* 2012;3. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=6436>. (In Russ.)].
 23. Короткова О.В., Киселев А.В., Гордина Г.А. Иммуномодулятор Полиоксидоний в комплексном лечении детей с гистиоцитозом из клеток Лангерганса и лимфомой Ходжкина. *Иммунология* 2005;26(4):228–30. [Korotkova O.V., Kiselev A.V., Gordina G.A. Immunomodulator Polyoxidonium in the complex treatment of children with Langerhans cell histiocytosis and Hodgkin's lymphoma. *Immunologiya = Immunology* 2005;26(4):228–30. (In Russ.)].
 24. Гайнитдинова В.В. Применение полиоксидония в комплексном лечении больных хроническим лимфолейкозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2002. С. 19. [Gainitdinova V.V. The use of polyoxidonium in the complex treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. Author's abstract dis. ... candidate of medical sciences. Ufa, 2002. P. 19. (In Russ.)].

Вклад авторов

Л.Ю. Гривцова: анализ публикаций по теме статьи, разработка концепции статьи, написание текста статьи, окончательная редакторская правка; В.Б. Ларионова, Н.А. Фалалеева: редакторская правка.

Authors' contributions

L.Yu. Grivtsova: review of publications on the article topic, article concept, article writing, final article editing; V.B. Larionova, N.A. Falaleeva: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Ю. Гривцова / L.Yu. Grivtsova: <https://orcid.org/0000-0001-9103-9688>

В.Б. Ларионова / V.B. Larionova: <https://orcid.org/0000-0002-3128-8102>

Н.А. Фалалеева / N.A. Falaleeva: <https://orcid.org/0000-0002-0023-4216>

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: 09.08.2021. Принята к публикации: 17.09.2021.

Article submitted: 09.08.2021. Accepted for publication: 17.09.2021.

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-31-39



Новые возможности терапии инвазивного аспергиллеза

Г.А. Клясова*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4***Контакты:** Галина Александровна Клясова klyasova.g@blood.ru

Инвазивный аспергиллез является ведущей инфекцией, вызванной грибами, в онкогематологии. В обзоре представлены частота инвазивного аспергиллеза у разных категорий больных, факторы его развития, возможности терапии, включая новый препарат исавуконазол.

Ключевые слова: инвазивный аспергиллез, инвазивный микоз, исавуконазол

Для цитирования: Клясова Г.А. Новые возможности терапии инвазивного аспергиллеза. Онкогематология 2021;16(4): 31–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-31-39.

Novel treatment possibilities of invasive aspergillosis

G.A. Klyasova*National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia***Contacts:** Galina Aleksandrovna Klyasova klyasova.g@blood.ru

Invasive aspergillosis is the leading fungal infection in patients with hematological malignancies. The review represents the incidence of invasive aspergillosis in different groups of patients, risk factors for its development, treatment options, including the new drug isavuconazole.

Key words: invasive aspergillosis, invasive mycosis, isavuconazole

For citation: Klyasova G.A. Novel treatment possibilities of invasive aspergillosis. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(4):31–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-31-39.

В настоящее время инвазивный аспергиллез (ИА) является ведущей инфекцией, вызванной грибами, у больных с опухолями системы крови. Объяснением этому может быть как увеличение числа иммунокомпрометированных больных, так и улучшение диагностики ИА. Расширение когорты иммунокомпрометированных больных происходит за счет как увеличения количества проводимых трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), включая аллогенные и повторные трансплантации, так и изменения противоопухолевой терапии, содержащей использование интенсивных программ, клеточных технологий и новых молекул в лечении.

Частота ИА является неоднородной не только при разных опухолях системы крови, но и в пределах одного нозологического заболевания и зависит от наличия ряда факторов, предрасполагающих к развитию инфекции (табл. 1). Наиболее высокая частота ИА регистрируется у больных острыми миелоидными лей-

козами (ОМЛ) и варьирует от 5 до 24 % [1]. При лимфобластных лейкозах частота ниже и в большинстве публикаций не превышает 10 % [1]. Основным фактором риска развития ИА у больных ОМЛ — нейтропения. Частота ИА при ОМЛ выше в индукции, чем в консолидации, но при интенсивных программах консолидации вероятность развития ИА существенно возрастает и бывает сопоставимой с индукцией. Больные с миелодиспластическим синдромом (МДС) при использовании в лечении интенсивных программ также имеют высокий риск развития ИА, сходный с таковым у больных ОМЛ, в то время как применение азациитидина в качестве препарата 1-й линии ассоциируется с редкими случаями ИА. Так, в ретроспективном анализе 948 курсов азациитидином у 121 больного ОМЛ/МДС частота инвазивных микозов составила 1,6 %, среди больных с выраженной нейтропенией — 4,1 % [2]. Вероятность развития ИА у больных с МДС возрастала, если азациитидин использовали после неэффективной

интенсивной полихимиотерапии. Так, ИА развился у 5 (25 %) из 20 больных, получавших азациитидин после интенсивных программ лечения МДС, и лишь у 1 (2,3 %) из 44 больных при инициальной терапии азациитидином (отношение шансов (ОШ) 12; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,524–308,2; $p = 0,015$) [3].

В ходе многоцентрового проспективного исследования (2012–2014 гг.), включившего 808 больных острыми лейкозами и после трансплантации из 19 гематологических центров/отделений России, также наиболее высокая частота инвазивных микозов была определена среди взрослых больных *de novo* ОМЛ и составила 16,4 %, прежде всего по причине ИА – 12,2 % [4]. Среди взрослых больных *de novo* острым лимфобластным лейкозом частота инвазивных микозов составила 9 % с сопоставимым распределением частоты ИА (4,5 %) и инфекции, вызванной дрожжевыми грибами (3,6 %) [4]. Основной фактор риска ИА у больных острым лимфобластным лейкозом – длительное применение кортикостероидов (см. табл. 1).

Другая группа высокого риска развития инвазивных микозов, конкурирующая с больными ОМЛ, – реципиенты аллогенной ТГСК. Частота ИА у них варьирует от 2,7 до 23 % по причине наличия множества

факторов риска на этапе как нейтропении, так и приживления гемопоэтических клеток (см. табл. 1) [1]. Частота инвазивных микозов в России у больных после аллогенной ТГСК занимала 2-е место после больных ОМЛ и составила 14,5 %, частота ИА – 11,6 % [4]. В одноцентровом исследовании (г. Санкт-Петербург, 2000–2010 гг.) частота инвазивных микозов после аллогенных ТГСК достигала 23,2 %, в основном за счет случаев ИА [5]. Необходимо отметить, что наиболее высокая частота ИА регистрируется у больных после ТГСК вне нейтропении, а именно в период реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Так, в период нейтропении частота инвазивных микозов составила 3,6 %, частота ИА – 2,9 %, а вне нейтропении преимущественно у больных с РТПХ эти показатели были достоверно выше – 12,8 и 10,3 % (ОШ 2,73; 95 % ДИ 0,97–7,76; $p = 0,006$) соответственно [4].

К факторам риска возникновения ИА до ТГСК относят возраст больного, трансплантацию костного мозга, гематологическое заболевание вне ремиссии, назначение антигемоцитарного глобулина, ТГСК от неродственного донора [6–9]. После проведения ТГСК значимыми факторами являются длительность нейтропении, возникновение острой РТПХ, использование

Таблица 1. Группы больных, предрасположенных к возникновению инвазивного аспергиллеза, частота заболеваемости и факторы риска [1]

Table 1. Groups of patients predisposed to invasive aspergillosis, incidence and risk factors [1]

Группа больных Group of patients	Частота, % Incidence, %	Факторы риска Risk factors
Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	2,7–23	Позднее восстановление гранулопоэза Вторичная нейтропения, лимфоцитопения, моноцитопения Использование стволовых клеток пуповинной крови Т-клеточная деплеция или CD34-селекция трансплантата Неродственные или несовместимые по HLA (human leukocyte antigen) трансплантации Острая или хроническая реакция «трансплантат против хозяина» Применение глюкокортикостероидов Цитомегаловирусная инфекция Респираторные вирусные инфекции Почечная недостаточность Режимы кондиционирования пониженной интенсивности Терапия моноклональными антителами или пуриновыми аналогами Инвазивный аспергиллез в анамнезе Перегрузка железом Пожилой возраст Полиморфизм toll-подобных рецепторов донора Delayed neutrophil engraftment Secondary neutropenia, lymphocytopenia, monocytopenia Umbilical cord blood transplantations T cell-depleted or CD34-selected stem cell products Transplantations from unrelated or mismatched donors Acute or chronic graft versus host disease Corticosteroids Cytomegalovirus infection Respiratory virus infections Renal failure Reduced-intensity conditioning regimen Therapy with purine analogs or monoclonal antibodies History of invasive aspergillosis Iron overload Advanced age Donor toll-like receptor polymorphism

Окончание табл. 1

End of table 1

Группа больных Group of patients	Частота, % Incidence, %	Факторы риска Risk factors
Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток Autologous stem cell transplantation	0,5–6	Нейтропения Терапия моноклональными антителами или пуриновыми аналогами Трансплантация при лимфопролиферативных заболеваниях Neutropenia Therapy with purine analogs or monoclonal antibodies Lymphoproliferative malignancy as indication for transplantation
Острый миелоидный лейкоз Acute myeloid leukemia	5–24	Нейтропения, моноцитопения Терапия моноклональными антителами или пуриновыми аналогами Перегрузка железом Пожилый возраст Грипп, вызванный штаммом H1N1 Отсутствие ответа на индукционную терапию Neutropenia, monocytopenia Therapy with purine analogs or monoclonal antibodies Iron overload Advanced age Influenza H1N1 virus infection Lack of response to induction chemotherapy
Острый лимфобластный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia	3,8	Лимфоцитопения Применение глюкокортикостероидов Пожилый возраст Lymphocytopenia Corticosteroids Advanced age
Множественная миелома Multiple myeloma	2–3	Нейтропения Применение глюкокортикостероидов Пожилый возраст Neutropenia Corticosteroids Advanced age
Неходжкинские лимфомы Non-Hodgkin's lymphoma	0,8	Применение глюкокортикостероидов Терапия моноклональными антителами или пуриновыми аналогами Пожилый возраст Corticosteroids Therapy with purine analogs or monoclonal antibodies Advanced age
Лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	0,4	Не идентифицированы None identified
Хроническая обструктивная болезнь легких (обострение) Chronic obstructive pulmonary disease with acute exacerbation	1,9	Применение системных или ингаляционных глюкокортикостероидов Перевод в отделение реанимации Хроническая сердечная недостаточность Терапия антибиотиками в течение 3 мес до госпитализации Колонизация дыхательных путей Systemic or inhaled corticosteroids Admission to the intensive care unit Chronic heart failure Antibiotic treatment received in the 3 months prior to admission Airways colonization
Системная красная волчанка Systemic lupus erythematosus	0,5–2,1	Применение глюкокортикостероидов или других иммуносупрессивных препаратов Corticosteroids or other immunosuppressive drugs
Печеночная недостаточность Liver failure	5,4	Применение нескольких антибиотиков Частые инвазивные процедуры Multiple antibiotic use Frequent invasive procedures

глюкокортикоидов в лечении РТПХ, рецидив заболевания, возникновение вторичной нейтропении, развитие цитомегаловирусной инфекции.

В исследовании С. Robin и соавт. представлены различные факторы риска в разные периоды у больных после аллогенной ТГСК [9]. Статистически значимым фактором риска ИА в раннем периоде после ТГСК (первые 40 дней) была длительная нейтропения по причине неприживания трансплантата (ОШ 16,4; 95 % ДИ 2,9–92,6; $p = 0,02$); в позднем периоде (от 40 до 100 дней) вероятность развития ИА была ассоциирована с острой РТПХ >II степени (ОШ 4,7; 95 % ДИ 1,8–12,0; $p = 0,001$); в очень позднем периоде (более 100 дней) – с острой РТПХ >II степени (ОШ 6,9; 95 % ДИ 3,1–15,3; $p < 0,001$), рецидивом гемобластоза после трансплантации (ОШ 24,1; 95 % ДИ 7,3–79,6; $p < 0,001$), вторичной нейтропенией (ОШ 2,2; 95 % ДИ 1,1–4,1; $p = 0,02$) [9]. В этом многоцентровом исследовании было диагностировано 185 случаев ИА, 35 (19 %) из них – в раннем периоде после ТГСК (первые 40 дней), 33 (18 %) – в позднем периоде (от 40 до 100 дней) и 177 (63 %) – в очень позднем периоде (более 100 дней). Медиана развития ИА после ТГСК составила 133 дня, после острой РТПХ – 158 (98–401) дней.

При других заболеваниях системы крови ИА констатируют реже, прежде всего по причине не столь длительной нейтропении по сравнению с больными острыми лейкозами. Тем не менее интенсификация программ противоопухолевой терапии, использование высоких доз кортикостероидов, применение нескольких линий терапии, резистентность заболевания приводят к увеличению числа случаев ИА, особенно у больных лимфомами и множественной миеломой (табл. 2) [10, 11]. Дополнительными новыми факторами риска ИА стали применение алемтузумаба (анти-CD-52 моно-

клонального антитела), ибрутиниба (ингибитора тирозинкиназы Брутона) в лечении хронического лимфолейкоза, лимфом [11, 12]. Частота ИА при лечении ибрутинибом не превышает 5 % [13]. Большинство случаев ИА были диагностированы в течение 3 мес после начала терапии ибрутинибом у больных с рецидивом или рефрактерным течением опухоли и совместным назначением с кортикостероидами.

Риск возникновения ИА увеличивается у больных, получающих другие иммуносупрессивные препараты, включая моноклональные антитела, такие как инфликсимаб, ритуксимаб, этанерцепт, которые используют в терапии аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний, при ТГСК, РТПХ [14].

Частота ИА у больных после аутологичной ТГСК варьирует от 0,5 до 6 % (см. табл. 1) [1]. По данным Российского многоцентрового исследования, частота инвазивных микозов после аутологичной ТГСК составила 4,2 % и все случаи принадлежали к ИА [4]. Основным фактором риска развития ИА является нейтропения. В этой группе больных диагностируют ИА чаще у больных с лимфопролиферативными заболеваниями, при резистентности опухоли, использовании до ТГСК нескольких линий полихимиотерапии. Так, применение флударабина в течение 6 мес до аутологичной ТГСК было ассоциировано с увеличением частоты ИА после трансплантации у больных с лимфопролиферативными заболеваниями (отношение рисков 6,5; 95 % ДИ 1,6–25; $p = 0,008$) [15]. В этом исследовании при анализе аутологичных ТГСК у 109 пациентов с лимфомами, болезнью Ходжкина, множественной миеломой частота ИА составила 8 %. ИА развился у 3 из 9 больных, получавших флударабин до аутологичной ТГСК, и лишь у 6 из 100 больных, у которых терапия флударабином не использовалась ($p = 0,025$).

Таблица 2. Частота инвазивных микозов при различных лимфопролиферативных заболеваниях [11]

Table 2. Incidence of invasive mycosis in different lymphoproliferative disorders [11]

Заболевание Underlying disease	Число больных, <i>n</i> Patients number, <i>n</i>	Общая частота инвазивных микозов, <i>n</i> (%) Overall invasive mycosis incidence, <i>n</i> (%)	Плесневые грибы (все <i>Aspergillus</i> spp.), <i>n</i> (%) Molds (all <i>Aspergillus</i> spp.), <i>n</i> (%)	Дрожжевые грибы, <i>n</i> (%) Yeasts, <i>n</i> (%)
Хронический лимфолейкоз Chronic lymphocytic leukemia	305	4 (1,3)	1 (0,3)	3 (1)
Лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	188	7 (3,7)	6 (3,2)	1 (0,5)
Агрессивная неходжкинская лимфома Aggressive non-Hodgkin's lymphoma	350	11 (3,1)	8 (2,3)	3 (0,8)
Индолентная неходжкинская лимфома Indolent non-Hodgkin's lymphoma	100	2 (2)	2 (2)	0 (0)
Множественная миелома Multiple myeloma	248	14 (5,6)	14 (5,6)	0 (0)
Всего Total	1191	38 (3,2)	31 (2,6)	7 (0,6)

При терапии CAR-T-клетками (Chimeric Antigen Receptor) тяжелые оппортунистические инфекции возникают во время продолжительной нейтропении и при цитокиновом шторме [16]. Частота ИА у этой категории больных составляет 1–8 %. Вероятность развития ИА возрастает при использовании кортикостероидов в лечении.

Следует отметить, что ИА возникает не только у больных с опухолями системы крови, но и при других заболеваниях при наличии факторов риска (см. табл. 1). В группу риска входят пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани, аутоиммунными заболеваниями, хронической обструктивной болезнью легких, печеночной недостаточностью, респираторной вирусной инфекцией, тяжелые больные в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Частота ИА у них варьирует от 0,5 до 8,5 %, и ведущим фактором риска является применение глюкокортикоидов, особенно длительное [1, 17]. Наличие сопутствующей патологии у больных с опухолями системы крови или пребывание в ОРИТ существенно повышает вероятность развития у них ИА. Частота ИА у больных в ОРИТ варьирует от 0,3 до 19 % [18]. По результатам многоцентрового исследования, проведенного в отделениях реанимации Франции, ИА возник у 21 (5,7 %) из 366 больных с новой коронавирусной инфекцией в ОРИТ и у 21 (8,5 %) из 246, находившихся на искусственной вентиляции легких [17]. Интересен тот факт, что ИА достоверно чаще развивался у больных, применявших азитромицин в течение 3 дней и более в суммарной дозе 1500 мг и выше (ОШ 3,1; 95 % ДИ 1,1–8,5; $p = 0,02$). Медиана времени от возникновения симптомов новой коронавирусной инфекции и до развития ИА составила 16 (10–23) дней, а от перевода в ОРИТ до диагностики ИА – всего 6 (1–15) дней. В этом исследовании назначение высоких доз кортикостероидов не было статистически значимо ассоциировано с развитием ИА ($p = 0,08$), хотя кумулятивная доза ≥ 100 мг служила предиктором увеличения вероятности его возникновения (ОШ 3,7; 95 % ДИ 1,0–9,7) [17].

В 90-е годы прошлого века единственным препаратом, используемым в лечении ИА, был амфотерицин В дезоксихолат. Значимый прогресс в лечении ИА сделан за последние 20 лет. Благодаря улучшению сопроводительной терапии, включавшей введение в клиническую практику эффективных антимикотиков, атрибутивная летальность от ИА снизилась драматически, особенно у больных ОМЛ, с 60–70 до 20–30 % [1, 10, 19, 20].

Первым препаратом, существенно изменившим результаты лечения ИА, был вориконазол. По результатам многоцентрового проспективного исследования были получены достоверно значимые преимущества в показателях выживаемости (12 нед) при ИА среди больных, получавших лечение вориконазолом (70,8 %), по сравнению с пациентами, принимавшими амфотерицин В дезоксихолат (57,9 %; $p = 0,02$) [21]. Это ис-

следование стало основанием для включения вориконазола в рекомендации как препарата 1-й линии терапии ИА.

Переносимость вориконазола была лучше, чем амфотерицина В. В группе больных, получавших вориконазол, достоверно реже возникали почечная недостаточность ($p < 0,001$), гипокалиемия ($p = 0,01$), повышение температуры тела или озноб ($p = 0,03$). Основными нежелательными явлениями при использовании вориконазола были зрительные нарушения, повышение показателей функции печени, галлюцинации. Повторный анализ результатов данного исследования в соответствии с дефинициями 2008 г. EORTC/MSG (Европейская организация исследования и лечения рака/Группа исследований микозов) подтвердил превосходство вориконазола по показателям выживаемости при ИА (70,2 %) над амфотерицином В (54,9 %) [22]. Вориконазол метаболизируется в печени при участии энзимов системы ферментов цитохрома P450, и для него характерны лекарственные взаимодействия со многими препаратами, которые необходимо учитывать. При последующих наблюдениях длительного применения вориконазола (более 6 мес) была продемонстрирована его фототоксичность, потенциально приводящая к развитию плоскоклеточного рака кожи [23, 24].

В другом сравнительном рандомизированном исследовании была изучена эффективность разных доз (3 и 10 мг/кг) липосомального амфотерицина В в лечении ИА [25]. Выживаемость была ниже при использовании высокой дозы липосомального амфотерицина В (58 % против 71 %), но отличия не были статистически значимыми. Нефротоксичность, определяемая как повышение уровня креатинина в 2 раза от исходного, наблюдалась достоверно чаще при использовании высоких доз препарата (31 % против 14 %; $p < 0,01$). Не было выявлено различий в обеих группах по нежелательным эффектам, связанным с введением препарата, таким как повышение температуры тела, озноб. Повторный анализ этого исследования с включением только случаев доказанного и вероятного ИА подтвердил ранее полученные результаты: выживаемость в течение 12 нед составила 58 % при использовании стандартной дозы (3 мг/кг) липосомального амфотерицина В и 50 % – высокой дозы [26].

Исследования по липидному комплексу амфотерицина В были в основном ретроспективными и касались использования его в качестве препарата 2-й линии терапии ИА [27, 28]. Р.Н. Chandrasekar и соавт. провели анализ применения липидного комплекса амфотерицина В у 398 больных, у 60 % из них назначение препарата было в качестве 2-й линии терапии ИА, преимущественно по причине неэффективного предшествующего лечения, у 40 % – в качестве 1-й линии терапии ИА [27]. Благоприятный эффект в лечении ИА был констатирован у 65 % больных, у 44 % из них достигнуто излечение или улучшение, у 21 % – стабилизация

инфекционного процесса. Клиническая эффективность была сопоставимой при использовании препарата в 1-й и 2-й линиях терапии ИА. Повышение уровня креатинина в 2 раза от исходных значений наблюдалось у 14 % больных [27]. Другой крупный анализ по оценке эффективности и токсичности применения липидного комплекса амфотерицина В был проведен по данным регистра у 548 взрослых и детей с инвазивным микозом [28]. Положительный эффект в лечении ИА, включавший излечение, улучшение и стабилизацию инфекционного процесса, был достигнут у 59,4 % больных. Повышение уровня креатинина от исходного более чем в 1,5 раза было отмечено у 24,8 % больных, более чем в 2,5 раза — у 8,8 %, у больных после трансплантации эти показатели составили 27,3 и 10 % соответственно. Частота побочных эффектов при использовании липидного комплекса была выше по сравнению с таковой при применении липосомального амфотерицина В [29].

Эхинокандины также проявляют активность в отношении грибов рода *Aspergillus*. Первые исследования касались применения каспофунгина во 2-й линии терапии ИА после неэффективного использования или токсичности амфотерицина В дезоксихолата. В исследовании J. Maertens и соавт. были включены 83 больных ИА, выживаемость составила 52 %, и каспофунгин был рекомендован как препарат 2-й линии в лечении ИА [30]. В последующих исследованиях каспофунгин был использован как препарат 1-й линии терапии ИА у больных с нейтропенией и после аллогенной ТГСК [31, 32]. В обеих популяциях больных выживаемость была невысокой, составила 53 и 50 % соответственно. Полученные результаты не позволили рекомендовать каспофунгин в качестве препарата 1-й линии терапии ИА.

Только одно крупное сравнительное многоцентровое проспективное исследование было посвящено изучению комбинированной терапии ИА и касалось применения сочетания вориконазола с анидулафунгином, в группе сравнения лечение ИА проводилось вориконазолом с плацебо [33]. В исследование были включены 454 больных, анализ эффективности проведен у 142 больных, получающих монотерапию, и у 135 — комбинированное лечение. Не было получено преимуществ в показателях выживаемости в течение 6 нед при использовании сочетания антимикотиков по сравнению с монотерапией (80,5 % против 72,2 %; $p = 0,087$). Анализ подгрупп продемонстрировал преимущество комбинированной терапии среди больных, имевших положительный антиген галактоманна в сыворотке крови: летальность через 6 нед у них была ниже и составила 15,7 % против 27 % ($p = 0,037$). Тем не менее полученные данные не позволили ввести в рекомендации сочетание антимикотиков в качестве 1-й линии лечения ИА.

Изавуконазол — новый противогрибковый препарат из группы триазолов с высокой активностью против грибов *Aspergillus* spp. представлен в форме как для внутривенного применения, так и перорально. Эффек-

тивность изавуконазола в сравнении с вориконазолом была оценена в двойном слепом рандомизированном исследовании терапии ИА [34]. Были рандомизированы 527 больных, изавуконазол и вориконазол получали по 258 больных в каждой группе. Выживаемость через 6 и 12 нед терапии ИА была сопоставимой в обеих группах. Летальность на 42-й день при лечении изавуконазолом составила 19 % ($n = 48$), вориконазолом — 20 % ($n = 52$). Переносимость изавуконазола была значимо лучше, чем вориконазола. В группе больных, получавших изавуконазол, по сравнению с пациентами, принимавшими вориконазол, достоверно реже возникали отклонения по показателям функции печени (9 % против 16 %; $p = 0,016$), зрительные нарушения (15 % против 27 %; $p = 0,002$). Данное исследование стало рекомендательным для использования изавуконазола в 1-й линии терапии ИА.

Следует отметить, что отличия между ИА и мукормикозом на начальном этапе развития инфекции практически отсутствуют у иммунокомпрометированных больных, а активность изавуконазола в отношении *Mucorales in vitro* и доказанная эффективность *in vivo* дают дополнительные преимущества в выборе изавуконазола перед вориконазолом в режиме превентивной терапии, когда нельзя исключить и мукормикоз в группе высокого риска [35]. В работе F.M. Marty и соавт. выживаемость больных с мукормикозом была сопоставимой при лечении изавуконазолом и амфотерицином В, при этом 79 % больных получали липидную форму. Летальность на 42-й день в группе больных, получавших изавуконазол, составила 33 %, в группе сравнения — 39 % [35]. Следует отметить, что изавуконазол является слабым ингибитором системы ферментов цитохрома P450 по сравнению с вориконазолом и позаконазолом, что приводит к минимальным взаимодействиям его с другими препаратами [36]. Изавуконазол, в отличие от вориконазола и позаконазола, не увеличивает интервал QT, но при длительном применении изавуконазола или совместном назначении его с препаратами, которые уменьшают интервал QT, может наблюдаться укорочение интервала [36, 37].

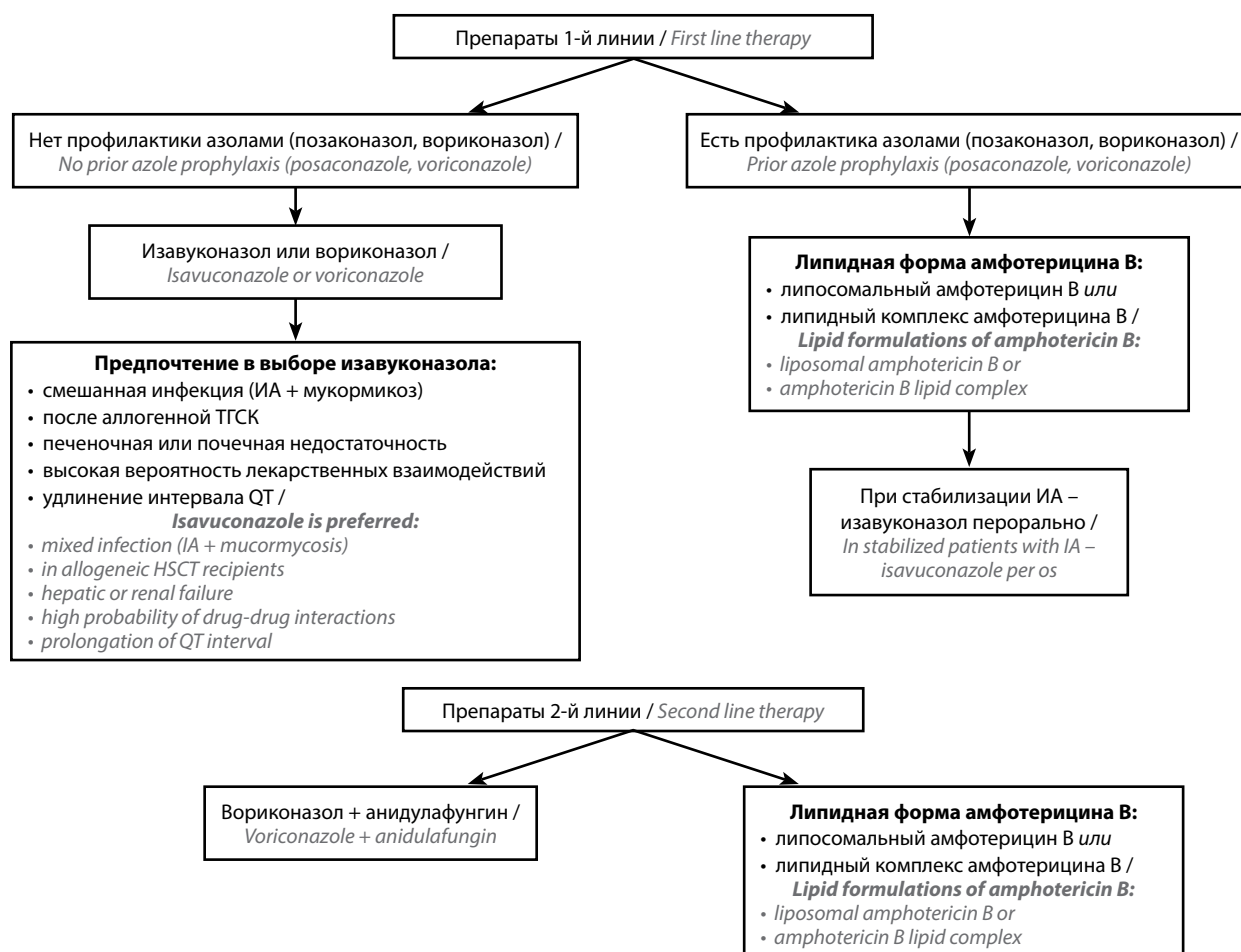
Согласно рекомендациями ESCMID (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных болезней) и ECIL (European Conference on Infections in Leukaemia, Европейская конференция по инфекциям при лейкемии) препаратами выбора в лечении ИА являются изавуконазол и вориконазол с уровнем доказательства AI, к альтернативным отнесены липосомальный и липидный комплекс амфотерицина В [38, 39]. Дозирование антимикотиков при ИА представлено в табл. 3.

На рисунке представлен алгоритм применения антимикотиков в случаях диагностики ИА. Изавуконазол и вориконазол являются препаратами 1-й линии ИА, если инфекция возникает у больных без профилактики позаконазолом или вориконазолом. Предпочтение

Таблица 3. Дозирование антимикотиков при инвазивном аспергиллезе [38, 39]

Table 3. Dose of antifungal agents in invasive aspergillosis [38, 39]

Препарат Antifungal drug	Доза Dose
Изавуконазол Isavuconazole	В 1-й и 2-й дни по 200 мг 3 раза в день внутривенно, далее по 200 мг 1 раз в день внутривенно или перорально Loading dose during the first 2 days of treatment – 200 mg 3 times daily intravenously followed by 200 mg once per day intravenously or <i>per os</i>
Вориконазол Voriconazole	В 1-й день по 6 мг/кг 2 раза в день внутривенно, далее по 4 мг/кг 2 раза в день. При стабилизации состояния по 200 мг 2 раза в день в таблетках Loading dose during the first day – 6 mg/kg twice daily intravenously followed by 4 mg/kg twice daily. If patient is stabilized – 200 mg twice daily <i>per os</i>
Липосомальный амфотерицин В Liposomal amphotericin B	3 мг/кг 1 раз в день внутривенно 3 mg/kg once per day intravenously
Липидный комплекс амфотерицина В Amphotericin B lipid complex	5 мг/кг 1 раз в день внутривенно 5 mg/kg once per day intravenously
Комбинация вориконазол + анидулафунгин Combination of voriconazole and anidulafungin	Дозирование вориконазола без изменений. Анидулафунгин в 1-й день 200 мг 1 раз в день внутривенно, далее по 100 мг 1 раз в день Standard dosing of voriconazole. Anidulafungin – loading dose on the first day 200 mg once per day intravenously followed by 100 mg once daily



Алгоритм терапии инвазивного аспергиллеза. ИА – инвазивный аспергиллез; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
Treatment algorithms of invasive aspergillosis. IA – invasive aspergillosis; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation

в выборе изавуконазола должно быть сделано у больных с сочетанием ИА и мукормикоза, у больных после аллогенной ТГСК, у больных с отклонениями в показателях функции печени и почек, при удлинении интервала QT. В случаях развития ИА на фоне профилактики азолами (позаконазол или вориконазол) следует в качестве препарата 1-й линии использовать липидные формы амфотерицина В (липосомальный амфотерицин В или липидный комплекс амфотерицина В), а при стабилизации ИА переходить на пероральный прием изавуконазола. При неэффективности применения триазолов следует провести замену на липидную форму амфотерицина В или добавить эхинокандин.

В заключение необходимо отметить, что в онкогематологии ИА является доминирующей инфекцией, вызванной грибами. Как правило, ИА возникает у тяжелой категории больных, имеющих в большинстве случаев сопутствующие инфекции другой этиологии и отклонения по функциям ряда органов и систем. Возможности терапии ИА стали шире, и при выборе антимикотика для лечения следует принимать во внимание как высокую клиническую эффективность препарата, так и низкую токсичность, минимальный потенциал лекарственных взаимодействий и нежелательных явлений, а также возможность продолжения лечения вне стационара.

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

- Herbrecht R., Bories P., Moulin J. et al. Risk stratification for invasive aspergillosis. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1272:23–30. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06829.x.
- Pomares H., Arnan M., Sánchez-Ortega I. et al. Invasive fungal infections in AML/MDS patients treated with azacitidine: a risk worth considering antifungal prophylaxis? *Mycoses* 2016;59(8):516–9. DOI: 10.1111/myc.12500.
- Falantes J.F., Calderón C., Márquez-Malaver F.J. et al. Patterns of infection in patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia receiving azacitidine as salvage therapy. Implications for primary antifungal prophylaxis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;14(1):80–6. DOI: 10.1016/j.clml.2013.09.014.
- Клясова Г.А., Охмат В.А., Васильева В.А. и др. Инвазивные микозы у больных острыми лейкозами и у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток. Результаты многоцентрового проспективного наблюдательного исследования в России (RIFI). *Гематология и трансфузиология* 2016;61(1–S1):19. [Klyasova G.A., Okhmat V.A., Vasilyeva V.A. et al. Invasive mycoses in patients with acute leukemia and in recipients of hematopoietic stem cells. Results of a multicenter prospective observational study in Russia (RIFI). *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2016;61(1–S1):19. (In Russ.)].
- Попова М.О., Зубаровская Л.С., Климов Н.Н. и др. Инвазивные микозы при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Терапевтический архив* 2012;84(7):50–7. [Popova M.O., Zubarovskaya L.S., Klimko N.N. et al. Invasive mycoses in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2012;84(7):50–7. (In Russ.)].
- García-Vidal C., Upton A., Kirby K.A., Marr K.A. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. *Clin Infect Dis* 2008;47(8):1041–50. DOI: 10.1086/591969.
- Kontoyannis D.P., Marr K.A., Park B.J. et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) database. *Clin Infect Dis* 2010;50(8):1091–100. DOI: 10.1086/651263.
- Marr K.A., Carter R.A., Boeckh M. et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002;100(13):4358–66. DOI: 10.1182/blood-2002-05-1496.
- Robin C., Cordonnier C., Sitbon K. et al. Mainly post-transplant factors are associated with invasive aspergillosis after allogeneic stem cell transplantation: a study from the Surveillance des Aspergilloses Invasives en France and Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(2):354–61. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.09.028.
- Pagano L., Akova M., Dimopoulos G. et al. Risk assessment and prognosis factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(S1):i5–14. DOI: 10.1093/jac/dkq437.
- Tisi M., Hohaas S., Cuccaro A. et al. Invasive fungal infections in chronic lymphoproliferative disorders: a monocentric retrospective study. *Haematologica* 2017;102(3):e108–e11. DOI: 10.3324/haematol.2016.151837.
- Morrison V.A. Immunosuppression associated with novel chemotherapy agents and monoclonal antibodies. *Clin Infect Dis* 2014;59(S5):S360–4. DOI: 10.1093/cid/ciu592.
- Maschmeyer G., De Greef J., Mellinghoff S. et al. Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology. A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) *Leukemia* 2019;33(4):844–62. DOI: 10.1038/s41375-019-0388-x.
- Nedel W., Kontoyannis D., Pasqualotto A. Aspergillosis in patients treated with monoclonal antibodies. *Rev Iberoam Micol* 2009;26(3):175–83. DOI: 10.1016/j.riam.2009.04.001.
- Gil L., Kozłowska-Skrzypczak M., Mol A. et al. Increased risk for invasive aspergillosis in patients with lymphoproliferative diseases after autologous hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(2):121–6. DOI: 10.1038/bmt.2008.303.
- Girmeria C. New hematologic populations at risk of invasive aspergillosis: focus on new targeted, biological and cellular therapies. *F1000Res* 2019;8:F1000 Faculty Rev-1202. DOI: 10.12688/f1000research.17836.1.
- Dellièrre S., Dudoignon E., Fodil S. et al. Risk factors associated with Covid-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: a French multicentric retrospective cohort. *Clinical Microbiology and Infection* 2020;27(5):790.e1–5. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.12.005.
- Dimopoulos G., Frantzeskaki F., Poulakou G., Armaganidis A. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1272:31–9. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06805.x.
- Клясова Г.А., Петрова Н.А., Паровичникова Е.Н. и др. Инвазивный аспергиллез легких. *Терапевтический архив* 2003;75(7):63–8. [Klyasova G.A., Petrova N.A., Parovichnikova E.N. et al. Invasive pulmonary aspergillosis. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2003;75(7):63–8. (In Russ.)].
- Клясова Г.А., Петрова Н.А., Паровичникова Е.Н. и др. Инвазивный аспергиллез легких. *Терапевтический архив* 2005;77(7):65–71. [Klyasova G.A.,

- Petrova N.A., Parovichnikova E.N. et al. Invasive pulmonary aspergillosis. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2005;77(7):65–71. (In Russ.)].
21. Herbrecht R., Denning D.W., Patterson T.F. et al. Voriconazole *versus* amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347(6):408–15. DOI: 10.1056/NEJMoa020191.
 22. Herbrecht R., Patterson T.F., Slavin M.A. et al. Application of the 2008 definitions for invasive fungal diseases to the trial comparing voriconazole *versus* amphotericin B for therapy of invasive aspergillosis: a collaborative study of the Mycoses Study Group (MSG 05) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Infectious Diseases Group. *Clin Infect Dis* 2015;60(5):713–20. DOI: 10.1093/cid/ciu911.
 23. Hansford J., Cole C., Blyth C., Gottardo N. Idiosyncratic nature of voriconazole photosensitivity in children undergoing cancer therapy. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(7):1807–9. DOI: 10.1093/jac/dks105.
 24. Williams K., Mansh M., Chin-Hong P. et al. Voriconazole-associated cutaneous malignancy: a literature review on photocarcinogenesis in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2014;58(7):997–1002. DOI: 10.1093/cid/cit940.
 25. 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.
 26. Cornely O.A., Maertens J., Bresnik M. et al. Efficacy outcomes in a randomised trial of liposomal amphotericin B based on revised EORTC/MSG 2008 definitions of invasive mould disease. *Mycoses* 2011;54(05):e449–55. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2010.01947.x.
 27. Chandrasekar P.H., Ito J.I. Amphotericin B lipid complex in the management of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2005;40(S6):S392–400. DOI: 10.1086/429333.
 28. Wiley J.M., Seibel N.L., Walsh T.J. Efficacy and safety of amphotericin B lipid complex in 548 children and adolescents with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(2):167–74. DOI: 10.1097/01.inf.0000153183.51258.b8.
 29. Ledoux M.P., Guffroy B., Nivoix Y. et al. Invasive pulmonary aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2020;41(1):80–98. DOI: 10.1055/s-0039-3401990.
 30. Maertens J., Raad I., Petrikos G. et al. Caspofungin Salvage Aspergillosis Study Group. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39(11):1563–71. DOI: 10.1086/423381.
 31. Herbrecht R., Maertens J., Baila L. et al. Caspofungin first-line therapy for invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Study. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(7):1227–33. DOI: 10.1038/bmt.2009.334.
 32. Viscoli C., Herbrecht R., Akan H. et al. Infectious Disease Group of the EORTC. An EORTC Phase II study of caspofungin as first-line therapy of invasive aspergillosis in haematological patients. *J Antimicrob Chemother* 2009;64(6):1274–81. DOI: 10.1093/jac/dkp355.
 33. Marr K.A., Schlamm H.T., Herbrecht R. et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;162(2):81–9. DOI: 10.7326/M13-2508.
 34. Maertens J.A., Raad I.I., Marr K.A. et al. Isavuconazole *versus* voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;387(10020):760–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01159-9.
 35. Marty F.M., Ostrosky-Zeichner L., Cornely O.A. et al. VITAL and FungiScope Mucormycosis Investigators. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16(7):828–37. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00071-2.
 36. Natesan K., Chandrasekar P. Isavuconazole for the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: current evidence, safety, efficacy, and clinical recommendations. *Infect Drug Resist* 2016;9:291–300. DOI: 10.2147/IDR.S102207.
 37. Mellingshoff S., Bassetti M., Dörfel D. et al. Isavuconazole shortens the QTc interval. *Mycoses* 2018;61(4):256–60. DOI: 10.1111/myc.12731.
 38. Ullmann A., Aguado J., Arikan-Akdoglu S. et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(S1):e1–38. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
 39. Tissot F., Agrawal S., Pagano L. et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017;102(3):433–44. DOI: 10.3324/haematol.2016.152900.

ORCID автора / ORCID of author

Г.А. Клясова / G.A. Klyasova: <https://orcid.org/0000-0001-5973-5763>

Конфликт интересов и финансирование. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Пфайзер. В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании Пфайзер.

Conflict of interest and financing. This article was prepared with the financial support of Pfizer. The article expresses the position of the author, which may differ from the position of Pfizer.

Профилактика и лечение тромбозов у онкологических и онкогематологических больных

О.В. Соменова, А.Л. Елизарова, Т.В. Давыдова

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

Контакты: Оксана Васильевна Соменова somonova@mail.ru

Цель обзора – осветить современные возможности профилактики и лечения венозных тромботических осложнений у пациентов с онкологическим заболеванием.

Рассмотрены данные 52 научных источников, опубликованных в российской и зарубежной печати в 1997–2020 гг. Онкологические больные подвержены высокому риску тромботических осложнений, которые ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти. Тромбоз у онкологического пациента увеличивает риск смерти в 30 раз, что связано с развитием смертельной тромбоэмболии и более агрессивным течением опухолевого процесса. Ведущую роль в патогенезе тромботических осложнений играют нарушения в системе гемостаза, вызываемые как непосредственно опухолью, так и методами лечения. Основой специфической профилактики тромбоэмболических осложнений у онкологических больных считают низкомолекулярные гепарины. Применение низкомолекулярных гепаринов после операции и на фоне химиотерапии эффективно снижает частоту венозных тромбозов. Прямые оральные антикоагулянты являются перспективными препаратами для приема внутрь и показаны в качестве одного из вариантов терапии пациентов с опухоль-ассоциированными тромбозами при низком риске кровотечения и отсутствии лекарственных взаимодействий с проводимой системной химиотерапией.

Ключевые слова: онкологический больной, тромботическое осложнение, низкомолекулярный гепарин, прямой оральный антикоагулянт

Для цитирования: Соменова О.В., Елизарова А.Л., Давыдова Т.В. Профилактика и лечение тромбозов у онкологических и онкогематологических больных. Онкогематология 2021;16(4):40–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-40-49.

Prevention and treatment of thrombosis in cancer and oncohematological patients

O. V. Somonova, A. L. Elizarova, T. V. Davydova

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

Contacts: Oksana Vasil'evna Somonova somonova@mail.ru

The purpose of the review is to highlight the current possibilities for the prevention and treatment of venous thrombotic complications in patients with cancer.

The data of 52 scientific sources published in the Russian and foreign press in 1997–2020 are considered.

Cancer patients are at high risk of thrombotic complications, which worsen the outcome of anticancer treatment and are one of the leading causes of death. Thrombosis in an oncological patient increases the risk of death by 30 times, which is associated with fatal thromboembolism and a more aggressive course of the disease. The leading role in the pathogenesis of thrombotic complications is played by disorders in the hemostasis system caused both by the tumor itself and by therapy. Low molecular weight heparins are considered the basis for specific prophylaxis of thromboembolic complications in cancer patients. The use of low molecular weight heparins after surgery and during chemotherapy effectively reduces the incidence of venous thrombosis. Direct oral anticoagulants are promising drugs for oral administration and are indicated as one of the treatment options for patients with tumor-associated thrombosis with a low risk of bleeding and no drug interactions with ongoing systemic chemotherapy.

Key words: cancer patient, thrombotic complication, low molecular weight heparin, direct oral anticoagulant

For citation: Somonova O. V., Elizarova A. L., Davydova T. V. Prevention and treatment of thrombosis in cancer and oncohematological patients. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(4):40–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-40-49.

Для онкологических больных характерен высокий риск развития тромботических осложнений, которые ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти [1, 2]. В современных исследованиях показано, что онкологическое заболевание повышает риск тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии в 4–7 раз. На аутопсии признаки тромбоэмболических осложнений обнаруживаются у 50 % онкологических пациентов, при этом тромбоэмболия легочной артерии служит причиной смерти 15 % больных, у остальных — «благоприятным» фоном для других смертельных осложнений [3, 4]. Тромбоэмболические осложнения наиболее часто развиваются у больных с биологически агрессивными опухолями, такими как опухоль поджелудочной железы, желудка, яичников, почек, печени, особенно при наличии метастазов. Однако результаты исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют, что случаев тромбоэмболических осложнений у больных с онкогематологическими заболеваниями, такими как острый лейкоз, лимфомы, множественная миелома, больше, чем у больных с солидными опухолями [5, 6].

С другой стороны, при изучении всех случаев тромбозов, по данным различных авторов, у 5–10 % пациентов тромбоз становится первым проявлением злокачественного процесса, при этом большинство новообразований обнаруживаются в течение первых 6–12 мес после тромботического эпизода. Метаанализ, включивший 10 исследований и 2316 пациентов с клинически неспровоцированным эпизодом венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), показал, что частота обнаружения злокачественной опухоли за 12-месячный период наблюдения составила 5,2 (4,1–6,5) % [7, 8].

Несмотря на то что связь тромбоза с развитием злокачественных опухолей у человека была установлена еще в XIX в., механизмы тромбообразования у онкологических пациентов до конца не изучены. Многие исследователи рассматривают тромбоз у онкологического больного как многофакторный процесс, основанный на триаде Р. Вирхова (1846–1856 гг.) и включающий повреждение сосудистой стенки, замедление скорости кровотока и повышенную склонность крови к свертыванию. Из этих элементов классической триады Вирхова именно гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, является особенно значимым и определяющим фактором у больных со злокачественными новообразованиями.

Известно, что опухолевые клетки выделяют в кровоток высокоактивный тканевый фактор, несущий микрочастицы, раковый прокоагулянт, которые непосредственно взаимодействуют с компонентами гемостаза. Высвобождение цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкина 1, фактора роста эндотелия сосудов и др.) из опухолевых клеток ведет к повышению прокоагулянтных свойств сосудистой стенки и ак-

тивации неоангиогенеза [9, 10]. Кроме этого, в последние годы установлено, что нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs), образующиеся из активированных нейтрофилов, принимают активное участие в активации тромбоцитов, дисфункции эндотелия и формировании тромбов [11]. Подопланин, или трансмембранный сиалогликопротеин, выделяемый опухолевыми клетками, вызывает активацию и агрегацию тромбоцитов и связан с опухолевой прогрессией [12]. В последние годы все большее внимание исследователей привлекают микрочастицы, или микровезикулы, тромбоцитов в качестве вероятных инициаторов тромботических процессов. Микрочастицы образуются путем «отшнуровывания» части клеточной мембраны практически всех типов клеток крови под влиянием факторов самых разных патологических процессов и циркулируют в крови в виде ограниченных мембраной везикул [13]. К настоящему времени накоплено много данных, свидетельствующих об активирующем влиянии микрочастиц тромбоцитов на коагуляционный потенциал плазмы крови, в том числе при злокачественных новообразованиях [14]. Активация основных звеньев системы гемостаза ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток. Это формирует матрицу для опухолевого роста и неоангиогенеза, а также способствует развитию венозного тромбоза и синдрома диссеминированного свертывания крови.

Результаты современных исследований свидетельствуют о том, что существует тесная взаимосвязь между биологическими особенностями опухолей и риском развития ВТЭО, а постоянная активация свертывания крови является показателем агрессивности опухолевого процесса и низкой выживаемости онкологических пациентов [11, 12].

Результаты исследований системы гемостаза, проведенных нами более чем у 3500 пациентов с различными злокачественными новообразованиями, показали, что у 70–90 % больных еще до начала лечения имеет место повышение концентрации фибриногена в 1,5 раза по сравнению со здоровыми лицами. У онкологических больных выявлено повышение уровней маркеров внутрисосудистого свертывания крови: фибрин-мономеров и Д-димера — одного из надежных и чувствительных маркеров тромбообразования, уровня фактора Виллебранда. У онкологических больных установлено снижение уровней антитромбина III и протеина С, защищающих организм от тромбообразования. При этом указанные изменения свидетельствуют о развитии у онкологических пациентов еще до начала лечения гиперкоагуляции с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови. Наиболее выраженные признаки внутрисосудистого свертывания крови наблюдают при распространенных стадиях опухолевого процесса [15].

Риск тромбозов значительно возрастает при проведении хирургических вмешательств, поскольку

длительная иммобилизация пациента и выброс тканевого тромбопластина в кровоток при хирургическом иссечении тканей дополнительно значимо активируют систему свертывания крови. По мнению ряда авторов, операции с промежуточным или низким риском тромбозов/эмболий у больных с опухолями следует относить к категории высокого риска вышеуказанных осложнений, сопоставимых с риском при ортопедических вмешательствах. В ряде исследований показано, что на фоне замедления венозного кровотока у 50–60 % онкологических больных, подвергающихся операциям, развивается тромбоз глубоких вен нижних конечностей, протекающий бессимптомно [16, 17].

К настоящему времени представлено достаточно сообщений об увеличении числа тромбоэмболических осложнений не только при хирургическом лечении, но и при использовании различных схем лекарственной противоопухолевой терапии, а также таргетных препаратов, воздействующих на специфические молекулы в опухолевых клетках. Ежегодное число случаев возникновения ВТЭО у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, оценивается в пределах 10 %. Риск развития ВТЭО может увеличиваться до 15–20 % в зависимости от класса и комбинации назначаемых химиопрепаратов. Неблагоприятными с точки зрения возможного развития тромбозов представляются сочетания цитостатических агентов с гормональными средствами или иммуномодуляторами, а также комбинация противоопухолевой химиотерапии и лучевого лечения [18–20].

В ретроспективном исследовании, проведенном А.А. Khorana и соавт., показано, что у больных неходжкинскими лимфомами частота ВТЭО колебалась от 5 до 15 %. У госпитализированных больных неходжкинскими лимфомами тромбоэмболические осложнения развились в 4,8 % случаев. Большинство этих больных получали противоопухолевую терапию, имели нейтропению, сопутствующую патологию, острую инфекцию или комбинацию этих факторов, повышающих риск ВТЭО. У больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой частота венозных тромбозов составила 12,8 %. В большинстве случаев тромбозы развились на протяжении первых 5 курсов химиотерапии. У этих пациентов выживаемость была достоверно ниже по сравнению с таковой у пациентов без тромбозов [21, 22].

У больных множественной миеломой, получавших монотерапию талидомидом, частота ВТЭО была менее 5 %. Применение талидомида в комбинации с дексаметазоном повышало риск развития венозных тромбозов до 10–20 %. При добавлении доксорубина к комбинации талидомида с дексаметазоном тромбоэмболические осложнения развивались в 20–40 % случаев [6, 23]. В исследовании S.V. Rajkumar и соавт. показано, что у 12 % больных, получавших леналидомид и низкие дозы дексаметазона, наблюдались ВТЭО, а при повышении дозы дексаметазона частота тромбоэмболических осложнений увеличивалась до 26 % [24].

Основными механизмами активации системы гемостаза при проведении противоопухолевого лекарственного лечения являются повреждение клеток эндотелия сосудов, прямая активация тромбоцитов, повышение уровня фактора Виллебранда, снижение фибринолитической активности и уровня естественных антикоагулянтов вследствие гепатотоксичности и, наконец, высвобождение прокоагулянтов и цитокинов опухолевыми клетками, поврежденными в процессе цитостатической терапии. Кроме этого, применение иммуномодуляторов (талидомид и леналидомид) стимулирует выброс вторичных цитокинов (интерлейкина 6 и 1), что усугубляет гиперкоагуляцию [25, 26].

В настоящее время разрабатываются классификации факторов риска развития тромбоэмболических осложнений у онкологических больных (табл. 1).

Выделяют следующие факторы риска тромбозов: 1) связанные с развитием опухоли; 2) связанные с пациентом; 3) связанные с лечением [27–29].

Таким образом, онкологических больных относят к группе высокого риска развития тромбоэмболических осложнений. Тромбоэмболические осложнения нередко являются причиной госпитализации онкологических больных, снижения эффективности и даже прекращения лечения. Кроме этого, уменьшение выживаемости пациентов с тромбозами связано с развитием смертельной тромбоэмболии легочной артерии, более агрессивным течением опухолевого процесса, ухудшением качества жизни больных [20, 30].

Профилактика тромбоэмболических осложнений в онкологии

В настоящее время низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются основой специфической профилактики тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. Международные общества (Американская коллегия торакальных врачей (ACCP, 2016); Международное общество по изучению тромбозов и гемостаза (ISTH, 2018); Национальная сеть многопрофильных онкологических учреждений США (NCCN, 2018); Американское общество клинической онкологии (ASCO, 2019)) в последние годы рекомендуют проведение антитромбоэмболической профилактики НМГ в послеоперационном периоде всем стационарным онкологическим больным при отсутствии кровотечений или других противопоказаний. Пациентам, подвергшимся лапаротомии, лапароскопии, торакотомии или торакоскопии продолжительностью более 30 мин, рекомендуют проведение профилактики тромбоэмболических осложнений в течение минимум 7–10 сут. Онкологическим больным с обширными хирургическими вмешательствами, особенно на органах брюшной полости и малого таза, при наличии дополнительных факторов риска рекомендуют проведение антитромбоэмболической профилактики НМГ в послеоперационном периоде в течение 4 нед [31–34]. Продленная профилактика эффективно снижает число тромбоэмболических осложнений

Таблица 1. Факторы риска развития опухоли-ассоциированного тромбоза
Table 1. Risk factors for the development of tumor-associated thrombosis

Факторы, увеличивающие риск развития ВТЭО или усугубляющие течение тромботического процесса Factors that increase the risk of VTEC or aggravate the course of the thrombotic process								
связанные с опухолью associated with tumor			связанные с пациентом associated with patient			связанные с лечением associated with treatment		
Локализация и гистологический тип опухоли Localization and histological type of tumor	Длитель- ность заболевания Disease duration	Стадия Stage	Биомаркеры Biomarkers	Неспецифические Non-specific	Специфические Specific	Хирургические Surgical	Фармаколо- гические Pharmacologi- cal	Катетер- ассоцииро- ванные Catheter-asso- ciated
Поджелудочная железа, желудок, яичники, легкие, лимфома, миело- ма, почки, голов- ной мозг Pancreas, stomach, ovaries, lungs, lymphoma, myeloma, kidneys, brain	Менее 3 мес с момента установле- ния диагноза Less than 3 months after diagnosis	Позд- ная Advanced	Тканевый фактор, растворимый Р-селектин, Д-димер, С-реактивный белок Tissue factor, soluble P-selectin, D-dimer, C-reactive protein	Возраст более 40 лет, инфекции, ожирение, анемия, обезвожива- ние, ВТЭО в анамнезе, семей- ный анамнез ВТЭО, состояние гиперкоагуляции, острое заболевание, заболевание легких, почек, курение Age over 40, infections, obesity, anemia, dehydration, history of VTEC, family history of VTEC, hypercoagulable state, acute illness, lung disease, kidney disease, smoking	Тромбоцитоз, лейкоцитоз, анемия, госпитализация, приобретенная резистентность к протеину C Thrombocytosis, leukocytosis, anemia, hospitalization, acquired protein C resistance	Лапаротомия или лапароскопия продолжительно- стью более 30 мин, большая операция на органах таза или брюшной полости. Лучевая терапия Laparotomy or laparoscopy over 30 minutes, major pelvic or abdominal surgery. Radiation therapy	Химиотера- пия, ингибиторы ангиогенеза Chemotherapy, angiogenesis inhibitors	Централь- ный, бедренный, перифери- ческий венозный катетер Central, femoral, peripheral venous catheter

Примечание. ВТЭО – венозные тромбозомболические осложнения.

Note. VTEC – venous thromboembolic complications.

Таблица 2. Изменения системы гемостаза у онкогематологических больных
Table 2. Hemostasis disorders in oncohematological patients

Показатель Parameter	До начала лечения Before treatment	В процессе химиотерапии During chemotherapy	При применении низкомолекулярных гепаринов When using low molecular weight heparins
Концентрация фибриногена, г/л Fibrinogen level, g/L	4,69 ± 0,22	4,90 ± 0,20*	3,99 ± 0,25**
Уровень Д-димера, мг/л D-dimer level, mg/L	1,02 ± 0,2	2,53 ± 0,5*	0,7 ± 0,05**

* Различия достоверны по сравнению с показателями до начала лечения. ** Различия достоверны по сравнению с показателями в процессе химиотерапии.

* Differences are significant compared to pre-treatment data. ** Differences are significant in comparison with the data during chemotherapy.

(на 60 % по данным исследования ENOXACAN II) без увеличения риска геморрагических осложнений [35, 36].

Нами изучено влияние НМГ (надропарина кальция, эноксапарина натрия) на систему гемостаза у 30 пациентов с болезнью Ходжкина (45 %) и неходжкинской лимфомой (55 %), получающих противоопухолевую лекарственную терапию (табл. 2) [37].

Средний возраст больных составил 40 (18–69) лет. Больные получали НМГ за 2 ч до начала терапии, в течение всего курса противоопухолевого лечения (в среднем 1–15 сут) и в течение 1–2 сут после окончания каждого курса. Результаты проведенных исследований показали, что противоопухолевая терапия активизирует систему гемостаза. На фоне значительной активации прокоагулянтного звена системы гемостаза отмечено резкое снижение антитромбиновой активности плазмы (антитромбина III, протеина С) и компонентов фибринолиза (плазминогена). В процессе противоопухолевой лекарственной терапии наблюдалось повышение уровня Д-димера (в 2,5 раза). Применение НМГ на фоне противоопухолевой терапии уменьшает активацию внутрисосудистого свертывания крови: у больных снижались концентрация фибриногена (в 1,2 раза) и уровень Д-димера (в 3,6 раза). Использование антикоагулянтов позволило снизить вероятность развития тромботических осложнений и провести адекватную химиотерапию.

В настоящее время проведены единичные исследования по первичной профилактике тромботических осложнений у онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании Protecht (2009) изучены данные 1166 амбулаторных больных с метастатическими или местно-распространенными опухолями различной локализации (молочная железа, легкие, желудочно-кишечный тракт, яичники, голова и шея), 2/3 больных получали НМГ (0,4 мл надропарина кальция 1 раз в сутки) на фоне химиотерапии максимально 4 мес. Было показано, что надропарин кальция почти в 2 раза снижает частоту симптоматических (клинически значимых) тромботических осложнений (с 3,9 до 2 %) у пациентов при сопоставимом профиле безопасности [38].

В последние годы разрабатывают различные модели оценки риска ВТЭО у амбулаторных онкологических больных, получающих химиотерапию. Примером может служить шкала Khorana, созданная в 2007 г., которую неоднократно уточняли и совершенствовали. Согласно этой шкале выделены 5 клинических и лабораторных факторов риска развития тромбоза, которые необходимо оценивать до начала химиотерапии и каждого нового ее режима: 1) локализация опухоли; 2) количество тромбоцитов; 3) количество лейкоцитов; 4) уровень гемоглобина; 5) индекс массы тела. При сумме баллов 3 и более можно говорить о высоком риске развития тромбоза (табл. 3) [39].

Таблица 3. Модифицированная шкала Khorana для прогнозирования риска развития венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у онкологических пациентов

Table 3. Modified Khorana scale for predicting the risk of venous thromboembolic complications in cancer patients

Характеристика пациента Patient characteristics	Балл Score
Локализация рака: Tumor localization: желудок, поджелудочная железа (крайне высокий риск) stomach, pancreas (extremely high risk)	2
легкие, лимфатическая система, женские половые органы, мочевого пузыря, яички (высокий риск) lungs, lymphatic system, female genitals, bladder, testicles (high risk)	1
Количество тромбоцитов до проведения химиотерапии $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$ Platelet count before chemotherapy $\geq 350 \times 10^9/\text{L}$	1
Концентрация гемоглобина $< 10 \text{ г/дл}$ или введение фактора роста эритроцитов Hemoglobin level $< 10 \text{ g/dL}$ or administration of erythrocyte growth factor	1
Количество лейкоцитов до проведения химиотерапии $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$ White blood cell count before chemotherapy $\geq 11 \times 10^9/\text{L}$	1
Индекс массы тела $\geq 35 \text{ кг/м}^2$ Body mass index $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

Примечание. Оценка риска: при >3 баллов пациента относят к группе высокого риска.

Note. Risk assessment: if score >3 , the patient is classified as a high-risk group.

Международные рекомендации не предлагают рутинную профилактику амбулаторным больным, получающим противоопухолевую химиотерапию, но рекомендуют индивидуальный подход к оценке риска. В настоящее время антитромботическую профилактику рекомендуют (NCCN, 2020) больным с множественной миеломой, получающим талидомид или леналидомид в комбинации с химиотерапией или дексаметазоном (табл. 4, 5) [40, 41].

Согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) антитромботическую профилактику следует назначать стационарным больным, получающим системную химиотерапию, гормонотерапию и иммуномодулирующие препараты при наличии факторов риска (необходим индивидуальный подход к оценке риска) [42].

Лечение и вторичная профилактика тромбозов у онкологических пациентов

Международные клинические рекомендации (ACCP, 2016; Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis-UK, 2015) и Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен (2015) для лечения и вторичной профилактики

Таблица 4. Факторы риска венозных тромбозных осложнений у пациентов с множественной миеломой, получающих иммуномодуляторы

Table 4. Risk factors for venous thromboembolic complications in patients with multiple myeloma receiving immunomodulators

Фактор риска Risk factor	Балл Score
Операция в интервале 90 сут Surgery within 90 days	+2
Народы Азии Asian peoples	–3
Венозные тромбозные осложнения в анамнезе History of venous thromboembolic complications	+3
Возраст ≥80 лет Age ≥80 years	+1
Применение дексаметазона: Dexamethasone use:	
стандартная доза (120–160 мг/курс) standard dose (120–160 mg/course)	+1
высокая доза (>160 мг/курс) high dose (>160 mg/course)	+2

Таблица 5. Оценка факторов риска венозных тромбозных осложнений и их профилактика у пациентов с множественной миеломой, получающих иммуномодуляторы

Table 5. Assessment of risk factors for venous thromboembolic complications and their prevention in patients with multiple myeloma receiving immunomodulators

Риск венозных тромбозных осложнений Risk of venous thromboembolic complications	Рекомендации* Recommendations*
Высокий (≥2 баллов) High (≥2 points)	Эноксапарин натрия 40 мг подкожно 1 раз в сутки Enoxaparin sodium 40 mg subcutaneously once a day
	Далтепарин натрия 5000 ЕД подкожно 1 раз в сутки Dalteparin sodium 5000 IU subcutaneously once a day
	Варфарин (международное нормализованное отношение 2–3) Warfarin (International Normalized Ratio 2–3)
Низкий (<2 баллов) Low (<2 points)	Без профилактики Without prophylaxis
	Аспирин 81–325 мг ежедневно Aspirin 81–325 mg daily

*Пероральный антикоагулянт апиксабан 2,5–5,0 мг – возможный выбор для профилактики высокого риска венозных тромбозных осложнений у больных множественной миеломой.

*Oral anticoagulant apixaban 2.5–5.0 mg is a possible for prevention of high risk of venous thromboembolic complications in patients with multiple myeloma.

тромбозных осложнений у пациентов с онкологической патологией рекомендуют НМГ. При этом длительность лечения опухоль-ассоциированного тромбоза должна составлять 3–6 мес, до тех пор, пока больной получает активное противоопухолевое лечение или действуют дополнительные факторы риска развития тромбозов [16, 18, 31]. В исследовании CLOT показано, что вероятность клинически выраженного рецидива проксимального тромбоза глубоких вен или тромбоза легочной артерии у онкологических больных, получавших НМГ (далтепарин натрия), достоверно ниже (8 %) по сравнению с таковой при последовательной терапии далтепарином натрия и антагонистами витамина К – 15,8 % [29, 43].

В 2014 г. метаанализ рандомизированных контролируемых исследований с включением 1908 онкологических больных с тромбозами показал, что длительная терапия НМГ по сравнению с антагонистами витамина К значительно снижает (на 53 %) частоту рецидива ВТЭО без увеличения риска кровотечений [44].

Согласно рекомендациям АССР (2016) онкологическим больным следует назначать длительную монотерапию НМГ [31].

Нами обследованы 70 больных с острыми тромбозами и тромбозом легочной артерии, которые получали лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (до операции и в послеоперационном периоде, на фоне противоопухолевой лекарственной терапии и лучевой терапии), и 40 практически здоровых доноров [45].

В группе больных с тромбозами диагностировали: рак яичников – у 12, рак молочной железы – у 8, рак сигмовидной кишки – у 11, рак поперечно-ободочной кишки – у 6, рак почки – у 10, рак легкого – у 14, рак желудка – у 9. Венозные тромбозы в анамнезе отмечены у 10 (14 %) пациентов, варикозное расширение вен нижних конечностей – у 6 (8 %), хроническая венозная недостаточность – у 3 (4 %).

Наиболее частой локализацией тромбоза были поверхностные и глубокие вены нижних конечностей – у 46 (65 %) больных. Кроме этого, тромбоз нижней полой вены выявлен у 11 пациентов, тромбоз подключичных вен – у 10, тромбоз локтевой вены – у 2. У 8 больных развилась тромбоз легочной артерии, которая у 7 из них сочеталась с тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

У онкологических больных с острыми тромбозами и тромбозом легочной артерии установлены укорочение активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) и резкое повышение концентрации фибриногена (в 1,5 раза по сравнению с больными без тромбозов и в 2,6 раза по сравнению со здоровыми донорами). Обращает на себя внимание существенное повышение уровней ранних и поздних маркеров внутрисосудистого свертывания крови, а именно увеличение уровней фибрин-мономеров в 10 раз по данным FM-теста и Д-димера (до 9,2 мг/л – в 6 раз

Таблица 6. Влияние низкомолекулярных гепаринов на систему гемостаза у онкологических больных с тромбозами ($n = 70$) ($X \pm m$)Table 6. The effect of low molecular weight heparins on hemostasis in cancer patients with thrombosis ($n = 70$) ($X \pm m$)

Показатель Parameter	Исходные данные Initial data	5–6-е сутки лечения 5–6 th days of treatment	14–15-е сутки лечения 14–15 th days of treatment	20–21-е сутки лечения 20–21 st days of treatment
Концентрация фибриногена, г/л Fibrinogen level, g/L	7,53 $\pm$ 0,28	5,40 $\pm$ 0,27*	3,41 $\pm$ 0,21*	3,95 $\pm$ 0,31*
Уровень Д-димера, мг/л D-dimer level, mg/L	9,2 $\pm$ 0,4	4,5 $\pm$ 0,7*	4,2 $\pm$ 0,8*	2,1 $\pm$ 0,9*
Уровень фибрин-мономеров по данным FM-теста, мг/л The level of fibrin monomers by FM test, mg/L	46,9 $\pm$ 1,8	9,4 $\pm$ 2,0*	5,3 $\pm$ 1,7*	4,2 $\pm$ 0,8*

*Различия достоверны по сравнению с показателями гемостаза до начала лечения.

*Differences are significant compared to pre-treatment data.

по сравнению с больными без тромбозов). Значительная активация внутрисосудистого свертывания крови сопровождалась снижением антитромбиновой активности плазмы: уровень антитромбина III у больных с тромбозами уменьшался в 1,6 раза по сравнению со здоровыми донорами. Следовательно, у онкологических больных с тромбозами по сравнению с больными без тромбозов имеет место выраженная гиперкоагуляция с признаками активного внутрисосудистого свертывания крови.

Пациенты получали лечебные дозы НМГ: эноксапарин натрия (клексан) 150 МЕ/кг 1 раз в сутки или 100 МЕ/кг 2 раза в сутки либо надропарин кальция (фраксипарин) 86 МЕ/кг 2 раза в сутки или 172 МЕ/кг 1 раз в сутки.

Изучена система гемостаза у онкологических больных с тромбозами на фоне лечения в течение 20–21 сут (табл. 6).

У больных этой группы сохранялось укорочение АЧТВ в период лечения в течение 5–6 сут, затем АЧТВ постепенно восстанавливалось до нормальных значений к 14-м суткам лечения. Концентрация фибриногена постепенно снижалась (к 5–6-м суткам в 1,4 раза). К 14–15-м суткам содержание фибриногена возвращалось к исходным значениям, соответствующим здоровым донорам.

Период развития тромбоза и тромбоземболии легочной артерии сопровождался расходом анти-тромбина III и протеина С на инактивацию тромбина и других активированных факторов свертывания, в частности факторов V и VIII. Сохранялся низкий уровень антитромбина III ($p < 0,05$), который затем постепенно восстанавливался к 14-м суткам лечения антикоагулянтами. Содержание протеина С оставалось сниженным на фоне лечения в течение всего периода наблюдения.

При изучении маркеров внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования у больных этой группы выявлено достаточно быстрое снижение уровня фибрин-мономера по данным FM-теста (к 5–6-м суткам

лечения уровень фибрин-мономеров снизился в 5 раз). Концентрация Д-димера у онкологических больных с тромбозами, получавших НМГ, сохранялась достаточно высокой до 14–15 сут лечения, затем постепенно снижалась. Уровень фактора Виллебранда постепенно восстанавливался. По данным ультразвукового исследования венозные тромбозы не определялись либо наступала реканализация просвета сосуда, ни в одном случае не развилась тромбоземболия легочной артерии.

Таким образом, применение НМГ у онкологических больных с тромбозами снижает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови и является эффективным и адекватным методом лечения тромбозов и тромбоземболии легочной артерии.

Однако в реальной клинической практике не все больные со злокачественными новообразованиями получают НМГ для лечения тромбозов. Сложности применения НМГ и антагонистов витамина К ограничивают соблюдение клинических рекомендаций. Известно, что НМГ требуют инъекционного введения, необходим подбор дозы в зависимости от массы тела, возможен риск развития гепарининдуцированной тромбоцитопении. Антагонисты витамина К имеют узкое терапевтическое окно, выраженные пищевые и лекарственные взаимодействия.

Ретроспективный анализ базы данных с включением 52911 человек показал, что 50 % амбулаторных пациентов с опухолью-ассоциированным тромбозом получают варфарин, несмотря на рекомендации в отношении НМГ, 28 % этих пациентов затем начинают использовать другой антикоагулянт; 40 % больных получают НМГ, впоследствии 44 % из них применяют другой антикоагулянт [46].

Пероральные антикоагулянты в онкологии

В последние годы активно применяют пероральные препараты с узконаправленным механизмом действия и длительным терапевтическим эффектом — из группы прямых оральных антикоагулянтов или

новые оральные антикоагулянты: прямой ингибитор фактора II (дабигатрана этексилат) и ингибиторы Ха-фактора свертывания крови (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан (не зарегистрирован в России)). По данным проспективного регистра GARFIELD–VTE (2017), прямые оральные антикоагулянты назначают 25 % онкологических больных [47]. Наиболее перспективными препаратами в этой группе считают высокоселективные ингибиторы Ха-фактора свертывания крови, в частности ривароксабан (ксарелто). К настоящему времени проведено несколько больших рандомизированных исследований по изучению эффективности и безопасности применения ривароксабана для лечения и вторичной профилактики тромботических осложнений, в том числе у онкологических больных.

В исследованиях EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE изучали ривароксабан для лечения симптомных тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии [48–50]. Больные были рандомизированы в соотношении 1:1. Пациенты 1-й группы получали ривароксабан в дозе 15 мг 2 раза в сутки в течение 3 нед, затем 20 мг 1 раз в сутки продолжительностью 3, 6 или 12 мес, пациенты 2-й группы – так называемую стандартную терапию, которая включала эноксапарин натрия в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки в течение 5 сут и более, затем непрямые антикоагулянты под контролем значения международного нормализованного отношения (норма 2–3). В исследование были включены более 8 тыс. пациентов, в том числе онкологические больные ($n = 655$). Результаты показали эффективность ривароксабана, сопоставимую со стандартной терапией, при снижении на 58 % риска больших кровотечений.

В 2016–2017 гг. было проведено 13 исследований с включением 5480 пациентов по оценке эффективности и безопасности применения прямых оральных антикоагулянтов (в большинстве случаев с использованием ривароксабана) для лечения и вторичной профилактики тромбозов у онкологических пациентов. Ривароксабан продемонстрировал стабильный профиль эффективности у пациентов с онкологическим заболеванием по сравнению с антагонистами витамина К и НМГ как в рандомизированных клинических

исследованиях, так и по данным реальной клинической практики [34, 48–50].

В 2018 г. опубликованы результаты проспективного рандомизированного пилотного исследования III фазы Select-D, в котором изучался ривароксабан и НМГ (далтепарин натрия) для лечения тромбоэмболических осложнений пациентов с активным онкологическим заболеванием. Показано, что в группе больных, получавших ривароксабан, частота рецидивов была ниже (4 %), чем таковая у пациентов, применявших далтепарин натрия (11 %). При этом наблюдали сопоставимую частоту больших кровотечений, но значительно больше клинически значимых кровотечений [51]. Результаты исследования HOKUSAI-VTE-CANCER, в котором изучали другой прямой оральный антикоагулянт (эдоксабан) и далтепарин натрия для лечения опухоль-ассоциированного тромбоза, продемонстрировали сопоставимую эффективность эдоксабана с далтепарином натрия, но также большую частоту клинически значимых кровотечений, особенно у больных с опухолями желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей [52].

Результаты представленных исследований позволили ряду международных обществ, таких как ISTH (2018), NCCN (2018–2020), ASCO (2019), Европейское общество кардиологов (ESC, 2019), рекомендовать ривароксабан в качестве одного из вариантов терапии пациентов с опухоль-ассоциированными тромбозами при низком риске кровотечения и отсутствии лекарственных взаимодействий с текущей системной терапией [32–34, 41].

На основании анализа современных клинических и лабораторных данных литературы и собственных наблюдений следует отметить, что онкологические больные относятся к группе высокого риска развития тромбозов и нуждаются в профилактике и лечении адекватными дозами антикоагулянтов. Применение антикоагулянтов у онкологических больных снижает частоту тромбозов и вероятность развития смертельной тромбоэмболии легочной артерии, что расширяет возможности противоопухолевого лечения, улучшает прогноз и повышает качество жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Agnelli G., Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2011;1:316–24. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04346.x.
2. Ogren M., Bergqvist D., Wahlander K. et al. Trousseau's syndrome – what is the evidence? A population-based autopsy study. *Thromb Haemost* 2006;95(3): 541–5. DOI: 10.1160/TH05-10-0694.
3. Konigsbrugge O., Pabinger I., Ay C. Risk factors for venous thromboembolism in cancer: novel findings from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Thromb Res* 2014;133(Suppl 2): S39–43. DOI: 10.1016/S0049-3848(14)50007-2.
4. Shaib W., Deng Y., Zilberman D. et al. Assessing risk and mortality of venous thromboembolism in pancreatic cancer patients. *Anticancer Res* 2010;30(10):4261–4.
5. Blom J.W., Doggen C.J.M., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293(6):715–22. DOI: 10.1001/jama.293.6.715.
6. Wun T., White R.H. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia, lymphoma, and multiple myeloma. *Thromb Res* 2010;125(Suppl 2):S96–102. DOI: 10.1016/S0049-3848(10)70024-4.
7. Robin P., Carrier M. Revisiting occult cancer screening in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Thromb Res* 2018;164(Suppl 1):S7–11. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.12.024.

8. Van Es N., Le Gal G., Otten H.M. et al. Screening for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2017;167(6):410–7. DOI: 10.7326/M17-0868.
9. Magnus N., D'Asti E., Meehan B. et al. Oncogenes and the coagulation system — forces that modulate dormant and aggressive states in cancer. *Thromb Res* 2014;133(Suppl 2):S1–9. DOI: 10.1016/S0049-3848(14)50001-1.
10. Falanga A., Marchetti M. Hemostatic biomarkers in cancer progression. *Thromb Res* 2018;164(Suppl 1):S54–61. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.017.
11. Cedervall J., Hamidi A., Olsson A.K. Platelets, NETs and cancer. *Thromb Res* 2018;164(Suppl 1):S148–52. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.049.
12. Mir Seyed Nazari P., Riedl J., Pabinger I., Ay C. The role of podoplanin in cancer-associated thrombosis. *Thromb Res* 2018;164(Suppl 1):S34–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.020.
13. Кубатиев А.А., Боровая Т.Г., Жуховицкий В.Г. и др. Микрочастицы тромбоцитов: образование и свойства. Патогенез 2017;15(2):4–13. [Kubatiev A.A., Borovaya T.G., Zhukhovitskiy V.G. et al. Platelet microparticles: formation and properties. *Patogenez* = *Pathogenesis* 2017;15(2):4–13. (In Russ.)].
14. Varon D., Hayon Y., Dashevsky O., Shai E. Involvement of platelet derived microparticles in tumor metastasis and tissue regeneration. *Thromb Res* 2012;130(Suppl 1):S98–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.08.289.
15. Сомонова О.В., Елизарова А.Л., Блиндарь В.Н. и др. Лечение рак-ассоциированного тромбоза: от рекомендаций к реальной клинической практике. Современная онкология 2019;21(1):60–5. [Somonova O.V., Elizarova A.L., Blindar V.N. et al. Treatment of cancer-related thrombosis: from recommendations to real clinical practice. *Sovremennaya onkologiya* = *Journal of Modern Oncology* 2019;21(1):60–5. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190247.
16. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Координаторы проекта: Л.А. Бокерия, И.И. Затевахин, А.И. Кириенко. Флебология 2015;9(4):3–52. [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. Project coordinators: L.A. Bokeriya, I.I. Zatevakhin, A.I. Kirienko. *Flebologiya* = *Phlebology* 2015;9(4):3–52. (In Russ.)].
17. Lee A.Y.Y. The roles of anticoagulants in patients with cancer. *Thromb Res* 2010;125(Suppl 2):S8–11. DOI: 10.1016/S0049-3848(10)70004-9.
18. Watson H.G., Keeling D.M., Laffan M. et al. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Br J Haematol* 2015;170(5):640–8. DOI: 10.1111/bjh.13556.
19. Khorana A.A., Carrier M., Garcia D.A., Lee A.Y.Y. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(1):81–91. DOI: 10.1007/s11239-015-1313-4.
20. Agnelli G., Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer. *Thromb Res* 2010;125(Suppl 2):S17–20. DOI: 10.1016/S0049-3848(10)70007-4.
21. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. et al. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005;104(12):2822–9. DOI: 10.1002/cncr.21496.
22. Mahajan A., Wun T., Chew H., White R.H. Lymphoma and venous thromboembolism: influence on mortality. *Thromb Res* 2014;(Suppl 2):S23–8. DOI: 10.1016/S0049-3848(14)50004-7.
23. Falanga A., Marchetti M. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2009;27(29):4848–57. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.8197.
24. Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N.S. et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11(1):29–37. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70284-0.
25. Goodnough L.T., Saito H., Manni A. et al. Increased incidence of thromboembolism in stage IV breast cancer patients treated with a five-drug chemotherapy regimen. A study of 159 patients. *Cancer* 1984;54(7):1264–8. DOI: 10.1002/1097-0142(19841001)54:7<1264::aid-cnrc2820540706>3.0.co;2-g.
26. Otten H.-M.M.B., Mathijssen J., ten Cate H. et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch Intern Med* 2004;164(2):190–4. DOI: 10.1001/archinte.164.2.190.
27. Gran O.V., Braekkan S.K., Hansen J.B. Prothrombotic genotypes and risk of venous thromboembolism in cancer. *Thromb Res* 2018;164(Suppl 1):S12–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.12.025.
28. Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013;122(10):1712–23. DOI: 10.1182/blood-2013-04-460121.
29. Woodruff S., Lee A.Y.Y., Carrier M. et al. Low-molecular-weight-heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in high- and low-risk patients with active cancer: a post hoc analysis of the CLOT Study. *J Thromb Thrombolysis* 2019;47(4):495–504. DOI: 10.1007/s11239-019-01833-w.
30. Ten Cate H., Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2008;36(3–4):122–30. DOI: 10.1159/000175150.
31. Akl E.A., Ornelas J., Blaiwas A. et al. Anti-thrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149(2):315–52. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
32. Khorana A.A., Noble S., Lee A.Y.Y. et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16(9):1891–4. DOI: 10.1111/jth.14219.
33. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38(5):496–520. DOI: 10.1200/JCO.19.01461.
34. Streiff M.B., Holmstrom B., Angelini D. et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(11):1289–303. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0084.
35. Bergqvist D. Low-molecular-weight heparin for the prevention of postoperative venous thromboembolism after abdominal surgery: a review. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11(5):392–7. DOI: 10.1097/01.mcp.0000174233.55348.16.
36. Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A.T. et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346(13):975–80. DOI: 10.1056/NEJMoa012385.
37. Сомонова О.В., Маджуга А.В., Елизарова А.Л. и др. Профилактика и лечение тромботических осложнений в онкогематологии. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2012;5(2):157–61. [Somonova O.V., Madzhuga A.V., Elizarova A.L. et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with hematological malignancies. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika* = *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2012;5(2):157–61. (In Russ.)].
38. Agnelli G., Gussoni G., Bianchini C. et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009;10(10):943–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70232-3.
39. Khorana A.A., Francis C.W. Risk prediction of cancer-associated thrombosis: Appraising the first decade and developing the future. *Thromb Res*

- 2018;164(Suppl 1):S70–6.
DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.036.
40. Kuderer N.M., Lyman G.H. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer. *Thromb Res* 2014; 133(Suppl 2):S122–7.
DOI: 10.1016/S0049-3848(14)50021-7.
 41. Streiff M.B., Holmstrom B., Angelini D. et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(11):1289–303.
DOI: 10.6004/jnccn.2018.0084.
 42. Сомонова О.В., Антух Э.А., Долгушин Б.И. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2019;9(3s2):668–77. [Somonova O.V., Antukh E.A., Dolgushin B.I. et al. Practical recommendations for the prevention and treatment of thromboembolic complications in cancer patients. Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO = Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO 2019;9(3/2):668–77. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-668-677.
 43. Lee A.Y.Y., Levine M.N., Baker R.I. et al. Low-molecular-weight heparin *versus* a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349(2):146–53.
DOI: 10.1056/NEJMoa025313.
 44. Piran S., Schulman S. Management of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: a review. *Thromb Res* 2018;164(Suppl 1):S172–7.
DOI: 10.1016/j.thromres.2017.12.019.
 45. Сомонова О.В., Елизарова А.Л., Матвеева И.И. Применение низкомолекулярного гепарина Энниксум® в профилактике и лечении тромбозов в онкологии. Современная онкология 2018;20(1):29–34. [Somonova O.V., Elizarova A.L., Matveeva I.I. The use of low molecular weight heparin Enixum® in prevention and treatment of thrombosis in oncology. *Sovremennaya onkologiya* = *Journal of Modern Oncology* 2018;20(1): 29–34. (In Russ.)]. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.56-60.
 46. Khorana A., Yannicelli D., McCrae K. et al. Evaluation of US prescription patterns: are treatment guidelines for cancer-associated venous thromboembolism being followed? *Thromb Res* 2016;145:51–3.
DOI: 10.1016/j.thromres.2016.07.013.
 47. Weitz J et al. Clinical characteristics and initial treatment of patients with CAT: Results from Garfield VTE registry. Poster PB 460 ISTH 2017.
 48. Prints M.H., Lensing A.W.A., Bauersachs R. et al. Oral rivaroxaban *versus* standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013;11(1):21.
DOI: 10.1186/1477-9560-11-21.
 49. Prins M.H., Lensing A.W.A., Brighton T.A. et al. Oral rivaroxaban *versus* enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematol* 2014;1(1):e37–46.
DOI: 10.1016/S2352-3026(14)70018-3.
 50. Buller H.R., Prins M.H., Lensing A.W.A. et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366(14):1287–97.
DOI: 10.1056/NEJMoa1113572.
 51. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J. et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36(20):2017–23.
DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8034.
 52. Lee A.Y.Y. Overview of VTE treatment in cancer according to clinical guidelines. *Thromb Res* 2018;164(Suppl 1):S162–7.
DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.002.

Вклад авторов

О.В. Сомонова: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;

А.Л. Елизарова: получение данных для анализа;

Т.В. Давыдова: составление списка литературы.

Authors' contributions

O.V. Somonova: research design development, article writing;

A.L. Elizarova: obtaining data for analysis;

T.V. Davydova: compiling a list of references.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.В. Сомонова / O.V. Somonova: <https://orcid.org/0000-0003-4706-2439>

А.Л. Елизарова / A.L. Elizarova: <https://orcid.org/0000-0001-6975-4562>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 20.08.2021. Принята к публикации: 29.09.2021.

Article submitted: 20.08.2021. Accepted for publication: 29.09.2021.

Дерматологическая токсичность ингибиторов EGFR: патогенетическое обоснование и алгоритм коррекции акнеподобной сыпи

А.В. Миченко¹, Л.С. Круглова¹, Е.А. Шатохина¹, И.Б. Кононенко², А.С. Полонская¹, Д.В. Романов^{3,4}

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1а;

²Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1;

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

⁴ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 34

Контакты: Анна Валентиновна Миченко amichenko@mail.ru

Терапия препаратами из группы ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) неизбежно сопровождается явлениями дерматологической токсичности. Будучи, с одной стороны, благоприятным прогностическим фактором в отношении эффективности противоопухолевой терапии, эти нежелательные реакции служат одной из наиболее частых причин отмены лечения. В настоящей статье описана клиническая характеристика спектра дерматологических нежелательных явлений, а также патогенетическое обоснование принципов их коррекции. Представлены алгоритмы назначения наружной и системной терапии с учетом степени тяжести поражения кожи и ее придатков.

Ключевые слова: кожная токсичность, ингибитор эпидермального фактора роста, акнеподобная сыпь

Для цитирования: Миченко А.В., Круглова Л.С., Шатохина Е.А. и др. Дерматологическая токсичность ингибиторов EGFR: патогенетическое обоснование и алгоритм коррекции акнеподобной сыпи. Онкогематология 2021;16(4):50–8. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-50-58.

Dermatological toxicity of EGFR inhibitors: pathogenetic rationale and an algorithm for acne-like rash correction

A.V. Michenko¹, L.S. Kruglova¹, E.A. Shatokhina¹, I.B. Kononenko², A.S. Polonskaya¹, D.V. Romanov^{3,4}

¹Central State Medical Academy, Administrative Directorate of the President of the Russian Federation; Build 1a, 19 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

²N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

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

⁴Mental Health Research Center; 34 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Anna Valentinovna Michenko amichenko@mail.ru

Therapy with epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors is inevitably accompanied by the phenomena of dermatological toxicity. Being, on the one hand, a favorable prognostic factor for the effectiveness of anticancer therapy, these adverse events are one of the most frequent indications for treatment withdrawal. This article presents the clinical characteristics of a wide spectrum of dermatological adverse events, as well as the pathogenetic rationale for their correction. Algorithms for prescribing of external and systemic therapy based on the assessment of severity of skin lesions and skin appendages involvement are presented.

Key words: skin toxicity, epidermal growth factor inhibitor, acne-like rash

For citation: Michenko A.V., Kruglova L.S., Shatokhina E.A. et al. Dermatological toxicity of EGFR inhibitors: pathogenetic rationale and an algorithm for acne-like rash correction. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(4):50–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-50-58.

Введение

Применение препаратов из группы ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) в онкологической практике позволило улучшить результаты противоопухолевой терапии, однако успех лечения в значительной степени зависит от знаний специалистов и пациентов в области профилактики, ранней диагностики и своевременной коррекции специфических нежелательных явлений. Поскольку у 50–100 % пациентов, получающих терапию ингибиторами EGFR, развиваются нежелательные явления со стороны кожи и ее придатков [1], особое значение приобретает междисциплинарное взаимодействие с дерматологами, хорошо знакомыми с особенностями дерматологической терапии онкологических пациентов. С другой стороны, алгоритмы коррекции явлений кожной токсичности могут помочь онкологам своевременно назначать наружную терапию уже при первых высыпаниях и тем самым снижать вероятность развития тяжелых форм, требующих отмены противоопухолевых препаратов.

Эффективность дерматологической профилактики и терапии явлений кожной токсичности определяется учетом особенностей патогенеза высыпаний, вызванных ингибиторами EGFR. Сигнальный путь EGFR играет центральную роль в регуляции обменных и восстановительных процессов. В здоровой коже экспрессия EGFR обнаруживается в различных структурах: на поверхности пролиферирующих кератиноцитов в базальном и супрабазальных слоях эпидермиса, на поверхности фолликулярных кератиноцитов, клеток эпителия сальных и эккринных потовых желез, а также на антигенпрезентирующих дендритных клетках и клетках соединительной ткани. В норме сигнальный путь EGFR регулирует рост клеток эпителия, эндотелия и фибробластов, а также играет центральную роль в дифференциации, миграции и выживании кератиноцитов. Специфически связываясь с рецепторами на поверхности клеточных мембран, эпидермальный фактор роста (EGF) стимулирует таксис противовоспалительных клеток, дифференциацию восстанавливающихся эпителиальных клеток и улучшает пролиферацию тканей, что способствует быстрому и качественному заживлению ран [2–4]. Поэтому при лекарственной блокаде EGFR нарушается широкий спектр физиологических процессов в эпителиальных клетках кожи.

Следует отметить, что нарушение процессов дифференциации клеток эпидермиса на фоне терапии ингибиторами EGFR имеет определенное сходство с нарушениями дифференциации кератиноцитов при тяжелом атопическом дерматите, ассоциированном с мутацией в гене, кодирующем синтез белка филагрина, необходимого для полноценной дифференциации кератиноцитов и реализации защитных функций кератиноцитами [5]. Поэтому для понимания принципа подбора способов профилактики и лечения патологических изменений в коже необходимо рас-

смотреть особенности процессов дифференциации клеток эпидермиса в здоровой коже, при атопическом дерматите и на фоне терапии ингибиторами EGFR.

Физиологический процесс дифференциации кератиноцитов заключается в поэтапном превращении живой клетки эпидермиса, сформировавшейся в базальном слое эпидермиса, в безъядерный корнеоцит рогового слоя, выполняющий ряд защитных функций. При этом кератиноцит после появления в результате деления клетки в базальном слое смещается в вышележащие слои и по мере продвижения к поверхности кожи претерпевает ряд структурных изменений, называемых дифференциацией. Так, на уровне шиповатого слоя кератиноцит формирует прочную связь с окружающими кератиноцитами за счет межклеточных мостиков или десмосом. На уровне зернистого слоя появляются важные для полноценной дифференциации структуры — тельца Одланда. Это разновидность лизосом, содержащих предшественники липидов липидной мантии эпидермиса, предшественники антимикробных пептидов эпидермиса и комплекс ферментов, необходимых для их созревания. По мере продвижения кератиноцита к роговому слою и превращения в безъядерный корнеоцит содержимое телец Одланда высвобождается в межклеточные пространства, заполняет их и выполняет ряд барьерных функций, предотвращая потерю воды кожей, проникновение экзогенных веществ и излишнюю колонизацию патогенными микроорганизмами (рис. 1, а).

При атопическом дерматите из-за дефицита белка филагрина нарушается полноценное созревание телец Одланда, вследствие чего нарушаются состав и структура защитной гидролипидной мантии эпидермиса. Развивается выраженная сухость кожи, повышается склонность к присоединению вторичной инфекции, кожа становится более проницаемой для внешних раздражителей и аллергенов, вызывающих вторичное воспаление в коже и зуд (рис. 1, б).

При лекарственном подавлении процессов пролиферации и дифференциации эпителиальных клеток на фоне терапии ингибиторами EGFR имеются клинические признаки дефицита структур гидролипидной мантии в коже, поскольку сухость кожи и подверженность присоединению вторичной инфекции свойственны всем пациентам. В свою очередь, сухость кожи способствует возникновению микротрещин в эпидермисе, которые медленнее эпителизируются на фоне лекарственного подавления процессов пролиферации и дифференциации, что способствует развитию паронихий, усугублению акнеподобных высыпаний и присоединению вторичной инфекции. Признаки нарушения терминальной дифференциации корнеоцитов обнаруживаются и при патогистологическом исследовании видимо непораженной кожи у пациентов, получающих терапию ингибиторами EGFR, в виде компактного ортокератоза с потерей строения по типу «кирпичной стены», дискератоза, нарушения строения фолликулов (рис. 1, в) [6].

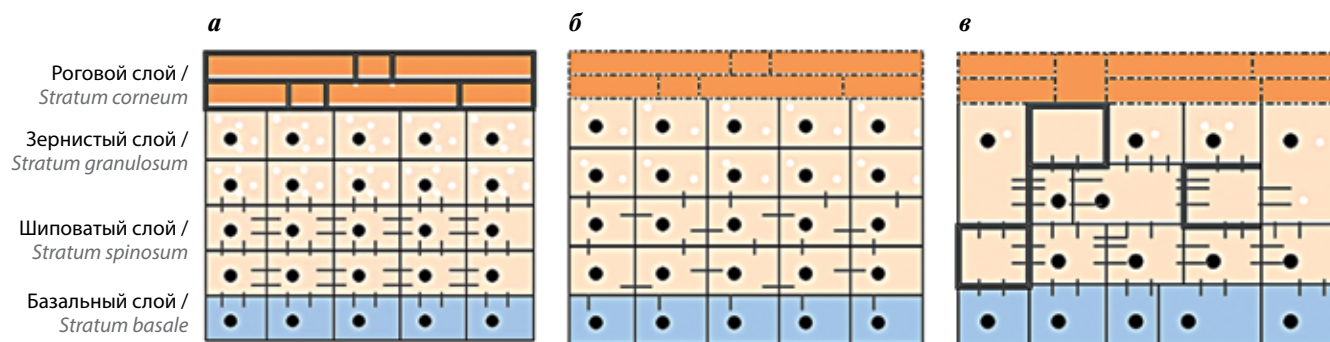


Рис. 1. Схематическое изображение структур эпидермиса в норме (а) и при нарушении дифференциации кератиноцитов эндогенной (при атопическом дерматите) (б) и экзогенной (при терапии ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста) (в) природы

Fig. 1. Schematic representation of epidermal structures in healthy skin (a) and in epidermis with impaired keratinocyte differentiation of endogenous (in atopic dermatitis) (b) and exogenous (during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors) (c) nature

Таким образом, блокада передачи сигналов от EGFR приводит к широкому спектру физиологических и морфологических изменений в структурах кожи и ее придатков, что обуславливает полиморфизм клинических проявлений патологических изменений кожи и ее придатков на фоне терапии (табл. 1). Наиболее частое нежелательное явление, в части случаев приводящее к отмене терапии, — акнеподобная сыпь.

Акнеподобная сыпь

Акнеподобные, или папуло-пустулезные, высыпания — наиболее частое дерматологическое нежелательное явление на фоне терапии ингибиторами EGFR, примерно в 10–16,2 % случаев достигают тяжелой степени [7].

Клиническая картина

Сыпь возникает в первые недели после начала терапии (пик высыпаний приходится на 4-ю неделю) в зонах, богатых сальными железами (волосистая часть головы, центрофациальная область, лоб, подбородок), в виде небольших эритематозных папул, к которым постепенно могут присоединиться и пустулезные элементы. По мере нарастания степени тяжести кожной токсичности сыпь может распространяться на туловище и конечности. Через 4 нед от начала терапии высыпания могут спонтанно уменьшиться даже на фоне продолжения лечения ингибиторами EGFR.

Патогенез

Следует отметить, что при подавлении функции EGFR в наибольшей степени страдают активно пролиферирующие структуры кожи — волосные фолликулы. При патоморфологическом исследовании в области фолликулов определяется поверхностный перифолликулит с воспалительным инфильтратом вокруг расширенного и заполненного роговыми массами устья фолликула, а также нейтрофильный суппуративный фолликулит [8]. Также отмечаются выраженные изменения пилосебоцитарных структур в виде уменьшения их размера, недостаточной дифференцировки себоцитов и кератиноцитов, и инфильтрата

из воспалительных клеток [6]. Роговой слой истончается, теряет структуру по типу «кирпичной стены», и наряду с явлениями атрофии эпидермиса возникают дискератоз и нарушение созревания кератиноцитов разной степени тяжести [9].

Дифференциальный диагноз

От истинных акне отличить акнеподобную сыпь можно по отсутствию комедонов при клиническом осмотре, также характерно возникновение высыпаний за пределами анатомических зон, богатых сальными железами. При гистологическом исследовании выявляются гипоплазия и перекрут сальных желез, тогда как для угревой болезни характерна, напротив, гиперплазия сальных желез.

Профилактика

Очень большое значение имеет профилактика дерматологических нежелательных явлений, которая включает комплекс рекомендаций по уходу за кожей и раннее назначение профилактической терапии [10]. Для профилактики сухости кожи пациентам необходимо избегать травм кожи, контакта с агрессивными реагентами (моющие и чистящие средства и т. п.), спиртосодержащими средствами, антибактериальным мылом, ограничить водные процедуры. С учетом развития морфологических изменений даже в области видимо неповрежденной кожи большое значение имеет ежедневное нанесение увлажняющих средств.

Считается, что наиболее оптимально подходящими являются средства для сухой и атопичной кожи, восстанавливающие ее барьерные структуры, нормализующие микробиом и снижающие зуд, что соответствует особым потребностям кожи пациентов, получающих терапию ингибиторами EGFR. Например, бальзам Lipikar Baume AP+M содержит компоненты, обеспечивающие перечисленные эффекты. Комплекс Aqua Posae filiformis содержит экстракт, полученный из биомассы бактерий *Vitreoscilla filiformis*, выращенных на среде, обогащенной термальной водой. Показано, что компоненты биомассы бактерий *Vitreoscilla filiformis* стимулируют не только механизмы эндогенной

Таблица 1. Клинический спектр и сроки развития проявлений дерматологической токсичности ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста

Table 1. Clinical spectrum and progression rate of dermatological adverse events of epidermal growth factor receptor inhibitors

Локализация Localization	Клиническая форма кожной токсичности Clinical form of dermatological toxicity	Срок развития, нед Time of manifestations, weeks
Кожа Skin	Акнеформный дерматит (папуло-пустулезная сыпь) Acneform dermatitis (papulopustular rash)	2–4
	Сухость кожи, экзематизация, трещины Dry skin, eczematization, cracks	4–8
	Гиперпигментация Hyperpigmentation	
	Телеангиоэктазии Telangiectasia	2–4
	Кожный зуд Itching	После 2 After 2 nd
	Суперинфекция Superinfection	
Ногти Nails	Паронихия Paronychia	4–8
Волосы Hair	Трихомегалия Trichomegaly	После 10 After 10 th
	Гипертрихоз Hypertrichosis	
	Алопеция Alopecia	
Слизистые оболочки: Mucous membranes: глаз eyes	Конъюнктивиты, блефариты, сухость роговицы Conjunctivitis, blepharitis, dry cornea	4–8
полости рта oral	Мукозиты, стоматиты Mucositis, stomatitis	
полости носа nasal cavity	Сухость слизистой оболочки носа Dryness of the nasal mucosa	
гениталий genital	Вульвовагинит, баланопостит Vulvovaginitis, balanoposthitis	

митохондриальной антиоксидантной защиты [11], но и эндогенные механизмы противомикробной защиты посредством активации β-дефензинов и псориазина (S100A7). В экспериментах на модели эпидермиса человека, инкубированной в течение 18 ч в среде, обогащенной биомассой бактерий *Vitreoscilla filiformis*, показана стимуляция экспрессии матричной РНК

и антимикробных пептидов в эпидермисе посредством активации сигнального пути толл-подобного рецептора 2-го типа/протеинкиназы C-z [12]. Масло ши (20 %) и масло канолы (2 %) восполняют дефицит триглицеридов и ненасыщенных жирных кислот в эпидермисе, оказывают противовоспалительное и заживляющее действие, быстро смягчая кожу и восстанавливая гидролипидную мантию эпидермиса. Ниацинамид в составе Lipikar Baume AP+M снимает зуд и воспаление.

Кроме этого, с учетом повышенной склонности к образованию микротрещин на фоне повышенной сухости кожи и подавления процессов репарации в эпидермисе очень важно применять эпителизирующие средства, ускоряющие репаративные процессы в эпидермисе. К таким средствам относится Cicaplast Baume B5, предназначенный для ухода за поврежденной и раздраженной кожей и содержащий ряд компонентов, обеспечивающих ускорение репаративных процессов в коже. Вода из термальных источников La Roche-Posay в комплексе с пантенолом 5 % оказывает противозудный, смягчающий, увлажняющий эффект, устраняет застойные явления, что способствует быстрому уменьшению раздражения кожи, зуда и ускоряет процессы репарации. Мадекассосид – растительный экстракт из центеллы азиатской, обладающий мощными антиоксидантными и противозудными свойствами, обеспечивает быстрое купирование раздражения кожи и уменьшает потребность в расчесывании. В дополнение к смягчающим и противовоспалительным свойствам мадекассосид регулирует обновление клеток, что способствует быстрому восстановлению поврежденного кожного покрова. Комплекс глюконата цинка, меди и магния оказывает дополнительное противомикробное действие и предупреждает присоединение вторичной инфекции. Стимулируя продукцию новых клеток, комплекс ускоряет регенерацию эпидермиса и заживление микротрещин и эксфолиаций. Перечисленные увлажняющие и эпителизирующие средства прошли клинические испытания у пациентов с различными злокачественными новообразованиями и поражением кожи на фоне противоопухолевой терапии и показали высокие безопасность и эффективность.

Для профилактики акнеподобных высыпаний рекомендуется избегать контакта с безрецептурными средствами для лечения угревой болезни (содержащие бензоила пероксид, ретиноиды, азелаиновую кислоту, фруктовые и другие кислоты), по возможности исключить макияж. Рекомендуется носить свободную и удобную одежду и обувь, использовать хлопчатобумажное белье. Бритье не противопоказано, но электробритвы не рекомендуются. Всем пациентам, получающим терапию ингибиторами EGFR, рекомендуется использовать солнцезащитные средства (с солнцезащитным фильтром SPF >20 (показатель защиты от ультрафиолетового излучения типа B) и PPD >1/3 SPF (показатель защиты от ультрафиолетового излучения типа A)) и головные уборы, ограничить пребывание на солнце.

Среди солнцезащитных средств более предпочтительны подходящие для чувствительной кожи пациентов с дерматозами, прошедшие соответствующие исследования безопасности применения у пациентов с заболеваниями кожи, например Anthelios (La Roche-Posay).

Для профилактики паронихий рекомендуется избегать ношения тесной обуви, отказаться от обрезного маникюра, регулярно увлажнять кожу в области околоногтевых валиков, минимизировать контакт рук с водой.

Помимо общих приведенных рекомендаций в день введения/приема противоопухолевого препарата назначают профилактическую медикаментозную терапию, включающую наружное нанесение гидрокортизоновой мази 1 % 1 раз в день перед сном на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь (площадь не более 20 % поверхности тела) и прием внутрь доксициклина в дозе 100 мг

2 раза в день длительно (по непрерывной или интермиттирующей схеме). Показано, что назначение профилактической терапии (доксициклин 100 мг 2 раза в день, увлажняющие средства, кремы с SPF ≥ 15 перед выходом на улицу и топические стероиды (гидрокортизоновая мазь 1 %) ежедневно) позволяет снизить частоту развития акнеподобных высыпаний в 2 раза [13].

Терапия

Лечение акнеподобных высыпаний может назначаться как профилактически (как рассмотрено ранее), так и реактивно (после возникновения высыпаний). Подбор терапии акнеподобной сыпи и других нежелательных явлений ингибиторов EGFR начинают с определения степени тяжести состояния (табл. 2). Площадь поражения кожного покрова можно оценить с помощью правила девяток (рис. 2). Согласно этому правилу площадь каждой отдельной части тела человека

Таблица 2. Оценка степени тяжести акнеподобных высыпаний (акнеформной сыпи), возникающих на фоне терапии ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста (по CTCAE v.5.0)

Table 2. Severity assessment of acne-like rash (acneiform rash) occurring during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors (according to CTCAE v.5.0)

Степень тяжести по CTCAE v.5.0 Severity according to CTCAE v.5.0	Проявления Manifestations
I	Папулы или пустулы покрывают <10 % площади поверхности тела, могут сопровождаться (или не сопровождаться) зудом и болезненностью Papules or pustules covering <10 % BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness
II	Папулы и/или пустулы охватывают 10–30 % площади поверхности тела, могут сопровождаться (или не сопровождаться) зудом и болезненностью. Отмечается психологическое бремя. Ограничение инструментальных действий по самообслуживанию. Папулы или пустулы покрывают >30 % поверхности и сопровождаются (или не сопровождаются) легкими симптомами Papules and/or pustules covering 10–30 % BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness. Associated with psychosocial impact. Limiting instrumental ADL. Papules or pustules covering >30 % BSA with or without mild symptoms
III	Папулы и/или пустулы покрывают >30 % поверхности тела и сопровождаются умеренными или тяжелыми симптомами. Ограничение инструментальных действий по самообслуживанию. Папулы и/или пустулы сопровождаются локальной суперинфекцией и показана системная антибиотикотерапия Papules and/or pustules covering >30 % BSA with moderate or severe symptoms. Limiting self-care ADL. Associated with local superinfection with oral antibiotics indicated
IV	Угрожающие жизни последствия. Папулы и/или пустулы покрывают любую площадь кожного покрова, могут сопровождаться (или не сопровождаться) зудом или болезненностью и ассоциированы с выраженной суперинфекцией, показана системная антибиотикотерапия Life-threatening consequences. Papules and/or pustules covering any % BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness and are associated with extensive superinfection with IV antibiotics indicated
V	Смерть Death

Примечание. Здесь и в табл. 3: CTCAE – Критерии оценки степени тяжести нежелательных явлений.

Note. Here and in table 3: CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events; BSA – body surface area; ADL – activities of daily living.

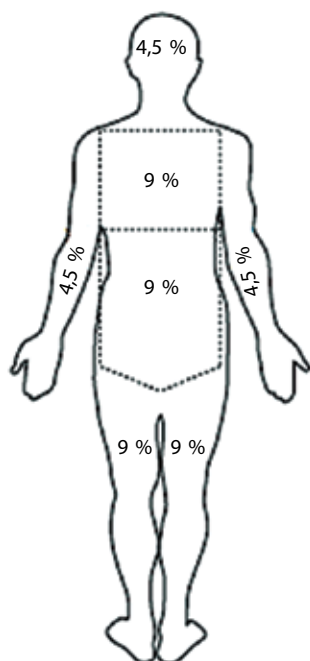


Рис. 2. Оценка площади поражения кожного покрова
Fig. 2. Estimation of skin lesions area

составляет 9 % (или кратное 9) от общей площади кожного покрова.

После оценки степени тяжести высыпаний терапию назначают в соответствии с представленным ниже алгоритмом лечения (табл. 3). Следует отдельно подчеркнуть сроки оценки эффективности дермато-

тропной терапии на каждом этапе, которые составляют 2 нед. При наличии пятнисто-папулезных высыпаний назначают наружные глюкокортикостероидные препараты, при присоединении пустул добавляют наружный антибактериальный препарат либо переводят пациента на наружную терапию комбинированными препаратами. Системное назначение доксициклина или миноциклина обусловлено не только их антибактериальными, но также и противовоспалительными свойствами.

Показало свою эффективность также комбинированное лечение, сочетающее наружную терапию кремом с гидрокортизона ацетатом 1 % и фузидовой (фузидиевой) кислотой 2 % 2 раза в день, интермиттирующий режим терапии доксициклином: начиная с 3-го дня после инфузии моноклонального антитела к EGFR в течение 7 дней, далее перерыв 7 дней [14]. Поскольку сыпь имеет тенденцию к некоторой редукции через 2–3 мес, даже несмотря на продолжение противоопухолевой терапии, рекомендуемая общая длительность указанного выше курса составляет 12 нед [14, 15].

При отсутствии эффекта от наружной терапии рассматривается вопрос о назначении преднизолона, 2-й линией системной терапии является изотретиноин, также обладающий выраженным противовоспалительным действием в отношении высыпаний на коже.

В целом развитие акнеподобной сыпи на фоне терапии ингибиторами EGFR коррелирует с более благоприятным прогнозом в отношении эффективности терапии, о чем крайне важно сообщать пациентам,

Таблица 3. Алгоритм лечения акнеподобных высыпаний на фоне терапии ингибиторами EGFR [14, 16]

Table 3. Treatment algorithm for acneiform rash during therapy with EGFR inhibitors [14, 16]

Степень тяжести по CTCAE v.5.0 Severity according to CTCAE v.5.0	Реактивная терапия* Reactive therapy*
0	Профилактическое лечение солнцезащитными средствами с солнцезащитным фильтром ≥ 30 (например, Anthelios). Увлажняющий крем (например, Lipikar Baume AP+M, Tolerian). Разъяснение принципов бережного ухода за кожей. Prophylactic treatment with sunscreens ≥ 30 (eg, Anthelios). Moisturizer (eg, Lipikar Baume AP+M, Tolerian). Explaining the principles of gentle skin care
I	Основная терапия: продолжать противоопухолевое лечение в прежней дозе, контроль изменения степени тяжести Basic therapy: continue anticancer treatment at the same dose, control of changes in severity
	Дерматотропная терапия: крем гидрокортизона 2,5 % и гель клиндамицин 1 % 1 раз в день Dermatotropic therapy: hydrocortisone cream 2.5 % and clindamycin gel 1 % once a day
	Повторная оценка степени тяжести через 2 нед (врачом или по информации от пациента); если площадь поражения сыпью увеличивается или нет улучшения, перейти к следующему этапу Re-assessment of the severity after 2 weeks (by the doctor or according to patient information); if the area of the rash is increasing or there is no improvement, go to the next stage

Степень тяжести по CTCAE v.5.0 Severity according to CTCAE v.5.0	Реактивная терапия* Reactive therapy*
II	Основная терапия: продолжать противоопухолевое лечение в прежней дозе, контроль изменения степени тяжести Basic therapy: continue anticancer treatment at the same dose, control of changes in severity
	Дерматотропная терапия: крем гидрокортизона 2,5 %/гель с метронидазолом 1 % 1 раз в день или комбинированный крем с гидрокортизона ацетатом 1 % и фузидовой (фузидиевой) кислотой 2 % 2 раза в день и доксициклин 100 мг 2 раза в день (непрерывно или по интермиттирующей схеме: прием в течение 7 дней, затем перерыв 7 дней, длительность курса 12 нед) или миноциклин 100 мг 2 раза в день Dermatotropic therapy: cream hydrocortisone 2.5 %/gel with metronidazole 1 % once a day or a combined cream with hydrocortisone acetate 1 % and fusidic acid 2 % 2 times a day and doxycycline 100 mg 2 times a day (continuously or according to the intermittent scheme: intake for 7 days, then a pause for 7 days, course duration 12 weeks) or minocycline 100 mg 2 times a day
	Повторная оценка степени тяжести через 2 нед (врачом или по информации от пациента); если площадь поражения сыпью увеличивается или нет улучшения, перейти к следующему этапу Re-assessment of the severity after 2 weeks (by the doctor or according to patient information); if the area of the rash is increasing or there is no improvement, go to the next stage
III	Основная терапия: модификация дозы согласно инструкции по применению препарата. Бактериологическое/вирусологическое культуральное исследование при подозрении на инфекцию. Продолжить лечение кожной реакции Basic therapy: dose modification according to the instructions for use of the drug. Bacteriological/virological culture if infection is suspected. Continue treatment of the skin lesion
	Дерматотропная терапия: крем гидрокортизона 2,5 % и доксициклин 100 мг или миноциклин 100 мг 2 раза в день (в 1-й день доза составляет 200 мг) и преднизолон 0,5 мг/кг в течение 5 дней. При отсутствии эффективности других методов лечения* возможно назначение изотретиноина в низких дозах (20–30 мг в день) Dermatotropic therapy: cream hydrocortisone 2.5 % and doxycycline 100 mg or minocycline 100 mg 2 times a day (on the 1 st day the dose is 200 mg) and prednisolone 0.5 mg/kg for 5 days. If other treatments are not effective*, low doses of isotretinoin (20–30 mg per day) may be prescribed
	Повторная оценка тяжести (врачом или пациентом); при ухудшении состояния кожи или отсутствии улучшения может потребоваться перерыв или отмена основной терапии в соответствии с инструкцией по применению препарата. Лечение тетрациклином (в случае его назначения на предыдущих этапах) необходимо прекратить до начала терапии изотретиноином. Лечение изотретиноином можно продолжать в течение как минимум 2 мес после возобновления терапии ингибитором EGFR в обычной дозе Reassessment of severity (by doctor or patient); if the skin condition worsens or there is no improvement, a pause or cancellation of the basic therapy may be required in accordance with the instructions for use of the drug. Treatment with tetracycline (if prescribed at previous stages) must be discontinued before starting therapy with isotretinoin. Isotretinoin treatment can be continued for at least 2 months after resuming the usual dose of EGFR inhibitor therapy

*Пациентам, получающим терапию ингибиторами EGFR, рекомендуется назначение профилактической терапии доксициклином или миноциклином в дозе 100 мг 2 раза в день и низкопотентных топических стероидов 2 раза в день в течение первых 6 нед от начала лечения.

Примечание. EGFR — рецептор эпидермального фактора роста.

*It is recommended to prescribe following prophylactic therapy to patients receiving therapy with EGFR inhibitors: doxycycline or minocycline at a dose of 100 mg bid and low-potency topical steroids 2 times a day during the first 6 weeks of treatment.

Note. EGFR — epidermal growth factor receptor.



Рис. 3. Пациент с акнеподобными высыпаниями на фоне терапии эрлотинибом до начала (а) и через 1 нед (б) дерматотропного лечения: доксициклин 100 мг 2 раза в день, крем гидрокортизона, натамицина и неомицина, раствор мирамистина, увлажняющий бальзам Lipikar Baume AP+M 2 раза в день

Fig. 3. A patient with acneiform rash during therapy with erlotinib before (a) and after 1 week (b) of dermatotropic treatment: doxycycline 100 mg 2 times a day, cream with hydrocortisone, natamycin and neomycin, miramistin solution, Lipikar Baume AP+M moisturizing balm 2 times a day

поскольку с учетом видимой локализации высыпаний следует помнить о возможности развития тревожно-депрессивных нозогенных реакций. Часто они формируются еще при диагностике первичной опухоли, однако при появлении высыпаний могут актуализироваться за счет тревоги о будущем и подавленности с пессимистическим видением перспектив выздоровления. В таких ситуациях при наличии показаний возможно назначение фабомотизола либо средств с комбинированным противотревожным и противозудным эффектом (алимемазина, гидроксизина).

Заключение

Таким образом, дерматологические нежелательные явления требуют особого внимания при ведении пациентов, получающих терапию ингибиторами EGFR. В то же время следует отметить, что при своевременном назначении профилактики и терапии в значительной части случаев отмечается достаточно быстрое улучшение состояния кожи (рис. 3).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chanprapaph K., Vachiramon V., Rattanakaemakorn P. Epidermal growth factor receptor inhibitors: a review of cutaneous adverse events and management. *Dermatol Res Pract* 2014;2014:734249. DOI: 10.1155/2014/734249.
- Lacouture M.E. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2006;6(10):803–12. DOI: 10.1038/nrc1970.
- Pérez-Soler R., Delord J.P., Halpern A. et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist* 2005;10(5):345–56. DOI: 10.1634/theoncologist.10-5-345.
- Pérez-Soler R., Saltz L. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? *Clin Oncol* 2005;23(22):5235–46. DOI: 10.1200/JCO.2005.00.6916.
- Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38(4):441–6. DOI: 10.1038/ng1767.
- Guttman-Yassky E., Mita, A., De Jonge M. et al. Characterisation of the cutaneous pathology in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with the EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib. *Eur J Cancer* 2010;46(11):2010–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.04.028.
- Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Злокачественные опухоли 2020;10(3s2):88–101. [Koroleva I.A., Bolotina L.V., Gladkov O.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of dermatological reactions in patients receiving anticancer therapy. *Zlokachestvennye opukholi* = Malignant Tumors 2020;10(3s2):88–101. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-42.
- Agero A.L., Dusz S.W., Benvenuto-Andrade C. et al. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(4):657–70. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.10.010.
- Nardone B., Nicholson K., Newman M. et al. Istopathologic and immunohistochemical characterization of rash to human epidermal growth factor receptor 1 (HER1) and HER1/2 inhibitors in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2010;16(17):4452–60. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0421.
- Круглова Л.С., Королева И.А., Шатохина Е.А. Профилактика и терапия акнеподобной сыпи у онкологических пациентов, получающих терапию ингибиторами рецептора EGFR. Медицинский алфавит 2020;(24):42–6. [Kruglova L.S., Korolyova I.A., Shatokhina E.A. Prevention and therapy of acne-like rash in cancer patients receiving therapy with EGFR receptor inhibitors. *Meditinskiiy alfavit* = Medical Alphabet 2020;(24):42–6. (In Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-24-42-46.
- Mahé Y.F., Martin R., Aubert L. et al. Induction of the skin endogenous protective mitochondrial MnSOD by *Vitreoscilla filiformis* extract. *Int J Cosmet Sci* 2006;28(4):277–87. DOI: 10.1111/j.1467-2494.2006.00333.x.
- Mahe Y.F., Perez M.J., Tacheau C. et al. A new *Vitreoscilla filiformis* extract grown on spa water-enriched medium activates endogenous cutaneous antioxidant and antimicrobial defenses through a potential Toll-like receptor 2/protein kinase C, zeta transduction pathway. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2013;6:191–6. DOI: 10.2147/CCID.S47324.
- Lacouture M.E., Mitchell E.P., Piperdi B. et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-Emptive Skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(8):1351–7. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.7828.
- Шатохина Е.А., Круглова Л.С., Полонская А.С. Лечение акнеподобной сыпи, индуцированной моноклональными антителами к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR). Медицинский совет 2020;(20):157–64. [Shatokhina E.A., Kruglova L.S., Polonskaia A.S. Management of acneiform rash associated with anti-EGFR monoclonal antibody treatment. *Meditinskiiy alfavit* = Medical Alphabet 2020;(20):157–64. (In Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-20-157-64.

Meditsinskiy sovet = Medical Council 2020;(20):157–64. (In Russ.)).
DOI: 10.21518/2079-701X-2020-20-157-164.

15. Шатохина Е.А., Круглова Л.С., Полонская А.С., Носикова П.Г. Акнеподобная сыпь — дерматологическое нежела-

тельное явление терапии моноклональными антителами к EGFR. Фарматека 2020;27(8). [Shatokhina E.A., Kruglova E.S., Polonskaya A.S., Nosikova P.G. Acne-like rash is a dermatological adverse event of anti-EGFR monoclonal antibody

therapy. Farmateka = Pharmateca 2020;27(8). (In Russ.)).
DOI: 10.18565/pharmateca.2020.8.56-60.

16. Lacouture M.E. Dermatologic principles and practice in oncology. conditions of the skin, hair, and nails in cancer patients. Wiley Blackwell, 2018. 430 p.

Вклад авторов

А.В. Миченко, И.Б. Кононенко: написание статьи, описание пациента;
Л.С. Круглова, Е.А. Шатохина, А.С. Полонская, Д.В. Романов: написание статьи.

Authors' contributions

A.V. Michenko, I.B. Kononenko: article writing, case report;
L.S. Kruglova, E.A. Shatokhina, A.S. Polonskaya, D.V. Romanov: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Миченко / A.V. Michenko: <https://orcid.org/0000-0002-2985-5729>
Л.С. Круглова / L.S. Kruglova: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>
Е.А. Шатохина / E.A. Shatokhina: <https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>
И.Б. Кононенко / I.B. Kononenko: <https://orcid.org/0000-0002-7142-2986>
А.С. Полонская / A.S. Polonskaya: <https://orcid.org/0000-0001-6888-4760>
Д.В. Романов / D.V. Romanov: <https://orcid.org/0000-0002-1822-8973>

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. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

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

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-59-63



Почечная недостаточность у онкогематологических больных (обзор литературы)

Е.Г. Громова*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24***Контакты:** Елена Георгиевна Громова e_gromova05@mail.ru

Дисфункция органов естественной детоксикации остается существенной проблемой у онкогематологических больных. Причины развития почечной недостаточности связаны с индивидуальными особенностями злокачественного процесса, коморбидным фоном пациента, токсическим воздействием противоопухолевого лечения и его осложнениями. Эффективность многих противоопухолевых лекарственных средств коррелирует с их дозой, увеличение которой ассоциировано с усилением токсического действия на здоровые органы, в том числе на почки. Рассмотрены основные причины развития нарушения функции почек у онкогематологических больных и синдромы, препятствующие проведению адекватной противоопухолевой терапии. Оптимизация диагностического алгоритма и поддерживающей интенсивной терапии острой почечной недостаточности является залогом успешного применения высокоэффективных современных протоколов лекарственного противоопухолевого лечения.

Особую группу представляют больные, страдающие моноклональными гаммапатиями с острым почечным повреждением и гиперпродукцией свободных легких цепей иммуноглобулинов. Почечная недостаточность может быть дебютным и доминирующим клиническим проявлением множественной миеломы в 18–56 % случаев, из них в 10 % случаев необходим программный гемодиализ. Полноценная противоопухолевая терапия в условиях почечной недостаточности лимитирована, а в некоторых случаях невозможна, восстановление же функции почек ассоциировано с увеличением выживаемости.

Органное повреждение у онкогематологических больных могут быть проявлением паранеопластических синдромов. Актуальной проблемой онкогематологической практики, ассоциированной с развитием острого почечного повреждения и высокой летальностью, является синдром лизиса опухоли.

Развитие органной недостаточности у онкогематологических больных вызывает существенные затруднения в проведении противоопухолевой терапии, сочетание органной дисфункции и вынужденное изменение схем противоопухолевой терапии ухудшают прогноз. Современные методы профилактики и лечения органной недостаточности позволяют успешно решать сложные клинические задачи.

Ключевые слова: синдром лизиса опухоли, органная недостаточность, почечная недостаточность, свободные легкие цепи иммуноглобулинов

Для цитирования: Громова Е.Г. Почечная недостаточность у онкогематологических больных (обзор литературы). Онкогематология 2021;16(4):59–63. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-59-63.

Renal failure in patients with hematological malignancies (literature review)

E.G. Gromova*N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia***Contacts:** Elena Georgievna Gromova e_gromova05@mail.ru

Dysfunction of the natural detoxification organs remains a significant problem in patients with hematological malignancies. The reasons for the development of renal failure are associated with the individual characteristics of the malignant process, the patient's comorbid background, the toxic effects of anticancer treatment and its complications. The efficacy of many anticancer drugs correlates with their dose, an increase in which is associated with increased toxic effects on healthy organs, including the kidneys. The main reasons for the renal failure development in hematological cancer patients and syndromes that prevent adequate antitumor therapy are considered. Diagnostic algorithm optimization and supportive intensive care of acute renal failure is the key to the successful application of highly effective modern protocols of drug anticancer treatment.

A special group is represented by patients suffering from monoclonal gammopathies with acute renal injury and hyperproduction of immunoglobulins free light chains. Renal failure can be the onset and dominant clinical manifestation of multiple myeloma in 18–56 % of cases, of which 10 % require programmed hemodialysis. Antitumor therapy in presence

of renal failure is limited, and in some cases impossible, while the renal function recovery is associated with an increase in survival.

Organ damage in oncohematological patients can be a manifestation of paraneoplastic syndromes.

Tumor lysis syndrome is an urgent problem of oncohematological practice associated with the development of acute renal injury and high mortality.

The development of organ failure in oncohematological patients causes significant difficulties in antitumor therapy; a combination of organ dysfunction and the resulting change in anticancer therapy regimens worsen the prognosis. Modern methods of organ failure prevention and treatment can successfully solve complex clinical problems.

Key words: tumor lysis syndrome, organ failure, renal failure, immunoglobulin free light chains

For citation: Gromova E.G. Renal failure in patients with hematological malignancies (literature review). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(4):59–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-59-63.

Нарушение функции органов естественной детоксикации до настоящего времени остается существенной проблемой у онкогематологических больных. В процессе противоопухолевого лечения около 15 % пациентов со злокачественными заболеваниями системы крови нуждаются в интенсивной терапии [1].

Наиболее частыми причинами развития органной недостаточности в онкогематологической практике являются:

- специфическое опухолевое поражение органа;
- усугубление коморбидной патологии;
- присоединившаяся вирусная и бактериальная инфекция;
- паранеопластические реакции;
- синдром массивного лизиса опухоли;
- токсическое поражение органов противоопухолевыми, антибактериальными и противовирусными лекарственными средствами.

Эффективность многих противоопухолевых лекарственных средств коррелирует с их дозой, увеличение которой ассоциировано с усилением токсического действия на здоровые органы, в том числе на почки, в связи с преобладающим механизмом элиминации препаратов. Степень органного повреждения зависит от дозы препаратов, межлекарственных взаимодействий, длительности терапии, исходного функционального состояния печени и почек, в том числе их специфического (опухолевого) поражения.

Многообразие вариантов нефропатий, вызываемых противоопухолевыми препаратами и сопровождающихся острым почечным повреждением, хронической болезнью почек или выраженным изменением водно-электролитного баланса, представлено в таблице.

Процент полного восстановления функции почек и общая выживаемость у онкологических больных, перенесших острое почечное повреждение, ниже, чем в целом в популяции, а частота развития хронической болезни почек, нередко быстро прогрессирующей до терминальной стадии и требующей применения программного гемодиализа, достоверно выше.

Оптимизация диагностического алгоритма и поддерживающей интенсивной терапии острой почечной недостаточности является залогом успешного применения высокоэффективных современных

протоколов лекарственного противоопухолевого лечения.

Лимфоматозная инфильтрация почек может быть первичной, чаще — вторичной, является находкой почти в 50 % аутопсийного материала [2, 3], клинически может проявляться острой почечной недостаточностью [4], в том числе в онкопедиатрической практике [5].

Специфическому повреждению почек при множественной миеломе посвящено большое количество исследований.

Особую группу представляют больные, страдающие моноклональными гаммапатиями с острым почечным повреждением и гиперпродукцией свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов. Почечная недостаточность может быть дебютным и доминирующим клиническим проявлением множественной миеломы в 18–56 % случаев, из них в 10 % необходим программный гемодиализ [6]. Полноценная противоопухолевая терапия в условиях почечной недостаточности лимитирована, а в некоторых случаях невозможна, восстановление же функции почек ассоциировано с увеличением выживаемости [7]. Быстрая пролиферация моноклональных плазматических клеток при множественной миеломе часто приводит к увеличению концентраций СЛЦ в сыворотке крови в тысячи раз. Преципитация СЛЦ с белком Тамма–Хорсфалла в дистальных отделах почечных канальцев ведет к cast-нефропатии с последующим развитием интерстициального воспаления и обструктивной острой почечной недостаточности [8]. Малая молекулярная масса СЛЦ (23–46 кДа) позволяет им в физиологических условиях, в отличие от тяжелых цепей, проходить через гломерулярный фильтр с последующей реабсорбцией проксимальным канальцевым эпителием. Это обеспечивает поддержание их стабильной концентрации в сосудистом русле: для κ-цепей — 22 мг/л, для λ-цепей — 27 мг/л.

Органное повреждение у онкогематологических больных могут быть признаком паранеопластических синдромов — клинических и лабораторных проявлений злокачественных новообразований, не связанных с первичной локализацией опухоли или метастатическим ростом и в большинстве случаев обусловленных продукцией опухолью различных биологически активных

Варианты нефропатий, вызываемых противоопухолевыми препаратами и сопровождающиеся острым почечным повреждением, хронической болезнью почек или выраженным изменением водно-электролитного баланса [9]

Variants of nephropathies caused by anticancer drugs and accompanied by acute renal injury, chronic kidney disease, or a pronounced change in water and electrolyte balance [9]

Преимущественные зоны (локализация) поражения почки Preferred zones (localization) of kidney damage	Вариант нефропатии (заболевания или синдрома) Nephropathy variant (disease or syndrome)	Лекарственное средство Medicinal product
Гломерулопатии Glomerulopathies	Болезнь минимальных изменений Minimal change disease	Интерферон, бисфосфонаты (памидроновая кислота) Interferon, bisphosphonates (pamidronic acid)
	Очаговый (фокальный, очаговый и сегментарный) гломерулосклероз Focal (focal and segmental) glomerulosclerosis	Интерферон, бисфосфонаты (памидроновая кислота, золедроновая кислота) Interferon, bisphosphonates (pamidronic acid, zoledronic acid)
Тубулоинтерстициальные нефропатии Tubulointerstitial nephropathy	Острый тубулярный (канальцевый) некроз Acute tubular necrosis	Цисплатин, бисфосфонаты (золедроновая кислота), ифосфамид, иматиниб, пеметрексед Cisplatin, bisphosphonates (zoledronic acid), ifosfamide, imatinib, pemetrexed
	Тубулоинтерстициальный нефрит (лекарственный, острый) Tubulointerstitial nephritis (drug-induced, acute)	Сорафениб, сунитиниб Sorafenib, sunitinib
	Тубулоинтерстициальный нефрит (лекарственный, хронический) Tubulointerstitial nephritis (drug-induced, chronic)	Метотрексат Methotrexate
Тубулопатии Tubulopathy	Фанкони-подобный синдром (в отличие от классического наследственного синдрома Фанкони редко сопровождается почечным канальцевым ацидозом проксимального типа) Fanconi-like syndrome (unlike the classic hereditary Fanconi syndrome, it is rarely accompanied by proximal type renal tubular acidosis)	Цисплатин, ифосфамид, 5-азациитидин, иматиниб, пеметрексед Cisplatin, ifosfamide, 5-azacytidine, imatinib, pemetrexed
	Сольтеряющая почка с развитием тяжелой гипонатриемии Salt-losing kidney with severe hyponatremia	Цисплатин, 5-азациитидин Cisplatin, 5-azacytidine
	Нефрогенный несахарный диабет Nephrogenic diabetes insipidus	Ифосфамид, пеметрексед Ifosfamide, pemetrexed
	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона Syndrome of antidiuretic hormone inadequate secretion	Циклофосфамид, винкристин Cyclophosphamide, vincristine
	Нарушение реабсорбции магния с развитием выраженной гипомagneмией Impaired magnesium reabsorption with severe hypomagnemia	Цисплатин, цетуксимаб, панитумумаб Cisplatin, cetuximab, panitumumab
Поражение мелких кровеносных сосудов почек Kidneys small blood vessels damage	Синдром капиллярной утечки Capillary leak syndrome	Интерлейкин 2 Interleukin 2
	Тромботическая микроангиопатия (почек) Thrombotic microangiopathy (kidney)	Бевацизумаб, ингибиторы тирозинкиназы, гемцитабин, цисплатин, митомицин С, интерферон Bevacizumab, tyrosine kinase inhibitors, gemcitabine, cisplatin, mitomycin C, interferon

веществ. Нередко паранеопластический синдром — первая и единственная манифестация опухолевого процесса. Выраженные органые и системные проявления могут искажать клинический статус и причинно-

следственные взаимоотношения и быть причиной отказа от адекватных вариантов противоопухолевой терапии; успешное лечение злокачественной опухоли чаще всего приводит к их регрессии. Наиболее частым

морфологическим вариантом паранеопластического поражения является мембранозный гломерулонефрит, обусловленный аутоиммунными механизмами с образованием иммунных комплексов, с последующим развитием амилоидоза [10].

Актуальной проблемой онкогематологической практики, ассоциированной с развитием острого почечного повреждения и высокой (от 17 до 70 %) летальностью [11], является синдром лизиса опухоли [12–14]. Это сложный патологический процесс, развивающийся в результате спонтанного либо индуцированного противоопухолевым лечением разрушения большого числа быстропролиферирующих опухолевых клеток с выходом внутриклеточного содержимого в системный кровоток и проявляющийся гиперурикемией, гиперкалиемией, гиперфосфатемией, гипокальциемией и лактатацидозом в различных сочетаниях. Нарушения электролитного гомеостаза и бурно развивающаяся острая почечная недостаточность нередко приводят к смерти больных после, казалось бы, успешно проведенного противоопухолевого лечения [15, 16]. Развитие синдрома лизиса опухоли

могут вызывать различные виды противоопухолевого лечения онкогематологических больных: химиотерапия (в том числе монотерапия кортикостероидами) [17, 18], лучевая терапия [19], применение моноклональных антител [20], интерферона [21], проведение высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток периферической крови [22]. Синдром лизиса опухоли наиболее часто развивается при лечении больных лимфомой Беркитта [23] и других лимфом высокой степени злокачественности [24], острым лимфобластным лейкозом, особенно с гиперлейкоцитозом [25], реже — при лечении больных хроническим лейкозом [26]. Зависимости развития синдрома лизиса опухоли от пола, расы и возраста пациентов не выявлено [27].

Развитие органной недостаточности у онкогематологических больных вызывает существенные затруднения в проведении противоопухолевой терапии, сочетание органной дисфункции и вынужденное изменение схем противоопухолевой терапии ухудшают прогноз. Современные методы профилактики и лечения органной недостаточности позволяют успешно решать сложные клинические задачи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schellongowski P., Sperr W.R., Wohlfarth P., et al. Critically ill patients with cancer: chances and limitations of intensive care medicine — a narrative review. *ESMO Open* 2016;1(5):e000018. DOI: 10.1136/esmoopen-2015-000018.
- Monfared A., Orangpoor R.O., Fakheri T.F., Falahatkar S. Acute renal failure and bilateral kidney infiltration as the first presentation of non-Hodgkin lymphoma. *Iran J Kidney Dis* 2009;3(1):50–3.
- Ткаченко Н.Я., Варясин В.В., Жукова М.Е. и др. Поражение почек при диссеминированной неходжкинской лимфоме (лимфосаркоме) — случай почечной недостаточности вследствие билатеральной лимфоматозной инфильтрации. *Нефрология и диализ* 2001;3(4):457–61. [Tkachenko N.Ya., Varyasin V.V., Zhukova M.E. et al. Renal involvement in disseminated non-Hodgkin's lymphoma (lymphosarcoma) — a case of renal failure due to bilateral lymphomatous infiltration. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis* 2001;3(4):61–72. (In Russ.)].
- Прокопенко Е.И., Щербакова Е.О., Кошелев Р.В. и др. Острая почечная недостаточность как первое проявление первичной лимфомы почек. *Терапевтический архив* 2008;6:73–6. [Prokopenko E.I., Shcherbakova E.O., Koshelev R.V. et al. Acute renal failure as the first manifestation of primary renal lymphoma. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2008;6:73–6. (In Russ.)].
- Маякова С.А., Махонова Л.А., Тупицын Н.Н. и др. Клинико-иммуноморфологическая характеристика лимфоидных опухолей у детей. *Вестник Российской Академии медицинских наук = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences* 2002;1:14–8. [Mayakova S.A., Makhonova L.A., Tupitsin N.N. et al. Clinical and immunomorphological characteristics of lymphoid tumors in children. *Vestnik Rossiyskoy Akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences* 2002;1:14–8. (In Russ.)].
- Knudsen L.M., Hjorth M., Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: Reversibility and impact on prognosis. *Eur J Haematol* 2000;65(3):175–81. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2000.90221.x.
- Sakhuja V., Jha V., Varma S. et al. Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study. *Renal Fail* 2000;22(4):465–77. DOI: 10.1081/jdi-100100888.
- Iggo N., Winearls C.G., Davies D.R. The development of cast nephropathy in multiple myeloma. *QJM* 1997;90(11):653–6. DOI: 10.1093/qjmed/90.11.653.
- Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А. Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO* 2020;10(3s2):133–45. [Gromova E.G., Biryukova L.S., Dzhumabaeva B.T., Kurmukov I.A. Practical guidelines for anticancer drugs nephrotoxicity correction. *Practical recommendations of RUSSCO. Zlokachestvennye opukholi = Malignant tumors* 2020;10(3s2):133–45. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-46.
- Громова Е.Г. Целесообразность экстракорпоральной гемокоррекции у онкологических больных с паранеопластическими синдромами. *Вестник интенсивной терапии* 2016;(1):17–20. [Gromova E.G. Feasibility of extracorporeal hemocorrection in cancer patients with paraneoplastic syndromes. *Vestnik intensivnoy terapii = Annals of Critical Care* 2016;(1):17–20. (In Russ.)].
- Hsu H.H., Chan Y.L., Huanq C.C. Acute spontaneous tumor lysis presenting with hyperuricemic acute renal failure: clinical features and therapeutic approach. *J Nephrol* 2004;17(1):50–6.
- Jones G.L., Will A., Jackson G.H. et al. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2015;169(5):661–71. DOI: 10.1111/bjh.13403.
- Громова Е.Г., Кузнецова Л.С. Синдром лизиса опухоли: патогенез, клиника, профилактика, лечение. *Онкогематология* 2007;(3):61–4. [Gromova E.G., Kuznetsova L.S. Tumor lysis syndrome: pathogenesis, clinical presentation, prevention, treatment. *Oncohematology* 2007;(3):61–4. (In Russ.)].
- Basile C., Montanaro A. Iperuricemia eccezionale severa in insufficienza renale acuta da sindrome da lisi tumorale

- spontanea. *G Ital Nephrol* 2003;20(5):525–8. [An exceptionaly severe hyperuricemia in acute renal failure caused by spontaneous tumor lysis syndrome (TLS). *G Ital Nephrol* 2003;20(5):525–8. (In Ital.)].
15. Yeung S.C., Lazo-Diaz G., Gagel R.F. Metabolic and endocrine emergencies. In: *Oncologic emergencies*. Eds.: S.C. Yeung, C.P. Escalante. Hamilton: BC Decker, 2002.
 16. Flombaum C.D. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000;27(3):322–34.
 17. Vaisban E., Zaina A., Braester A. et al. Acute tumor lysis syndrome induced by high-dose corticosteroids in a patient with chronic lymphatic leukemia. *Ann Hematol* 2001;80(5):314–5. DOI: 10.1007/s002770000276.
 18. Duzova A., Cetin M., Gumruk F., Yetgin S. Acute tumour lysis syndrome following a single-dose corticosteroid in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Hematol* 2001;66(6):404–7. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2001.066006404.x.
 19. Schiffer N., Cohen A., Lewinski U.H. Severe tumor lysis syndrome following splenic irradiation. *Am J Hematol* 1999;60(1):75–6. DOI: 10.1002/(sici)1096-8652(199901)60:1<75::aid-ajh14>3.0.co;2-2.
 20. Cersosimo R.J. Monoclonal antibodies in the treatment of cancer. Part 2. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60(16):1631–41.
 21. Castro M.P., van Auken J., Spencer-Cisek P. et al. Acute tumor lysis syndrome associated with concurrent biochemotherapy of metastatic melanoma: a case report and review of the literature. *Cancer* 1999;85(5):1055–9.
 22. Deliliers G.L., Annaloro C. Hyperuricemia and bone marrow transplantation. *Contrib Nephrol* 2005;147:105–14. DOI: 10.1159/000082548.
 23. Gerecitano J., Straus D.J. Treatment of Burkitt lymphoma in adults. *Expert Rev Contrib Ther* 2006;6(3):373–81. DOI: 10.1586/14737140.6.3.373.
 24. Abou Mourad Y., Taher A., Shamseddine A. Acute tumor lysis syndrome in large B-cell non-Hodgkin lymphoma induced by steroids and anti-CD 20. *Hematol J* 2003;4(3):222–4. DOI: 10.1038/sj.thj.6200244.
 25. Bubala H., Sonts-Jakimczyk D., Szczenanska M. Tumor lysis syndrome in the course of acute lymphoblastic leukemia as the consequence of prednisone monotherapy. *Pol Merkuriz Lek* 2003;15(86):182–4. (In Pol.)
 26. Hummel M., Buchheidt D., Reiter S. et al. Recurrent chemotherapy-induced tumor lysis syndrome (TLS) with renal failure in a patient with chronic lymphocytic leukemia – successful treatment and prevention of TLS with low-dose rasburicase. *Eur J Haematol* 2005;75(6):518–21. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2005.00550.x.
 27. Locatelli F., Rossi F. Incidence and pathogenesis of tumor lysis syndrome. *Contrib Nephrol* 2005;147:61–8. DOI: 10.1159/000082543.

ORCID автора / ORCID of author

Е.Г. Громова / E.G. Gromova: <https://orcid.org/0000-0002-4633-8301>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Ожирение у детей с острым лимфобластным лейкозом в ремиссии: анализ причин, скрытый нутритивный дефицит и опыт его коррекции с помощью энтерального питания

А.Ю. Вашура, Е.В. Жуковская, С.С. Лукина, А.Е. Гаврилова

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

Контакты: Андрей Юрьевич Вашура avashura@gmail.com

Введение. Дети с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) имеют риск развития как ожирения, так и нутритивной недостаточности (в том числе маскируемой нормальной или повышенной массой тела).

Цель исследования – изучение распространенности ожирения и скрытой нутритивной недостаточности и их возможных причин у детей с ОЛЛ в ремиссии, а также описание клинического эффекта применения энтерального питания у данной категории больных.

Материалы и методы. В рамках ретроспективного исследования проанализированы данные 62 детей с ОЛЛ с выявленным в ходе стандартного обследования избытком жировой массы тела по результатам биоимпедансного анализа состава тела. Проанализированы наличие эндокринной патологии, динамика массы тела за последние полгода до момента поступления, приверженность физической активности в повседневной жизни; алиментарные характеристики (по режиму и составу повседневного питания) были собраны в ходе первичной консультации диетолога.

Результаты. Только у 54,8 % пациентов с фактическим избытком жира индекс массы тела выявил ожирение (Z-score (Z-скор) выше +2,00), у 29 % индекс массы тела был в пределах нормы (Z-скор от –1,00 до +1,00). Это явилось результатом тканевого дисбаланса – снижения безжировой массы тела. У части пациентов диагностированы инсулинорезистентность, гиперинсулинемия. Полностью пассивный образ жизни имеют 83,7 % пациентов. Почти не едят фрукты и ягоды 49,0 % пациентов, овощи – 79,6 %, рыбу и морепродукты – 91,8 %. Частый прием сладких блюд – у 22,4 %, колбасных изделий – у 49,0 %, хлебобулочных продуктов – у 42,9 %, блюд из ресторанов фаст-фуда – у 42,9 % пациентов. Более 5 приемов пищи в день имеют 55,1 %, менее 3 – 18,4 % пациентов. В целях коррекции скрытой нутритивной недостаточности 22 пациента получили лечебные питательные смеси. У них отмечалось достоверное увеличение безжировой массы тела и уменьшение жировой, чего не было у тех, кто смеси не получал.

Заключение. У детей с ОЛЛ после лечения факторы медикаментозного воздействия, физический и алиментарный факторы играют большую роль в формировании не только ожирения, но и скрытой нутритивной недостаточности. Назначение лечебных питательных смесей доказало свою эффективность. Целесообразен комплексный и мультидисциплинарный подход в решении проблемы профилактики и лечения ожирения.

Ключевые слова: дети, онкология, острый лимфобластный лейкоз, ожирение, энтеральное питание

Для цитирования: Вашура А.Ю., Жуковская Е.В., Лукина С.С., Гаврилова А.Е. Ожирение у детей с острым лимфобластным лейкозом в ремиссии: анализ причин, скрытый нутритивный дефицит и опыт его коррекции с помощью энтерального питания. Онкогематология 2021;16(4):64–72. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-64-72.

Obesity in children with acute lymphoblastic leukemia in remission: the evaluation of causes, hidden nutritional deficiency and the experience of its correction by using artificial enteral nutrition

A. Yu. Vashura, E. V. Zhukovskaya, S. S. Lukina, A. E. Gavrilova

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

Contacts: Andrey Yur'evich Vashura avashura@gmail.com

Background. Antineoplastic treatment can have late toxic manifestations that can often appear after end of treatment. Children after treatment for acute lymphoblastic leukemia (ALL) have a risk of developing both obesity and undernutrition, which may be concealed by increased fat mass.

Objective: to explore the incidence of obesity and hidden undernutrition in children with ALL and to describe the effect of enteral feeding using in these children.

Materials and methods. In a retrospective study the data of 62 children with obesity that was revealed by standard examination was analyzed. The criterion of obesity was increased value of fat mass received by bioimpedance analysis. For this evaluation Russian bioimpedance analysis standards were used. Additionally, the included data were following: presence of endocrine pathology, weight change during latter 6 months before admission, physical activity and alimentary characteristics (usual regimen and structure of daily feed).

Results. Only 54.8 % of patients with an actual excess of fat body mass index detected obesity (Z-score higher than +2.00) and another 29 % body mass index was within the normal range (Z-score from –1.00 to +1.00). This was the result of a tissue imbalance: reduce fat-free mass. Some patients were diagnosed with insulin resistance and hyperinsulinemia. 83.7 % have a completely passive lifestyle. 49.0 % almost do not eat fruits and berries, 79.6 % – vegetables and 91.8 % – fish and seafood. Frequent intake of sweet dishes – 22.4 %, sausage products – 49.0 %, bakery products – 42.9 %, dishes from fast food restaurants – 42.9 %. 55.1 % of patients had more than 5 meals a day, while 18.4 % – less than 3. In order to correct hidden nutritional deficiencies, 22 patients received artificial nutritional formulas. They had a significant increase in fat-free mass and a decrease in fat, in comparison with those who did not receive enteral feeding.

Conclusion. Treatment-associated factors, physical activity and alimentary causes play an important role in formation of not only obesity, but also hidden nutritional insufficiency in children with ALL after treatment. Enteral feeding using artificial polymeric formulas showed its effectiveness. An integrated and multidisciplinary approach to solving the problem is appropriate of prevention and treatment of obesity.

Key words: children, oncology, acute lymphoblastic leukemia, obesity, enteral nutrition

For citation: Vashura A.Yu., Zhukovskaya E.V., Lukina S.S., Gavrilova A.E. Obesity in children with acute lymphoblastic leukemia in remission: the evaluation of causes, hidden nutritional deficiency and the experience of its correction by using artificial enteral nutrition. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(4):64–72. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-64-72.

Введение

В результате совершенствования протоколов противоопухолевого лечения в настоящее время показатель излечения от острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей превышает 80 % и продолжает увеличиваться. С другой стороны, увеличивается число детей, подвергающихся риску долгосрочных неблагоприятных последствий для здоровья, связанных с получаемой ранее противоопухолевой терапией [1]. Среди нарушений нутритивного статуса как отдаленных последствий лечения примером могут служить нередко выявляемые нарушения метаболизма и склонность к избыточному росту жировой ткани и ожирению во время ремиссии [2]. По сравнению с условно здоровой когортой дети с достигнутой ремиссией ОЛЛ имеют повышенный риск развития ожирения [3], которое у них является распространенной проблемой, имеющей не только алиментарную, но и метаболическую этиологию [4]. Особенности нутритивного статуса в значительной степени определяются характером лечения данной нозологической группы, в частности применением глюкокортикостероидов, аспаргиназы и других противоопухолевых препаратов.

Известно, что значимое большинство детей с ОЛЛ в процессе активного лечения имеют выраженное увеличение массы тела: многие авторы отмечали увеличение индекса массы тела (ИМТ) к началу поддерживающей терапии [5] и к ее окончанию [6]. Большинство авторов подобных исследований пишут, что увеличенная в начале терапии масса тела не возвращается к нормальным значениям после того, как полностью завершается курс лечения [7]. В то же

время наличие ожирения, особенно прогрессирующего на фоне противоопухолевой терапии, — также весьма неблагоприятный прогностический фактор для пациентов с ОЛЛ, наряду с нутритивной недостаточностью [8, 9]. После окончания поддерживающей терапии данные нутритивные нарушения склонны сохраняться [10] и у значимой части детей после излечения от ОЛЛ выявляются как избыток жира, эндокринно-метаболические нарушения, так и связанные с ними вторичные проблемы — сердечно-сосудистые заболевания, заболевания печени и почек [11]. Помимо гормонального генеза у детей в ремиссии выявляемые нарушения тесно связаны с изменением образа жизни, повседневной активности и пищевого поведения [12, 13]. Ясно, что все это отрицательно сказывается на качестве жизни и снижает реабилитационный потенциал таких пациентов [14].

До настоящего времени ИМТ повсеместно используется как определяющий показатель состояния питания [15]. Однако неоспорим тот факт, что нутритивная недостаточность (в отношении содержания безжировой массы тела, особенно ее компоненты — мышечной массы) может маскироваться под нормальной массой тела за счет отеков и увеличения жировой массы (ЖМ) [15, 16]. Кроме этого, нарушенный метаболизм микро- и макронутриентов из-за недостаточного поступления, увеличенной утилизации или других факторов может происходить и при нормальной или повышенной массе тела пациента [17]. Поэтому масса тела и ее производные, такие как ИМТ, не могут быть четкими показателями нутритивного статуса у пациента в онкологии. Кроме этого, наличие у ребенка избытка ЖМ не препятствует

одновременному дефициту тощей массы (ТМ), особенно ее мышечного компартмента. Дети с ОЛЛ после окончания лечения имеют риск развития как ожирения, так и нутритивной недостаточности (в том числе маскируемой нормальной или повышенной массой тела).

Цель исследования — изучение распространенности ожирения и скрытой нутритивной недостаточности и их возможных причин у детей с ОЛЛ в ремиссии, а также описание клинического эффекта применения энтерального питания у данной категории больных.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективное исследование. Набор пациентов осуществлен в лечебно-реабилитационном научном центре «Русское поле» (ЛРНЦ РП) НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева. Были включены данные пациентов, проходивших реабилитацию с мая 2018 г. по декабрь 2019 г. включительно. Краткий дизайн исследования представлен на рис. 1.

Проанализированы данные детей с ОЛЛ с выявленным в ходе стандартного обследования избытком ЖМ. С учетом описанного избыток ЖМ/ожирение устанавливались у пациента не по данным ИМТ, а по результатам биоимпедансного анализа (БИА) состава тела. Критерии включения пациентов в исследование были следующие:

- дети, прошедшие курс реабилитации в ЛРНЦ РП длительностью 27–32 дня;
- диагноз ОЛЛ;

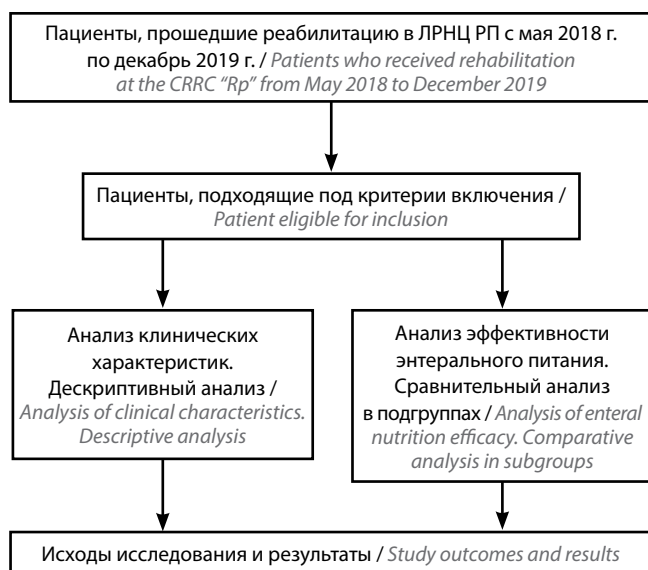


Рис. 1. Краткая схема исследования (отбора исследовательской выборки). ЛРНЦ РП — лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле» НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева

Fig. 1. Study design (selection of a research sample). CRRC "Rp" — Clinical Rehabilitation Research Center "Russkoye pole" of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

- завершенная противоопухолевая терапия (в том числе поддерживающая терапия) к моменту поступления;
- возраст на момент поступления 5 лет и старше;
- проведенный БИА по меньшей мере 2 раза за время пребывания: в первые 5 дней от поступления и в последние 5 дней перед выпиской;
- ЖМ выше нормы по данным БИА на момент поступления;
- консультация эндокринолога в период текущей госпитализации либо в течение последних 6 мес перед поступлением.

Определение величины ЖМ и ТМ осуществляли с помощью прибора ABC-02 (Медасс, Москва). Обследование проводили по стандартной схеме при частоте зондирующего тока 50 кГц в положении пациента лежа на спине с наложением адгезивных одноразовых измерительных электродов в области правых лучезапястного и голеностопного суставов. В анализ была включена также величина ИМТ. Для корректного сравнения показателей у пациентов разного пола и возраста использовали нормативные значения референтной общероссийской выборки по результатам исследования, проведенного в российских Центрах здоровья в 2010–2012 гг. [18].

Вышеописанные данные анализировали ретроспективно; они были получены в результате рутинного обследования в ходе госпитализации. Кроме этого, отбирали из базы данных и анализировали информацию о наличии/отсутствии энтеральной нутритивной поддержки, ее состав и объем. Данные консультации диетолога и эндокринолога собирали по анализу истории болезни. Эндокринные нарушения у ребенка регистрировали по результатам заключения эндокринолога в истории болезни. Динамику массы тела анализировали также по записям в истории болезни и по данным опроса родителей. Данные по обычной физической активности в повседневной жизни и алиментарные характеристики (по режиму и составу повседневного питания) были получены в ходе консультации диетолога путем опроса.

Для статистического анализа применяли программный пакет Statistica 8.0 (Dell Software Company, США). Использовали критерий Вилкоксона для непараметрического сравнения распределений по величине ЖМ/ТМ у одних и тех же пациентов в разные временные периоды (при поступлении и выписке). Также с помощью программного пакета были построены графики.

Данные заполняли и представляли в табличном формате Excel, использовали назначенные критерияльные качественные признаки и количественные значения исследуемых показателей.

Результаты

Численность полученной выборки пациентов после отбора по критериям включения составила

Таблица 1. Распределение пациентов по величине ИМТ

Table 1. Distribution of patients by BMI

З-скор ИМТ Z-score BMI	n (%)
От –1,00 до +1,00 From –1.00 to +1.00	18 (29,0)
От +1,00 до +2,00 From +1.00 to +2.00	10 (16,1)
От +2,00 до +3,00 From +2.00 to +3.00	34 (54,8)
Выше +3,00 Higher than +3.00	0

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; Z-скор (Z-score) — величина, определяемая по номограммам Всемирной организации здравоохранения.

Note. BMI — body mass index; Z-score is a value determined from the nomograms of the World Health Organization.

62 ребенка (40 (65 %) мальчиков и 22 (35 %) девочки). Медиана возраста на момент поступления — 10,7 (5–17,2) года. Медиана времени от окончания лечения — 2,4 года (1 мес — 8,5 года).

Поскольку основным определяющим показателем нутритивного статуса (в том числе ожирения) классически остается ИМТ, интересным представлялось оценить его значения у полученной выборки детей. Как видно из табл. 1, 18 (29,0 %) детей имели значения ИМТ в пределах нормы (Z-score (Z-скор) по номограммам Всемирной организации здравоохранения от –1,00 до +1,00), но фактически у них выявлялся избыток ЖМ по БИА. Значения ИМТ, отражающие стандартно избыточную массу тела, отмечались у 10 (16,1 %) детей. Лишь у 34 (54,8 %) детей ИМТ выявлял ожирение (Z-скор от +2,00 до +3,00). Ни у одного пациента значения ИМТ не превышали Z-скор +3,00 (в выборке максимальный Z-скор составил +2,81).

У 1 ребенка величина ТМ была ниже нормы, т.е. имелась скрытая белково-энергетическая недостаточность. На момент поступления в ЛРНЦ РП 11 пациентов с ожирением имели величину ТМ в пределах нижних значений нормы, т.е. у них также отмечался тканевый дисбаланс в виде избытка ЖМ и относительного снижения ТМ.

Далее были проанализированы возможные (по результатам анализа имеющихся данных) причины ожирения. Все результаты представлены в сводной табл. 2. Число детей с увеличением массы тела более 5 % за последние 6 мес до поступления в ЛРНЦ РП составило 17 (27,4 %). У 12 (19,4 %) детей масса тела снизилась, более половины детей не имели значимых изменений массы тела за это время. По результатам заключений эндокринолога 15 детей имели эндокринные проблемы. Среди них чаще выявлялась инсулинорезистентность — у 11 (17,7 %) обследованных, у 8 % из них — гиперинсулинизм. Кроме этого, выявлялись гипотиреоз (4,8 %), гипокортицизм (3,2 %), дефицит соматотропного

Таблица 2. Сводные результаты опроса пациентов и заключений эндокринолога

Table 2. Summary results of patient survey and endocrinologist conclusions

Характеристика Characteristic	n (%)
Число детей с прибавкой массы тела ¹ Number of children with weight gain ¹	17 (27,4)
Число детей со снижением массы тела ¹ Number of children with weight loss ¹	12 (19,4)
Эндокринологические нарушения ² : Endocrinological disorders ² :	15 (24,2)
гипотиреоз hypothyroidism	3 (4,8)
гиперинсулинизм hyperinsulinemia	5 (8,0)
инсулинорезистентность insulin resistance	11 (17,7)
гипокортицизм hypocorticism	2 (3,2)
дефицит соматотропного гормона growth hormone deficiency	1 (1,6)
Физическая активность (n = 49) ³ : Physical activity (n = 49) ³ :	
ребенок активен/регулярные физические нагрузки the child is active/regular physical activity	2 (4,1)
нерегулярная активность irregular activity	6 (12,2)
ребенок пассивен, передвигается только по дому the child is passive, moves only around the house	24 (49,0)
«сидячий» или «лежачий» образ жизни “Sedentary” or “lying” lifestyle	17 (34,7)
Алиментарные особенности (n = 49) ³ : Alimentary features (n = 49) ³ :	
ягоды/фрукты редки в рационе или отсутствуют berries/fruits are rare or absent in the diet	24 (49,0)
овощи редки в рационе или отсутствуют vegetables are rare or absent in the diet	39 (79,6)
рыба и/или морепродукты редки в рационе или отсутствуют fish and/or seafood are rare or absent in the diet	45 (91,8)
сладости 2 раза в день и чаще sweet dishes 2 times a day or more	11 (22,4)
хлебобулочные изделия 2 раза в день и чаще bakery products 2 times a day or more	21 (42,9)
колбасные изделия 2 раза в день и чаще sausage products 2 times a day or more	24 (49,0)
пища из ресторанов фаст-фуда 2 раза в неделю и чаще dishes from fast food restaurants 2 times a week or more	21 (42,9)
придерживались/придерживаются жесткой ограничительной диеты a strict restrictive diet	31 (63,3)
частота приемов пищи менее 3 раз в день meals frequency less than 3 times a day	9 (18,4)
частота приемов пищи более 5 раз в день meals frequency more than 5 times a day	27 (55,1)
частое/нерегулируемое питье сахаросодержащих напитков frequent/unregulated drinking of sugary drinks	35 (71,4)

¹Изменение массы тела на 5 % и более за последние 6 мес.

²По данным консультации эндокринолога.

³По данным опроса диетолога.

¹Change in body weight by 5 % or more over the past 6 months.

²According to the endocrinologist's consultation.

³Based on a nutritionist survey.

гормона (1,6 %). Таким образом, помимо ожирения у части пациентов диагностированы иные факторы, являющиеся компонентами метаболического синдрома.

Данные о режиме питания, составе рациона и повседневной физической активности имелись у 49 детей, поскольку не все включенные в исследование пациенты были консультированы диетологом.

Результаты опроса по двигательной активности носят субъективный характер, не релевантны стандартным шкалам по оценке физической активности пациента, поскольку на момент консультации пациента диетологом в этом не было специфической необходимости. Тем не менее они косвенно дают возможность определить важный физический фактор в развитии ожирения у ребенка. Из табл. 2 видно, что подавляющее большинство детей в исследуемой выборке имеют полностью пассивный образ жизни (41 (83,7 %) ребенок). При этом 34,7 % имеют «сидячий» или «лежачий» образ жизни (практически не встают с дивана/кровати/кресла, почти все время проводят за планшетом или компьютером). Лишь 8 (16,3 %) детей активны, 2 из них имеют регулярные распределенные физические нагрузки (бассейн, велосипед, спортивный зал). Другими словами, фактор низкой физической активности здесь выявляет существенную роль в развитии или усугублении ожирения у ребенка.

Интересными представляются алиментарные данные опроса пациентов и их родителей. Из табл. 2 видно, что почти половина детей (49,0 %) почти не едят фрукты и ягоды, 79,6 % — овощи и 91,8 % — рыбу и морепродукты. Частый прием сладких блюд характерен лишь для 22,4 % респондентов, а частое употребление колбасных изделий, хлебобулочных продуктов и блюд из ресторанов фаст-фуда — для 49,0; 42,9 и 42,9 % детей соответственно. Тем не менее детей, часто употребляющих сладкие, колбасные изделия, не более половины среди имеющих ожирение. С другой стороны, примечательным является то, что подавляющее число детей (71,4 %) часто пьют (фактически бесконтрольно) сахаросодержащие напитки (компоты, морсы, соки промышленного производства, газированную воду). Более 5 раз в день питаются 55,1 % детей, менее 3 раз в день — 18,4 %. На наш взгляд, все это также явилось причиной не только (и не столько) ожирения, но и особенно дефицита ТМ у детей.

Интересным представляется тот факт, что 63,3 % родителей старались или стараются «держат» ребенка в рамках жесткой ограничительной диеты (есть реже и меньше).

Эффект энтерального питания методом сипинга на показатели нутритивного статуса. Во время прохождения курса реабилитационных мероприятий в ЛРНЦ РП часть детей нашей выборки ($n = 22$) получили энтеральное питание методом сипинга — лечебные питательные смеси (ЛПС) (группа ЭП+):

- с дефицитом ТМ ($n = 1$);

- имеющие существенные проблемы с аппетитом, не позволяющие скорректировать рацион (частые перекусы, отказ от мяса, молока, фруктов, овощей) ($n = 22$).

Пациенты группы ЭП+ получали полимерную изокалорическую ($n = 18$) и полимерную гиперкалорическую ($n = 4$) смесь. ЛПС назначалась вместо перекусов (заменяла полностью или большей частью хлебобулочные изделия, перекусы сладким), заменяла (при отказе ребенка от еды) либо дополняла (в качестве десерта, если ребенок съедал мало) основной прием пищи. Объем смеси покрывал $1/4$ – $1/5$ энергетической потребности основного обмена, рассчитанной по уравнению Шофилда (Schofield) с 2 переменными (массой и ростом). Длительность энтерального питания зависела от даты первичной консультации диетолога и варьировала в группе от 17 до 28 дней (медиана 22 дня).

Не получали энтерального питания 40 детей (группа ЭП–):

- проконсультированные диетологом и те, кому проведена коррекция рациона (ее было возможно провести, в отличие от предыдущей группы) ($n = 17$);
- не консультированные диетологом за время пребывания в ЛРНЦ РП либо консультированные однократно в последнюю неделю пребывания ($n = 23$).

Поскольку всем детям проводилось исследование тканевого состава тела при поступлении (на 2–6-й дни, медиана 4-й день) и перед выпиской (на 23–28-й дни, медиана 25-й день), интересным представилось сравнить динамику показателей ТМ и ЖМ в обеих группах (ЭП+ и ЭП–). Проанализирована динамика массы тела детей в группах. Для этого была посчитана разница массы тела при поступлении и перед выпиской в процентах (табл. 3). В целом динамика массы тела в группах ЭП+ и ЭП– была одинакова: медиана составила $-0,3$ и $-0,1$ % соответственно. У детей группы ЭП+ разброс значений по динамике массы тела был больше, чем у детей группы ЭП–.

Таблица 3. Изменение массы тела (отношение массы тела при выписке к массе тела при поступлении) у детей, получивших (ЭП+) и не получивших (ЭП–) энтеральное питание, %

Table 3. Change in body weight (ratio of body weight at discharge to body weight at admission) in children who received (EN+) and did not receive (EN–) enteral nutrition, %

Группа Group	Медиана Median	Минимальное значение Minimum value	Максимальное значение Maximum value
ЭП+ EN+	–0,3	–5,2	+4,3
ЭП– EN–	–0,1	–4,8	+3,6

Изменения же тканевого состава тела отражают несколько другую картину. Так, дети группы ЭП– за период

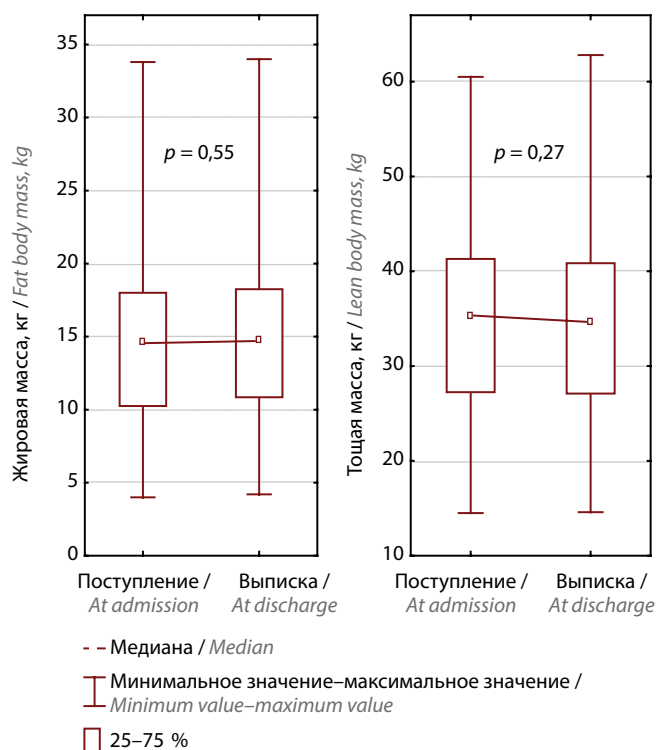


Рис. 2. Динамика жировой и тощей массы тела у детей, не получавших энтерального питания

Fig. 2. Dynamics of fat and lean body mass in children who did not receive enteral nutrition

наблюдения не имели достоверной динамики ЖМ и ТМ (рис. 2). Другими словами, описанная выше динамика массы тела в виде ее снижения условно равномерно распределилась на оба тканевых компартмента.

В группе ЭП+ отмечались достоверные изменения состава тела (рис. 3). Так, распределение показателей ЖМ в выборке имело достоверно меньшие значения при выписке по сравнению с таковым при поступлении. Другими словами, у этих детей имеется снижение ЖМ, что само по себе отражает положительную динамику. Более того, получена достоверная разница показателей ТМ детей на момент поступления и перед выпиской. На рис. 3 видно увеличение значений ТМ, т. е. имеется положительная динамика нутритивного статуса и по этому показателю состава тела. Предположительно, общая прибавка массы тела пациентов в группе ЭП+ обусловлена увеличением преимущественно безжирового компонента, что является одной из целей искусственного нутритивного вмешательства при выявляемом алиментарном дефиците.

Обсуждение

Проведенное исследование подтверждает неточность оценки нутритивного статуса у детей с ожирением или избытком массы тела с помощью только антропометрических показателей, в частности ИМТ. Причиной этому является тканевый дисбаланс. Поэтому обычная ограничительная диета здесь не вполне адекватна. Для данной когорты пациентов замещение

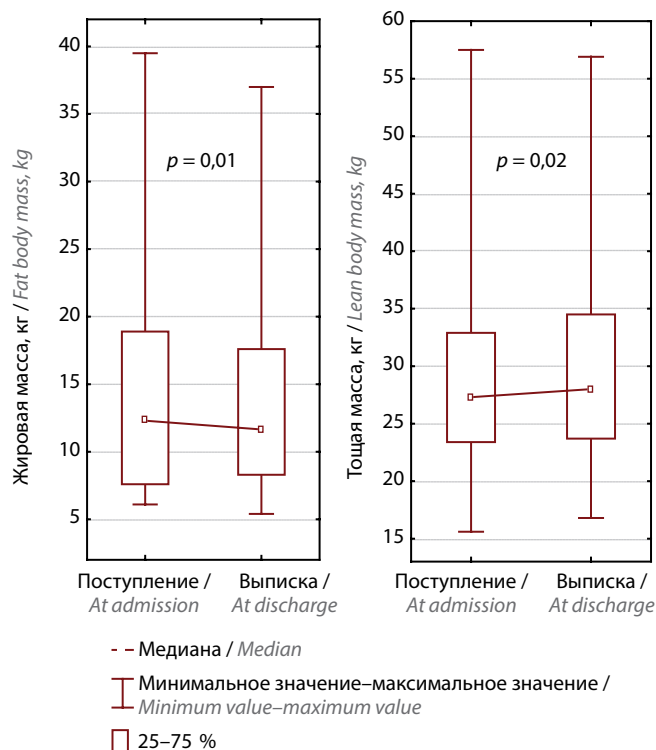


Рис. 3. Динамика жировой и тощей массы тела у детей, получавших энтеральное питание

Fig. 3. Dynamics of fat and lean body mass in children receiving enteral nutrition

обычных перекусов энтеральным питанием ЛПС стало эффективным в виде достоверного увеличения ТМ и снижения ЖМ, чего не было отмечено у детей, не получивших ЛПС. В исследуемой выборке основными причинами тканевого дисбаланса явились прежде всего алиментарный (неадекватный подход в питании) и физический (отсутствие адекватной физической активности) факторы.

Развитие ожирения у пациентов, излеченных в детстве от ОЛЛ и опухолей другой локализации, считается полиэтиологическим патологическим состоянием, способствующим формированию комплекса факторов, способных ухудшать качество жизни. Поэтому очень важно, что на этапе реабилитации появляется возможность диагностики структуры состава тела пациентов и подбора эффективной диетологической программы по результатам такой диагностики [19].

Так, критерием наличия ожирения в нашем исследовании стала не масса тела или ИМТ, а величина ЖМ, полученная с помощью БИА. Несмотря на то что данные значения являются расчетными и менее точными по сравнению с некоторыми инструментальными методами оценки ЖМ (например, DXA), они позволяют точнее выявить детей с наличием избытка ЖМ в общей популяции. ИМТ как показатель, зависящий от целой массы тела, без деления на компартменты (ЖМ и ТМ), является хотя и повсеместно используемым, но не точным [15, 20]. В нашем исследовании 29 % детей с избытком ЖМ имели нормальные значения ИМТ,

у 16 % детей Z-скор ИМТ был от +1,00 до +2,00 (интервал, соответствующий избыточной массе тела, но не ожирению по общепринятой классификации), лишь у 55 % обследованных величина ИМТ соответствовала расчетным показателям ЖМ. Другими словами, только у половины обследованных ожирение выявлялось по данным ИМТ. У 45 % детей наличие ожирения (с его отрицательными возможными последствиями для организма и влиянием на течение общего реабилитационного процесса) выявлялось только инструментально по БИА. Использование только ИМТ у этих детей не позволило бы клиницисту выявить ожирение (реально имеющееся) и своевременно начать коррекцию до того, когда оно станет настолько значимым, что явно изменит ИМТ в сторону высоких значений. Вкупе с данными литературы это еще раз подтверждает необходимость более глубокой оценки нутритивного статуса и тканевого состава тела у данной когорты детей. Общепринятый подход с определением ИМТ и его стандартного отклонения (Z-скор или SDS) для них не выглядит адекватным.

Мы полагаем, что методическая некорректность ИМТ в данном случае исходит из имеющегося у наших пациентов тканевого дисбаланса. Если рассматривать в плоскости двухкомпонентной модели состава тела, то это избыток ЖМ на фоне снижения ТМ. Ранее нами были опубликованы подобные данные по составу тела у данной когорты пациентов [21]. Можно сказать, что из-за риска сосуществования у детей с ОЛЛ фактически 2 диаметрально противоположных нутритивных проблем — истощения и ожирения — стандартная ограничивающая диета для большинства излеченных от ОЛЛ детей с избытком ЖМ не подходит. С учетом того, что 63,3 % родителей придерживались жесткой ограничительной диеты, следуя «классическим», но не вполне адекватным представлениям о питании при ожирении (есть реже и меньше), у этих детей сформировался риск развития нутритивной недостаточности (скрытой на фоне ожирения).

В связи с этим полученные нами результаты влияния специализированных ЛПС на величины ЖМ и ТМ, т. е. на нутритивный статус обследованных детей, выглядят вполне логичными и последовательными. Фактически, если ЛПС заменяла собой перекус или сладкий десерт, отмечалась положительная динамика нутритивного статуса в ракурсе как уменьшения ЖМ (поскольку снижалось потребление простых углеводов), так и увеличения ТМ (поскольку увеличивалось потребление белка и микронутриентов). Это является важным, поскольку, по нашим наблюдениям, врачи не склонны в рутине назначать таким пациентам нутритивную поддержку, снова исходя из не вполне адекватных принципов ограничительного питания. Назначение дополнительной нутритивной поддержки таким пациентам врач обычно рассматривает необоснованным, попросту не принимая во внимание очевидный факт наличия у части детей нутриентного дефицита

в их привычном рационе питания. Среди обследованных нами детей почти 80 % не едят овощи, 49 % — фрукты и 92 % — рыбу, 18,4 % детей питаются реже 3 раз в сутки, а значит, они являются группой риска развития скрытой нутритивной недостаточности. Адекватная диета в таких случаях должна предусматривать не только ограничение, но и восполнение нутриентного дефицита. Если это восполнение невозможно натуральными продуктами (у части детей это так), целесообразна коррекция назначением ЛПС. Этим мы объясняем положительную динамику нутритивного статуса у детей с ожирением, которые получали ЛПС. Интересно, что полученные нами опросные данные по составу питания и невозможности адекватного рациона согласуются с результатами, приведенными зарубежными коллегами, в частности касательно качества [14] и образа жизни пациентов [10]. Важно заметить полученные нами данные о повседневной физической активности обследованных. Несомненно, фактор низкой физической активности играет существенную роль в развитии или усугублении не только ожирения, но и нутритивной недостаточности.

Результаты исследования нельзя в полной мере и однозначно экстраполировать на общую популяцию детей с ОЛЛ в ремиссии. Они несут описательный, феноменологический характер и не могут сами по себе быть ответами на вопросы. Тем не менее полученные результаты дают основание полагать, что подход нутритивной коррекции детей с ОЛЛ с ожирением по принципу ограничительной диеты не является полностью адекватным.

В данном исследовании мы не ставили специфических задач определения причин ожирения у детей с ОЛЛ, хотя, как описано другими авторами, чаще имеется комплекс причин: влияние глюкокортикостероидов на этапе активного лечения, алиментарного фактора во время лечения и после его окончания, до фактора активности [2, 6, 8]. Каждый фактор, особенно физический и алиментарный, играют большую роль в формировании предпосылок развития не только ожирения, но и ассоциированных с ним метаболических проблем [22]. Дети с ОЛЛ относятся к группе риска по развитию метаболического синдрома [23]. Несмотря на то что среди обследованных нами детей лишь около четверти имели выявленные эндокринные нарушения, инсулинорезистентность и гиперинсулинизм среди них являлись самыми частыми (однако не имели высокой частоты по выборке). При этом мы не анализировали такие компоненты метаболического синдрома, как артериальная гипертензия, параметры углеводного и липидного обменов у обследованных детей.

Нельзя четко говорить о первоочередности отдельного фактора, скорее всего, имеется сложное мультивариантное взаимодействие. Одной из частых ошибок является то, что ожирение у таких детей сразу ассоциируется с перееданием. Наши данные показывают,

что лишь 55 % опрошенных принимают пищу более 5 раз в день, частое употребление сладких блюд было характерно для 22 % детей. Гораздо чаще дети едят колбасные и хлебобулочные изделия, но все равно не более половины обследованных. При этом 71 % детей часто употребляют сахаросодержащие напитки, многие родители попросту не считают это приемом пищи.

В данном исследовании численность основной выборки и групп была относительно небольшой, что не позволяет достоверно экстраполировать полученные результаты на все подобные случаи в клинической практике. Выявлен феномен с логическим его объяснением, но требующий дальнейшего исследования. Причины ожирения были исследованы неглубоко: алиментарный, физический и метаболический факторы изучены только по данным углубленного опроса (консультация диетолога) или по данным рутинной консультации эндокринолога. Кроме этого, нами не учитывались гастроинтестинальный фактор, влияние самого заболевания и его терапии, включая сопроводительную терапию. Интересным было бы уточнение мощности влияния этих факторов в зависимости от времени после окончания лечения и возраста пациента. Требуется проведение проспективно-

го исследования, особенно в ракурсе назначения ЛПС в качестве нутритивной коррекции детям с ОЛЛ.

Заключение

С учетом того что дети с ОЛЛ имеют риск развития нутритивной недостаточности, маскируемой избытком ЖМ, для верификации тканевого дисбаланса у этой категории пациентов целесообразно использовать не только ИМТ, но и более точные методы, например БИА. Причин для данных нутритивных изменений несколько: терапевтическое воздействие, физический и алиментарный факторы.

Результаты исследования позволяют обосновать использование ЛПС у пациентов не только с дефицитом ИМТ, но и с ожирением. Целесообразен комплексный и мультидисциплинарный подход: адекватный алиментарный подход, физические нагрузки и лечебная физкультура, динамическое наблюдение эндокринологом при соответствующем контроле заболевания онкологом/гематологом и своевременном выявлении отсроченных осложнений. Таким образом, методология, описанная в данной работе, может рассматриваться как перспективное направление реабилитации пациентов, имеющих тканевый дисбаланс, и/или детей с ожирением.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Margolin J.F., Steuber C.P., Poplack D.G. Acute lymphoblastic leukemia. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology. 5th ed. Eds.: P.A. Pizzo, D.G. Poplack. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. Pp. 538–590.
- Barr R.D., Furlong W., Dawson S. et al. An assessment of global health status in survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993;15(3):284–90.
- Nuver J., Smit A.J., Postma A. et al. The metabolic syndrome in long-term cancer survivors, an important target for secondary preventive measures. *Cancer Treat Rev* 2002;28(4):195–214. DOI: 10.1016/s0305-7372(02)00038-5.
- Zareifar S., Shorafa S., Haghanah S. et al. Association of serum leptin level with obesity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Iran J Pediatr Hematol Oncol* 2015;5(3):116–24.
- Zhang F.F., Rodday A.M., Kelly M.J. et al. Predictors of being overweight or obese in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(7):1263–9. DOI: 10.1002/pbc.24960.
- Withycombe J.S., Smith L.M., Meza J.L. et al. Weight change during childhood acute lymphoblastic leukemia induction therapy predicts obesity: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(3):434–9. DOI: 10.1002/pbc.25316.
- Zhang F.F., Parsons S.K. Obesity in childhood cancer survivors: call for early weight management. *Adv Nutr* 2015;6(5):611–9. DOI: 10.3945/an.115.008946.
- Butturini A., Dorey F., Lange B. et al. Obesity and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2007;25(15):2063–9. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.7792.
- Gelelete C., Pereira S., Azevedo A.M. et al. Overweight as a prognostic factor in children with acute lymphoblastic leukemia. *Obesity* 2011;19(9):1908–11. DOI: 10.1038/oby.2011.195.
- Zhang F.F., Kelly M.J., Saltzman E. et al. Obesity in pediatric ALL survivors: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014;133(3):e704–15. DOI: 10.1542/peds.2013-3332.
- Link K., Moell C., Garwicz S. et al. Growth hormone deficiency predicts cardiovascular risk in young adults treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(10):5003–12. DOI: 10.1210/jc.2004-0126.
- Warris L.T., van den Akker E.L., Bierings M.B. et al. Eating behavior during dexamethasone treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(12):94–102. DOI: 10.1002/pbc.26679.
- Westerink N.L., Nuver J., Lefrandt J.D. et al. Cancer treatment induced metabolic syndrome: improving outcome with lifestyle. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;108:128–36. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.10.011.
- Zheng D.J., Lu X., Schore R.J. et al. Longitudinal analysis of quality of life outcomes in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's oncology group AALL0932 trial. *Cancer* 2018;124(3):571–9. DOI: 10.1002/cncr.31085.
- Butte N.E., Garza C., de Onis M. Evaluation of the feasibility of international growth standards for school-aged children and adolescents. *Food Nutr Bull* 2006;4(2):169–74. DOI: 10.1177/15648265060274S501/
- Полевиченко Е.В. Нутритивные аспекты лечения злокачественных новообразований у детей. Российский медицинский журнал. Онкология 2009;17(22):1512–6. [Polevichenko E.V. Nutritional aspects of malignant neoplasms therapy in children. *Russiskiy meditsinskiy zhurnal. Onkologiya* 2009;17(22):1512–6. (In Russ.)].
- Reilly J.J., Weir J., McColl J.H., Gibson B.E. Prevalence of proteinenergy malnutrition at diagnosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29(2):194–7.

DOI: 10.1097/00005176-199908000-00017.

18. Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А. и др. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. 493 с. [Rudnev S.G., Soboleva N.P., Sterlikov S.A. et al. Bioimpedance study of the body composition of the population of Russia. Moscow: RIO TSNIOIZ, 2014. 493 p. (In Russ.)].
19. Злодеева Е.А., Резник Н.В., Вялкова А.А., Сидоренко Л.В. Состояние здоровья пациентов, получивших противоопухолевое лечение в детском возрасте, и проблемы их реабилитации на региональном уровне. Педиатрический вестник Южного Урала 2018;(1):22–9. [Zlodeeva E.A., Reznik N.V., Vyalkova A.A., Sidorenko L.V. The health status of patients who received antitumor treatment in childhood, and the problems of their rehabilitation at the regional level. *Pediatrics Bulletin of the South Urals* 2018;(1):22–9. (In Russ.)].
20. Orgel E., Mueske N.M., Spoto R. et al. Limitation of body mass index to assess body composition due to sarcopenic obesity during leukemia therapy. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(1):138–45. DOI: 10.3109/10428194.2015.1136741.
21. Коновалова М.В., Вашура А.Ю., Година Е.З. и др. Особенности компонентного состава тела у детей и подростков с острым лимфобластным лейкозом в состоянии ремиссии. Педиатрия 2011;90(4):31–6. [Konovalova M.V., Vashura A.Yu., Godina E.Z. et al. Features of body composition in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia in remission. *Pediatrics* 2011;90(4):31–6. (In Russ.)].
22. Картелишев А.В., Румянцев А.Г., Смирнова Н.С. Ожирение у детей и подростков. Причины и современные технологии терапии и профилактики. Руководство для врачей. М.: БИНОМ, 2013. [Kartelishvili A.V., Rumyantsev A.G., Smirnova N.S. Obesity in children and adolescents. Causes and modern technologies of therapy and prevention. *Physicians Guide*. Moscow: BINOM, 2013. (In Russ.)].
23. Vanlancker T., Schaubroeck E., Vyncke K. et al. Comparison of definitions for the metabolic syndrome in adolescents. The HELENA study. *Eur J Pediatr* 2017;176(2):241–52. DOI: 10.1007/s00431-016-2831-6.

Вклад авторов

А.Ю. Вашура: организация работы, анализ данных, написание текста статьи;
Е.В. Жуковская: научное редактирование;
С.С. Лукина: подготовка данных, первичный математический анализ;
А.Е. Гаврилова: анализ данных, редактирование.

Authors' contributions

A.Yu. Vashura: study organization, data analysis, article writing;
E.V. Zhukovskaya: scientific editing;
S.S. Lukina: data preparation, primary mathematical analysis;
A.E. Gavrilova: data analysis, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ю. Вашура / A.Yu. Vashura: <https://orcid.org/0000-0002-4296-3345>
Е.В. Жуковская / E.V. Zhukovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-6899-7105>
С.С. Лукина / S.S. Lukina: <https://orcid.org/0000-0002-8927-4221>
А.Е. Гаврилова / A.E. Gavrilova: <https://orcid.org/0000-0002-3628-3079>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Протокол № 10/2018 от 17.10.2018.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 10/2018 dated 17.10.2018.

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-73-82



Молекулярно-серологические характеристики антигена А системы АВО

Л.Л. Головкина, Р.С. Каландаров, О.С. Пшеничникова, В.Л. Сурин, А.Г. Стремоухова, Т.Д. Пушкина, Г.В. Атрощенко, О.С. Калмыкова, Б.Б. Хасигова

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

Контакты: Лариса Леонидовна Головкина largol@mail.ru

Введение. Одним из полиморфных антигенов в системе АВО является антиген А, включающий много аллельных вариантов с различной экспрессией. Иммунологические методы определения группы крови системы АВО имеют ограничения в применении, в том числе вследствие наличия у людей слабоэкспрессируемых антигенов. Для правильного определения групповой принадлежности по системе АВО все большее значение приобретает генетическое типирование. Известны 89 аллелей гена *ABO**А. Знание полиморфизмов гена *ABO**А и их распространенности способствует предупреждению ошибок при определении группы крови доноров и реципиентов.

Цель исследования – описать варианты аллелей гена *ABO**А у россиян и дать серологическую характеристику кодируемых ими антигенов.

Материалы и методы. Обследована кровь 14 000 человек. Группу крови определяли с применением Цоликлонов анти-А, анти-Ас (анти-А слабый), анти-В, лектина (анти-А₁) и гелевых карт. Молекулярное исследование полиморфизмов гена *ABO**А проведено 151 человеку. Применяли методы полимеразной цепной реакции с секвенс-специфическими праймерами и прямого секвенирования по Сэнгеру.

Результаты. Обнаружены 7 различных аллелей *ABO**А, включая аллели *ABO**А1.01 и *ABO**А1.02. У 118 лиц со слабым антигеном А самым частым был аллель *ABO**А2.01 (87,29 %). Обнаружены редкие аллели *ABO**А2.06 (5,93 %), *ABO**АW.06 (4,23 %), *ABO**А2.09 (0,85 %) и *ABO**Ах (1,70 %). Описаны серологические характеристики вариантов антигенов А в зависимости от генотипов, найдены варианты А₁, А₂, А₃ и очень слабый А. Экстраагглютинины α1 отсутствовали у всех лиц с ослабленным антигеном А.

Заключение. Мелкая или смешанная агглютинация с Цоликлонами или расслоение эритроцитов в геле позволяют предположить присутствие антигена А с ослабленной экспрессией. С помощью современных молекулярных методов можно идентифицировать редкие аллели генов и генотипы. Эритроцитарная геномика помогает разрешить неоднозначность результатов серологических методов исследования, позволяет понять истинные механизмы формирования того или иного фенотипа у лиц и вносит полноценный вклад в обеспечение иммунологической безопасности трансфузий гемокомпонентов.

Ключевые слова: полиморфизм гена *ABO**А, экспрессия антигена А, генетическое типирование

Для цитирования: Головкина Л.Л., Каландаров Р.С., Пшеничникова О.С. и др. Молекулярно-серологические характеристики антигена А системы АВО. Онкогематология 2021;16(4):73–82. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-73-82.

Molecular serological characteristics of ABO system A antigen

L.L. Golovkina, R.S. Kalandarov, O.S. Pshenichnikova, V.L. Surin, A.G. Stremoukhova, T.D. Pushkina, G.V. Atroshchenko, O.S. Kalmykova, B.B. Khasigova

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

Contacts: Larisa Leonidovna Golovkina largol@mail.ru

Background. One of the polymorphic antigens in the ABO system is antigen A, which includes many allelic variants with different expression. Immunological methods for determining the blood group of the ABO system have limitations in their use, including due to the presence of weakly expressed antigens in humans. For the correct determination of blood group according to the ABO system, genetic typing is becoming increasingly important. 89 alleles of the *ABO**A gene are known. Knowledge of *ABO**A gene polymorphisms and their prevalence contributes to the prevention of errors in determining the blood group of donors and recipients.

Objective: to describe variants of *ABO**A gene alleles in Russians and serological characteristics of the antigens encoded by them.

Materials and methods. The blood of 14,000 people was examined. The blood group was determined using anti-A, anti-Aweak, anti-B, lectin (anti-A₁) and gel cards. A molecular study of *ABO**A gene polymorphisms was conducted in 151 people. Polymerase chain reaction with sequence-specific primers and direct Sanger sequencing were used.

Results. 7 different *ABO**A alleles were detected, including the *ABO**A1.01 and *ABO**A1.02 alleles. In 118 individuals with a weak A antigen, the *ABO**A2.01 allele was the most frequent (87.29 %). Rare alleles *ABO**A2.06 (5.93 %), *ABO**AW.06 (4.23 %), *ABO**A2.09 (0.85 %) and *ABO**Ax (1.70 %) were found. Serological characteristics of A antigens variants depending on genotypes are described, variants A₁, A₂, A₃ and very weak A were detected. Extraagglutinins α1 were absent in all persons with weakened A antigen.

Conclusion. Small or mixed agglutination with Coliclones or red blood cell stratification in the gel suggest the presence of antigen A with weakened expression. Modern molecular methods make it possible to identify rare gene alleles and genotypes. Erythrocyte genomics helps to resolve the ambiguity of the serological results allows understanding the true mechanisms of particular phenotype formation and makes a contribution to ensuring the immunological safety of blood components transfusions.

Key words: *ABO**A gene polymorphism, A antigen expression, genetic typing

For citation: Golovkina L.L., Kalandarov R.S., Pshenichnikova O.S. et al. Molecular serological characteristics of ABO system A antigen. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(4):73–82. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-73-82.

Введение

Система ABO — важная для практической трансфузиологии антигенная система эритроцитов. Одним из полиморфных антигенов в системе ABO является антиген A, который имеет много аллельных вариантов, отличающихся как количеством антигенных A-детерминант на поверхности эритроцитов, так и строением самих эпитопов. В связи с этим экспрессия (выраженность) разных вариантов антигена A на поверхности эритроцитов различается в больших пределах. Современные серологические методы не всегда способны эффективно выявлять слабые варианты антигена A, что может приводить к ошибкам при определении группы крови системы ABO и в дальнейшем к посттрансфузионным реакциям и осложнениям. Многообразие аллельных вариантов антигена A обусловлено мутациями в гене *ABO**A. В настоящее время известны 89 аллелей гена *ABO**A. Для правильного определения групповой принадлежности по системе ABO все большее значение приобретают молекулярные методы установления аллелей гена *ABO**A. Знание полиморфизмов гена *ABO**A и их распространенности способствует предупреждению ошибок при определении группы крови доноров и реципиентов. Данное исследование является продолжением работы по изучению полиморфизма аллелей системы ABO у россиян.

Цель исследования — описать варианты аллелей гена *ABO**A у россиян и дать серологическую характеристику кодируемых ими антигенов.

Материалы и методы

Материалом исследования служили эритроциты и сыворотки 14 000 пациентов с заболеваниями системы крови и здоровых лиц, обратившихся в лабораторию по поводу проблем в определении группы крови системы ABO в других лечебно-профилактических учреждениях и станциях переливания крови г. Москвы и других регионов России. Образцы ДНК из ядерных

клеток периферической крови выделяли после получения информированного согласия у лиц, для которых серологические методы не дали однозначных результатов.

Эритроциты исследовали методом гемагглютинации на плоскости с использованием Цоликлонов анти-A (активный компонент — смесь моноклональных антител класса иммуноглобулинов M (IgM), секретируемых 2 мышинными гибридами A-90/16 и A-86/3, — вариант R и/или смесь моноклональных антител класса IgM, секретируемых 2 мышинными гибридами A-90/16 и 9113D10, — вариант F), анти-Асл (анти-A слабый, активный компонент — моноклональные антитела класса IgM, секретируемые мышинной гибридомой A-86/3 и реагирующие с эритроцитами, содержащими антигены A₁, A₂, A₃, Ax), анти-B (активный компонент — моноклональные антитела класса IgM, секретируемые мышинной гибридомой B-85/2-B8, — вариант R или смесь моноклональных антител класса IgM, секретируемых мышинными гибридами B-85/2-B8 и B-85/1-D2, — вариант F), лектина *Dolichus biflorus* для идентификации антигена A₁ (не реагирует с эритроцитами, содержащими антиген A₂ или более слабые формы антигена A; в отдельных случаях дает неполную мелкозернистую агглютинацию с эритроцитами фенотипов A₂, A₃, Ax и т.д.) фирмы «Гематолог» (Россия), а также с помощью гелевых карт DiaClon ABO/D + Reverse Grouping фирмы BioRad (Швейцария).

Геномную ДНК выделяли с использованием реактивов фирмы BAG (Германия) по методике производителя. Концентрацию и чистоту ДНК определяли на спектрофотометре. Одна оптическая единица (OD) соответствовала концентрации ДНК 50 нг/мкл. Чистота ДНК, определяемая по отношению показателей при 260 и 280 нм (OD 260/280), составляла 1,6–1,8, концентрация конечной ДНК — 50–100 нг/мкл.

Метод полимеразной цепной реакции выполняли с праймерами для выявления генотипов системы ABO (ABO-TYPE, ABO-variants TYPE) производства той же

фирмы по методике производителя. Детекцию полученных результатов осуществляли посредством электрофореза продуктов амплификации в 2 % агарозном геле, содержащем бромистый этидий (1 мкг/мл) в TBE буфере (из 10 × TBE с добавлением бидистиллированной воды готовили рабочий раствор, который содержал 1 M Tris base, 0,83 M Boric acid, 10 mM EDTA, pH составляет 8,0) при напряженности электрического поля 10–15 В/см. В лунки геля вносили по 10 мкл амплификационной смеси. Результаты визуализировали в ультрафиолетовом свете ($\lambda = 310$ нм) с помощью трансиллюминатора в виде полос ярко-оранжевого цвета. Наличие полос амплификации внутреннего положительного контроля свидетельствовало о корректности проведенной полимеразной цепной реакции. Прямое секвенирование проводили по методу Сэнгера с помощью набора реактивов ABI PRISM® BigDye® Terminator v3.1.

Результаты

Всего было выполнено 14000 определений по системе АВО серологическими методами. От общего числа обследованных лица с группами крови А и АВ составили 33,2 и 6,3 % соответственно. При этом было обнаружено ослабление экспрессии антигена А в 5,2 % случаев у лиц со II группой крови и в 2,3 % случаев у лиц с IV группой крови.

Исследование на молекулярном уровне было выполнено 118 индивидуумам с ослабленной экспрессией антигена А; кроме того, 33 человека с нормальной выраженностью антигена А были обследованы по поводу посттрансфузионного химеризма. Общие генотипы обследованных лиц с группами крови А и АВ без расшифровки аллелей распределились следующим

образом: *ABO*A1A1* выявили у 6 человек, *ABO*A1A2* — у 1, *ABO*A1O* — у 17, *ABO*A1B1* — у 10, *ABO*A2O* — у 83, *ABO*A2B1* — у 27; и на эритроцитах 7 человек антиген А был очень слабо выражен в генотипах с расшифрованными аллелями *ABO*AW.06 O.01.01* ($n = 4$), *ABO*AW.06 B.01.01* ($n = 1$), *ABO*Ax O.01.01* ($n = 1$) и *ABO*Ax O.01.02* ($n = 1$).

При молекулярном исследовании генотипов 151 человека обнаружены 7 различных аллелей *ABO*A*. По результатам прямого секвенирования референсный аллель *ABO*A1.01* определили у 30 человек (в том числе у 4 в гомозиготном состоянии, т. е. выявлено 34 аллеля), аллель *ABO*A1.02* — у 6 человек (табл. 1). Самым частым в группе аллелей, ослабляющих экспрессию антигена А, оказался классический аллель *ABO*A2.01* — в 103 (87,29 %) из 118 случаев. Остальные аллели встречались значительно реже: *ABO*A2.06* — в 7 (5,93 %), *ABO*AW.06* — в 5 (4,23 %), *ABO*A2.09* — в 1 (0,85 %). В 2 (1,70 %) случаях в полимеразной цепной реакции с секвенс-специфическими праймерами (ПЦР-ССП) был идентифицирован аллель *ABO*Ax*. Обозначение аллеля *ABO*Ax* относится к старой номенклатуре, в новую номенклатуру такой аллель не включен. Поскольку не было проведено прямое секвенирование, установить, какому варианту по новой номенклатуре соответствует данный аллель, не удалось.

У всех обследованных ($n = 151$) проверяли экспрессию аллельных вариантов антигена А в зависимости от генотипов. Аллель *ABO*A1.01* в гомозиготном и гетерозиготном состоянии с аллелями *ABO*A1.02*, *ABO*A2.01* и с разными аллелями гена *ABO*O* фенотипически проявлял себя как антиген A_1 . В гетерозиготном состоянии с большинством аллелей *ABO*B.01.01*

Таблица 1. Частота аллельных полиморфизмов гена *ABO*A* по результатам молекулярного исследования (151 человек, 158 аллелей)

Table 1. Frequency of *ABO*A* allele polymorphisms ($n = 151$, 158 alleles)

№	Аллель (новая номенклатура) Allele (new nomenclature)	Частота аллелей Allele frequency		Характерные мутации Characteristic mutations
		абсолютная absolute	относительная, % relative %	
1	<i>A1.01</i>	34	—	Референсная Reference
2	<i>A1.02</i>	6	—	с.467C>T
3	<i>A2.01</i>	103	87,29*	с.467C>T, с.1059delC/N
4	<i>A2.06</i>	7	5,93*	с.1059delC/N
5	<i>A2.09</i>	1	0,85*	с.467C>T, с.526C>G, с.1059delC/N
6	<i>AW.06</i>	5	4,23*	с.502C>G
7	<i>Ax</i>	2	1,70*	Нет данных No data
	<i>Всего</i> <i>Total</i>	158	100	

*От числа аллелей с ослабленной экспрессией антигена А (118 аллелей).

*From number of alleles with weakened antigen A expression (118 alleles).

(с 4 из 6) аллель *ABO*AI.01* фенотипически также проявлял себя как антиген A_1 (табл. 2) с типичной серо-

логической характеристикой (табл. 3, избирательный пример Т.О.Ю.): эритроциты формировали полную

Таблица 2. Частота генотипов обследованных лиц с группами крови A и AB

Table 2. Genotypes frequency of the examined persons with blood group A and AB

№	Генотипы (новое обозначение) Genotypes (new nomenclature)	Частота генотипа Genotype frequency		Экспрессия антигена A (фенотип) Antigen A expression (phenotype)
		абсолютная absolute	относительная, % relative, %	
1	<i>AI.01 AI.01</i>	4	2,65	A_1
2	<i>AI.01 AI.02</i>	2	1,32	A_1
3	<i>AI.01 A2.01</i>	1	0,67	A_1
4	<i>AI.01 O.01.01</i>	14	9,27	A_1
5	<i>AI.01 O.01.02</i>	3	1,98	A_1
6	<i>AI.01 B.01.01</i>	6	3,96	У 4 – A_1B , у 1 – A_1B , у 1 – $A_{week}B$ In 4 – A_1B , in 1 – A_1B , in 1 – $A_{week}B$
7	<i>AI.02 B.01.01</i>	3	1,98	A_1B
8	<i>AI.02 B.01.08</i>	1	0,67	A_1B
9	<i>A2.01 B.01.01</i>	24	15,89	A_2B
10	<i>A2.01 B.01.02</i>	1	0,67	A_2B
11	<i>A2.01 O.01.01</i>	42	27,81	A_2
12	<i>A2.01 O.01.02</i>	4	2,65	A_2
13	<i>A2.01 O.01.05</i>	1	0,67	A_2
14	<i>A2.01 O.01.11</i>	7	4,62	A_2
15	<i>A2.01 O.01.12</i>	6	3,96	A_2
16	<i>A2.01 O.01.13</i>	2	1,32	A_2
17	<i>A2.01 O.01.26</i>	4	2,65	A_2
18	<i>A2.01 O.01.44</i>	2	1,32	A_2
19	<i>A2.01 O.01.46</i>	1	0,67	A_2
20	<i>A2.01 O.01.68</i>	1	0,67	A_2
21	<i>A2.01 O.02.01</i>	6	3,96	A_2
22	<i>A2.01 O.02.02</i>	1	0,67	A_2
23	<i>A2.06 O.01.01</i>	4	2,65	У 1 – A_1 , у 3 – A_3 In 1 – A_1 , in 3 – A_3
24	<i>A2.06 O.02.01</i>	1	0,67	A_2
25	<i>A2.06 B.01.01</i>	2	1,32	A_2B
26	<i>A2.09 O.01.01</i>	1	0,67	A_2
27	<i>AW.06 O.01.01</i>	4	2,65	Очень слабая Very weak
28	<i>AW.06 B.01.01</i>	1	0,67	Очень слабая Very weak
29	<i>Ax O.01.01</i>	1	0,67	Очень слабая Very weak
30	<i>Ax O.01.02</i>	1	0,67	Очень слабая Very weak
	<i>Всего Total</i>	<i>151</i>	<i>100</i>	

Таблица 3. Серологическая характеристика вариантов антигена A системы ABO

Table 3. Serological properties of antigen A in various genotypes

№	Ф.И.О. Name	Результаты реакции агглютинации и предполагаемый фенотип Agglutination test results and supposed phenotype						Генотип ABO* (старая классификация) ABO* genotype (old classification)
		с Цоликлонами и лектином with Coliclonones and lectin				в геле с анти-A in gel with anti-A	трактовка interpretation	
		анти-A anti-A	анти-A _I anti-A _I	анти-A слабый anti-A week	анти-B anti-B			
1	Т.О.Ю. T.O.Yu.	4+	4+	4+	4+	4+	A _I B	A1.01 B.01.01
2	М.Н.Ю. M.N.Yu.	4+	Отрицательный Negative	4+	4+	4+	A ₂ B	A2.01 B.01.01
3	Г.Л.О. G.L.O.	4+	Отрицательный Negative	4+	Отрицательный Negative	4+	A ₂	A2.01 O.01.01
4	Б.А.Ю. B.A.Yu.	4+	Отрицательный Negative	4+	Отрицательный Negative	4+	A ₂	A2.09 O.01.01
5	Ю.Э.К. Yu.E.K.	100 % АЭ мелкая к 3-й минуте 100 % EA fine by the 3 rd minute	Отрицательный Negative	100 % АЭ мелкая к 3-й минуте 100 % EA fine by the 3 rd minute	4+	2+	АслВ AweekB	A1B1
6	П.В.Д. P.V.D.	50 % АЭ мелкая к 3-й минуте 50 % EA fine by the 3 rd minute	Отрицательный Negative	50 % АЭ мелкая к 3-й минуте 50 % EA fine by the 3 rd minute	4+	Расслоение эритроцитов Erythrocyte stratification	A ₃ B	A1B1
7	С.Д.А. S.D.A.	4+	Мелкая АЭ EA fine	4+	4+	4+	A ₂ B	A2.06 B.01.01
8	Х.А.В. Kh.A.V.	4+	Отрицательный Negative	4+	4+	4+	A ₂ B	A2.06 B.01.01
9	Х.М.Р. Kh.M.R.	4+	4+	100 % АЭ 4+ 100 % EA 4+	Отрицательный Negative	4+	A _I	A2.06 O.01.01
10	Кас.А.В. Kas.A.V.	2+	Отрицательный Negative	4+ 5 % несклеенных эритроцитов 4+ 5 % non-agglutinated erythrocytes	Отрицательный Negative	2+ расслоение в геле 2+ stratification in gel	A ₃	A2.06 O.01.01
11	Кур.А.В. Kur.A.V.	2+...3+ Мелкая к 4-й минуте 2+...3+ Fine by the 4 th minute	Отрицательный Negative	4+ 5 % несклеенных эритроцитов 4+ 5 % non-agglutinated erythrocytes	Отрицательный Negative	2+ Расслоение в геле, присутст- вие эритроцитов в толще геля 2+ Stratification in the gel, the presence of erythrocytes in the thickness of the gel	A ₃	A2.06 O. 01.01
12	Зим. Zim.	4+	1+	3+	Отрицательный Negative	4+	A ₂	A2.06 O.02.01
13	К.В.А. K.V.A.	4+	Отрицательный Negative	4+	Отрицательный Negative	4+	A ₂	A2.01 O.02.01

Окончание табл. 3

End of table 3

№	Ф.И.О. Name	Результаты реакции агглютинации и предполагаемый фенотип Agglutination test results and supposed phenotype						Генотип <i>ABO</i> * (старая класси- фикация) <i>ABO</i> * genotype (old classification)
		с Цоликлонами и лектином with Coliclonas and lectin				в геле с анти-А in gel with anti-A	трактовка interpre- tation	
		анти-А anti-A	анти-А ₁ anti-A ₁	анти-А слабый anti-A weak	анти-В anti-B			
14	А.М.В. A.M.V.	Пылевидная АЭ 40 % несклеенных эритроцитов Dusty EA 40 % non-agglutinated erythrocytes	Отрица- тельный Negative	Пылевидная АЭ 40 % несклеенных эритроцитов Dusty EA 40 % non-agglutinated erythrocytes	4+	2+	Асл Aweek	<i>AW.06 B.01.01</i>
15	А.А.Ш. A.A.Sh.	Пылевидная АЭ 40 % несклеенных эритроцитов Dusty EA 40 % non-agglutinated erythrocytes	Отрица- тельный Negative	Пылевидная АЭ 40 % несклеенных эритроцитов Dusty EA 40 % non-agglutinated erythrocytes	Отрица- тельный Negative	1+	Асл Aweek	<i>AW.06 O.01.01</i>
16	М.П.Я. M.P.Ya.	80 % АЭ мелкая к 3-й минуте 80 % EA fine by the 3 rd minute	Отрица- тельный Negative	80 % АЭ мелкая к 3-й минуте 80 % EA fine by the 3 rd minute	Отрица- тельный Negative	Расслоение эритроцитов Erythrocyte stratification	Асл Aweek	<i>AW.06 O.01.01</i>
17	В.В.В. V.V.V.	90 % АЭ мелкая к 3-й минуте 90 % EA fine by the 3 rd minute	Отрица- тельный Negative	90 % АЭ мелкая к 3-й минуте 90 % EA fine by the 3 rd minute	Отрица- тельный Negative	2+	Асл Aweek	<i>Ax O.01.01</i>
18	Г.М.Ш. G.M.Sh.	50 % АЭ мелкая к 3-й минуте 50 % EA fine by the 3 rd minute	Отрица- тельный Negative	50 % АЭ мелкая к 3-й минуте 50 % EA fine by the 3 rd minute	Отрица- тельный Negative	Расслоение эритроцитов Erythrocyte stratification	Асл Aweek	<i>Ax O.01.02</i>

Примечание. АЭ — агглютинация эритроцитов.

Note. EA — erythrocyte agglutination.

крупнолепестковую агглютинацию на 4+ со всеми реактивами анти-А (анти-А, анти-А₁, анти-Асл, анти-А лектин) как с Цоликлонами и лектинами в методе на плоскости, так и в гелевой методике. Фенотипически как А₁ проявлял себя также аллель ABO**A1.02*.

Однако с 2 из 6 образцов эритроцитов с генотипом ABO**A1.01 B.01.01* были получены своеобразные результаты. В одном случае эритроциты имели серологическую характеристику антигена А₃ (см. табл. 3, избирательный пример П.В.Д.), в другом случае — серологическую характеристику Асл (см. табл. 3, избирательный пример Ю.Э.К.). Эритроциты этих 2 человек реагировали в серологических реакциях следующим образом: эритроциты П.В.Д. не взаимодействовали с Цоликлоном анти-А₁, с реактивами анти-А и анти-Асл формировали 50 % мелкую агглютинацию к 3-й минуте, в гелевом методе отмечали расслоение эритроцитов; эритроциты Ю.Э.К. не взаимодействовали с Цоликлоном анти-А₁, формировали полную, но мелкую агглютинацию к 3-й минуте с реактивами анти-А и анти-Асл, в гелевом методе с анти-А агглютинацию оценивали на 2+. У Ю.Э.К. ген ABO**A1.01* был определен в методе ПЦР-ССП, при этом было отмечено,

что этот ген, возможно, относится к какому-то подварианту, который с данными праймерами не определялся. Поскольку прямое секвенирование не было проведено, более точно установить принадлежность гена ABO**A1.01* у Ю.Э.К. не удалось.

Большинство слабых вариантов антигена А относились к А₂. Такую характеристику получили эритроциты 106 индивидуумов с генотипами, представленными в табл. 2, № 9–22. Подробно взаимодействие этих эритроцитов представлено в табл. 3, избирательные примеры М.Н.Ю. с генотипом ABO**A2.01 B.01.01*, Г.Л.О. с генотипом ABO**A2.01 O.01.01* и Б.А.Ю. с генотипом ABO**A2.09 O.01.01*: эритроциты формировали полную агглютинацию с реактивами анти-А и анти-Асл, не взаимодействовали с Цоликлоном анти-А₁, в гелевом методе с анти-А агглютинацию оценивали на 4+. Типичные для антигена А₂ серологические свойства имели также эритроциты у лиц с генотипами ABO**A2.06 B.01.01*, ABO**A2.06 O.02.01*, ABO**A2.01 O.02.01* (см. табл. 2, № 24–26, и в табл. 3, избирательные примеры С.Д.А., Х.А.В., Зим., К.В.А.).

У 5 человек был установлен редкий аллельный вариант ABO**AW.06* в сочетании с аллелями ABO**O.01.01*

и $ABO^*B.01.01$. При этом первоначально у 3 из них методом ПЦР-ССП был определен аллель $ABO^*AW.06/A^l$, т. е. имела место двойная интерпретация, которую мы без проведения прямого секвенирования расшифровать не смогли. Один из этих случаев был описан ранее [1, 2]. Прямое секвенированием у всех этих лиц был выявлен $ABO^*AW.06$. Серологически экспрессия таких эритроцитов была очень слабой (см. табл. 3, избирательные примеры А.М.В. с генотипом $ABO^*AW.06 B.01.01$, А.А.Ш. и М.П.Я. с генотипом $ABO^*AW.06 O.01.01$). У А.М.В. и А.А.Ш. эритроциты не реагировали с Цоликлоном анти- A_1 и давали пылевидную агглютинацию с 40 % несклеенных эритроцитов в реакциях с Цоликлонами анти-А и анти-Асл (при этом в гелевом методе реакция с эритроцитами А.М.В. была немного сильнее — 2+, чем с эритроцитами А.А.Ш. — 1+). У М.П.Я. эритроциты также не реагировали с анти- A_1 , с анти-А и анти-Асл реагировали несколько сильнее (80 % агглютинированных эритроцитов, мелкая агглютинация к 3-й минуте), но реакция в гелевом методе была слабее (расслоение эритроцитов).

У 7 человек был обнаружен аллель $A2.06$. При этом донора Х.М.Р. с генотипом $ABO^*A2.06 O.01.01$ по результатам серологических исследований можно было отнести к группе A_1 (см. табл. 3). В то же время у 3 доноров (см. табл. 3, избирательные примеры Кас.А.В. и Кур.А.В.), также имевших генотип $ABO^*A2.06 O.01.01$, данный аллель серологически проявлял себя как A_3 : с реактивом анти-А эритроциты Кас.А.В. давали реакцию 2+, эритроциты Кур.А.В. — реакцию 2+...3+ (мелкую к 4-й минуте); с реактивом анти- A_1 эритроциты обоих доноров давали отрицательную реакцию, с анти-Асл — реакцию 4+ с 5 % несклеенных эритроцитов; в гелевом методе — реакцию 2+ и расслоение в геле (у Кур.А.В. наблюдалось также присутствие эритроцитов в толще геля). Еще у одного донора с генотипом $ABO^*A2.06 O.02.01$ и у 2 доноров с генотипом $ABO^*A2.06 B.01.01$ отмечали типичный фенотип A_2 .

У 2 человек в ПЦР-ССП были идентифицированы генотипы $ABO^*Ax O.01.01$ и $ABO^*Ax O.01.02$. В обоих этих случаях экспрессия антигена А была очень слабой (см. табл. 2, № 29 и 30; и табл. 3, избирательные примеры В.В. В. и Г.М.Ш.).

У всех обследованных с группой крови А были идентифицированы естественные изогемаггюлины β . Экстрааггюлины $\alpha 1$ отсутствовали у всех лиц с ослабленным вариантом антигена А.

Обсуждение

Многообразие аллельных вариантов антигена А обусловлено либо миссенс-мутациями в гене ABO^*A (точечными заменами нуклеотидов в кодирующей части гена ABO^*A , ведущими к замене аминокислоты в соответствующем белковом продукте) либо сплайсинговыми мутациями (затрагивающими сайты сплайсинга или создающими новые сайты сплайсинга в интронных областях гена, что сопровождается либо

делецией смежного с мутацией экзона, либо нарушением удаления соответствующего интрона при процессинге первичного РНК-транскрипта). Многие сплайсинговые мутации приводят к сдвигу рамки считывания или к формированию стоп-кодона, что приводит к синтезу функционально неактивной А-гликозилтрансферазы [3].

В настоящее время в новой классификации выделено 89 аллелей гена ABO^*A : 2 аллеля ABO^*A1 ($ABO^*A1.01ref.$ — референсный, $ABO^*A1.02$), 20 аллелей ABO^*A2 ($ABO^*A2.01$ – 2.20), 7 аллелей ABO^*A3 , 50 аллелей ABO^*AW , 2 аллеля ABO^*Am , 8 аллелей ABO^*A^l [4].

Синтез гликозилтрансфераз, формирующих нормально экспрессированный антиген A_1 в генотипах ABO^*A1O , ABO^*A1A1 и ABO^*A1B в сочетании с классическим аллелем ABO^*B , кодируется аллелями $ABO^*A1.01$, $ABO^*A1.02$ и ABO^*A112 (последний аллель обозначен по старой номенклатуре, в новую номенклатуру не включен). Авторы настоящей работы выявили присутствие $ABO^*A1.01$ и $ABO^*A1.02$ у больных с заболеванием системы крови (см. табл. 1). Аллель $ABO^*A1.02$ отличается от референсного $ABO^*A1.01$ мутацией с.467C>T. Следует отметить, что в одном случае был обнаружен аллель ABO^*A112 , который представляет собой гибрид аллелей $ABO^*A1.02$ и $ABO^*B.01.01$ с характерной нуклеотидной заменой с.297A>G, но этот аллель, как не включенный в новую номенклатуру, был оценен как аллель $ABO^*A1.02$ — у обследованного определен генотип $ABO^*A1.02 B.01.08$ (см. табл. 2). Представляют интерес полученные авторами данные, что аллель $ABO^*A1.01$ в гетерозиготном состоянии в сочетании с аллелем $ABO^*B.01.01$ в 1 случае кодировал антиген A_3 и в 1 случае — антиген Асл, хотя в большинстве случаев в таком сочетании он серологически проявлялся как типичный A_1 .

Наиболее часто из вариантов антигена А с ослабленной экспрессией встречается антиген A_2 . Формирование аллеля ABO^*A2 происходит вследствие единичной замены с.467C>T (p.Pro156Leu) и делеции нуклеотида 1061C в экзоне 7, что приводит к формированию открытой рамки считывания за счет удлинения ее на 64 нуклеотида. Синтезируемый таким геном фермент A_2 -гликозилтрансфераза приобретает дополнительно 21 аминокислоту в С-концевой последовательности, что приводит к изменению активности фермента α -1,3-галактозаминотрансферазы, которая присоединяет меньше антигенных детерминант на мембрану эритроцитов, чем A_1 -трансфераза [5, 6].

Относительная частота фенотипов A_2 и A_2B приблизительно одинакова у лиц европеоидной расы, но дисбаланс в сторону увеличения частоты фенотипа A_2B можно наблюдать у лиц негроидной и монголоидной рас. Такой дисбаланс у последних можно частично объяснить присутствием у них В-трансферазы с повышенной активностью, которая в 2–5 раз более активно превращает субстанцию Н в антиген В. Как результат конкуренции между A_1 -трансферазой и сильной В-трансферазой за общую акцепторную субстанцию Н,

эритроциты могут экспрессировать недостаточное количество А-детерминант, и по серологическим критериям такой фенотип определяют как A_2B . Наиболее часто сильная В-трансфераза встречается у представителей некоторых популяций негроидной расы [7].

Молекулярные основы формирования аллеля ABO^*A3 разнообразны. Первая миссенс мутация с.871G>A, приводящая к замене аминокислоты в молекуле белка, была обнаружена F. Yamamoto и соавт. [8]. Позже M. L. Barjas-Castro и соавт. описали дополнительные характерные мутации: с.467C>T (p.Prol56Leu), с.646T>A (p.Phe216Ile), с.681G>A, с.771C>T, с.829G>A (p. Val277Met) и с.1060delC, которые сочетались друг с другом или встречались отдельно [9].

Среди вариантов слабого антигена А выделен антиген A^{el} [10, 11]. Возникновение антигена A^{el} обусловлено вставкой гуанина в экзоне 7 в позициях нуклеотидов 798–804, что приводит к сдвигу в рамке считывания. Описано формирование фенотипа A^{el} вследствие формирования гибридного аллеля $A^{\text{lv}}-O^{\text{lv}}$ с 2 миссенс-мутациями с.467C>T и с.829G>A [12]. Подгруппа A^{el} (elution) названа так по методу, с помощью которого удается обнаружить присутствие этого антигена: эритроциты, содержащие антиген A^{el} , не агглютинируются антителами анти-А, однако адсорбируют их на своей поверхности. Адсорбированные антитела анти-А можно элюировать с поверхности эритроцитов специальными методами. Количество детерминант антигена A^{el} на 1 эритроците составляет в среднем $0,07$ ($0,001-0,014$) $\times 10^5$, что значительно меньше, чем количество часто встречающегося в популяции антигена A_1 — $10,5$ ($7,95-14,56$) $\times 10^5$. Фенотип A^{el} встречается редко: 1 на 100 тыс. обследованных, преимущественно среди лиц монголоидной расы. Этот редкий аллель локуса ABO передается по наследству.

В наших исследованиях среди лиц с ослабленной экспрессией антигена А в 87,29 % случаев (103 из 118 аллелей) определен аллель $ABO^*A2.01$ по мутациям с.467C>T и с.1059delC/N. Аллель $ABO^*A2.06$ с 1 делецией с.1059delC/N встретился в 5,08 % случаев (6 аллелей). Аллели $ABO^*A2.05$ и $ABO^*A2.09$ встретились в 0,85 % случаев (по 1 аллелю). Аллель $ABO^*A2.05$ идентифицировали по заменам с.467C>T, с.1009A>G. Аллель $ABO^*A2.09$ представляет собой гибрид: замена с.467C>T и делеция с.1059delC/N характерны для $ABO^*A2.01$, с.526C>G — для $ABO^*B.01.01$. Выявлено 5 (4,23 %) аллелей $ABO^*AW.06$, при этом в 3 случаях данный аллель установлен прямым секвенированием, хотя до этого методом ПЦР-ССП был определен генотип $ABO^*AW.06/A^{\text{el}}O1$ (см. табл. 3, избирательные примеры А.А.Ш., М.П.Я. и ранее обнаруженная у А.М.В.) [1, 2, 13]. У 2 человек найден аллель ABO^*Ax (генотипы $ABO^*Ax O.01.01$ и $ABO^*Ax O.01.02$ соответственно) [13]. Аллель ABO^*Ax является гибридным аллелем, возникающим в результате обмена участками ДНК между непарными хроматидами при мейозе. M. L. Olsson и соавт. рассматривают ABO^*Ax как гибридный аллель,

возникающий в результате кроссинговера между аллелями ABO^*A1 и $ABO^*O.01.02$ на участке между позициями 235 и 446 в интроне 6 гена ABO^*A [14]. По версии G. A. Denomme, к появлению ABO^*Ax может привести обмен участками между аллелями ABO^*B и $ABO^*O.01.02$, а также между 2 аллелями ABO^*O . В этих случаях синтезируется Ax-гликозилтрансфераза, обеспечивающая экспрессию антигена Ax [15]. Эритроциты лиц с аллелями $ABO^*AW.06$ и ABO^*Ax слабо реагировали с Цоликлоном анти-А и лектином анти-А, формируя мелкую или пылевидную агглютинацию к 3-й минуте наблюдения с фоном свободных клеток (10–60 % неагглютинированных эритроцитов), не взаимодействовали с Цоликлоном анти- A_1 , в гелевом методе агглютинацию оценивали на 1+...2+. Иногда в гелевом методе эритроциты расслаивались по всему гелю или делились на 3 фракции — меньшая часть эритроцитов находилась в толще геля (5–10 %), остальные эритроциты поровну распределялись на дне колонки и поверхности геля. У всех обследованных с группой крови А были идентифицированы естественные изогемаггюлинины β . Экстрагглютинины $\alpha 1$ отсутствовали у всех лиц с ослабленной экспрессией антигена А.

В литературе известны случаи разной серологической активности антигена $ABO^*A2.06$ в зависимости от присутствия разных аллелей антигена О. При семейном исследовании было отмечено, что аллель $ABO^*A2.06$ проявлял себя как антиген A_2 при генотипе $ABO^*A2.06 O114$, но как антиген A_3 при генотипе $ADO^*A2.06 O.01.01$ [9]. В нашем исследовании эритроциты 2 индивидуумов с генотипами $ABO^*A2.06 O.01.01$ и $ABO^*A2.05 O.01.01$ фенотипически проявляли себя как A_3 , а с генотипами $ABO^*A2.06 O.02.01$ и $ABO^*A2.06 B.01.01$ — как A_2 . При этом у 1 пациента с генотипом $ABO^*A2.06 O.01.01$ фенотипически определялся антиген A_1 , так что данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Заключение

Если специалист, выполняющий определение группы крови системы ABO, видит мелкую или смешанную агглютинацию с Цоликлонами, или расслоение эритроцитов в геле, или слабую реакцию в гелевых колонках с реактивом анти-А, то он может заподозрить присутствие на эритроцитах обследуемого лица варианта антигена А с ослабленной экспрессией. У таких лиц необходимо исследовать сыворотку на присутствие экстрагглютинаина $\alpha 1$. Если такое иррегулярное антитело выявлено, необходимо определить температурный оптимум реагирования и принадлежность к классу иммуноглобулинов. Трансфузионно опасными принято считать антитела $\alpha 1$, взаимодействующие с эритроцитами при температуре $+37^\circ\text{C}$ и относящиеся к иммуноглобулинам класса G. Респициентам с вариантами антигена А системы ABO необходимо переливать донорские эритроциты такого же фенотипа или группы крови О лицам с фенотипом A_2 или группы крови В или О лицам с фенотипом A_2B .

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что современные молекулярные методы позволяют идентифицировать редкие аллели генов и даже иногда генотипы системы ABO без обследования членов семьи. Впервые даны иммуногенетические характеристики россиян по гену *ABO**A. Эритроцитар-

ная геномика помогает разрешить неоднозначность результатов серологических методов исследования, позволяет понять истинные механизмы формирования того или иного фенотипа у лиц и вносит полноценный вклад в обеспечение иммунологической безопасности трансфузий гемокомпонентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Головкина Л.Л., Стремоухова А.Г., Пушкина Т.Д. Выявление редкого аллеля антигена A системы ABO A^{el} у женщины из Дагестана. Интер-Медикал 2015;1(7):25–8. [Golovkina L.L., Stremoukhova A.G., Pushkina T.D. Identification of antigen A rare allele of the ABO A^{el} system in a woman from Dagestan. Inter-Medical = Inter-Medical 2015;1(7):25–8. (In Russ.)].
2. Golovkina L.L., Stremoukhova A.G., Pushkina T.D. Molecular identification of rare O1A^{el} allele in russian woman from Dagestan. Tissue Antigens 2015;85(S5):367.
3. Chen D.P., Sun C.F., Ning H.C. et al. Genetic and mechanistic evaluation for the weak A phenotype in A^{el} blood type with IVS6+5G>A ABO gene mutation. Vox Sanguinis 2015;108(1):64–71. DOI: 10.1111/vox.12196.
4. <http://isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology>.
5. Yamamoto F., McNeil P.D., Hakomori S. Human histo-blood group A2 transferase coded by A2 allele, one of the A subtypes, is characterized by a single base deletion in the coding sequence, which results in an additional domain at the carboxyl terminal. Biochem Biophys Res Commun 1992;187(1):366–74. DOI: 10.1016/S0006-291X(05)81502-5.
6. Storry J.R., Olsson M.L. Genetic basis of blood group diversity. Br J Haematol 2004;126(6):759–71. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05065.x.
7. Ogasawara K., Yabe R., Uchikawa M. et al. Different alleles cause an imbalance in A2 and A2B phenotypes of the ABO blood group. Vox Sang 1998;74(4):242–7.
8. Yamamoto F., McNeill P.D., Yamamoto M. et al. Molecular genetic analysis of the ABO blood group system: 1. Weak subgroups A3 and B3 alleles. Vox Sang 1993;4:116–9. DOI: 10.1111/j.1423-0410.1993.tb02528.x.
9. Barjas-Castro M.L., Carvalho M.H., Locatelli M.F. et al. Molecular heterogeneity of the A3 subgroup. Clin Lab Haematol 2000;22(2):73–8. DOI: 10.1046/j.1365-2257.2000.00289.x.
10. Solomon J.M., Sturgeon P. Quantitative studies of the phenotype A^{el}. Vox Sang 1964;9:476–86. DOI: 10.1111/j.1423-0410.1964.tb03316.x.
11. Sturgeon P., Moore B.P.L., Weiner W. Notation for two weak A variants: Aend, A^{el}. Vox Sang 1964;9:214–5. DOI: 10.1111/j.1423-0410.1964.tb03685.x.
12. Sun C.F., Chen D.P., Tseng C.P. et al. Identification of a novel A^{lv}-O^{lv} hybrid allele with G829A mutation in a chimeric individual of A^{el}B^{el} phenotype. Transfusion 2006;46:780–9. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2006.00799.x.
13. Головкина Л.Л., Стремоухова А.Г., Пушкина Т.Д. и др. Молекулярно-генетические методы для определения групп крови эритроцитарных систем. Справочник заведующего КДЛ 2018;(9):46–56. [Golovkina L.L., Stremoukhova A.G., Pushkina T.D. et al. Molecular genetic methods for determining the blood groups of erythrocyte systems. Spravochnik zaveduyushchego KDL = Handbook of the CDL head 2018;(9):46–56. (In Russ.)].
14. Olsson M.L., Michalewska B., Hellberg A. et al. A clue to the basis of allelic enhancement: occurrence of the Ax subgroup in the offspring of blood group O parents. Transfus Med 2005;15(5):435–42. DOI: 10.1111/j.1365-3148.2005.00603.x.
15. Denomme G.A. Molecular basis of blood group expression. Transfus Apher Sci 2011;44(1):53–63. DOI: 10.1016/j.transci.2010.12.010.

Вклад авторов

Л.Л. Головкина: разработка дизайна исследования, интерпретация данных, написание статьи;
Р.С. Каландаров: участие в подготовке статьи для редакции;
О.С. Пшеничникова: поиск необходимых праймеров, проведение амплификации, подготовка к секвенированию;
В.Л. Сурин: расшифровка результатов прямого секвенирования;
А.Г. Стремоухова, Б.Б. Хасигова: выполнение серологического раздела работы;
Т.Д. Пушкина: выполнение полимеразной цепной реакции с коммерческими праймерами;
Г.В. Атрошенко: подготовка к секвенированию, очистка ДНК;
О.С. Калмыкова: подбор доноров и их предварительное обследование.

Authors' contributions

L.L. Golovkina: study design, data interpretation, article writing;
R.S. Kalandarov: article writing and edition;
O.S. Pshenichnikova: search for the necessary primers, amplification, preparation for sequencing;
V.L. Surin: interpretation of direct sequencing results;
A.G. Stremoukhova, B.B. Khasigova: serological methods;
T.D. Pushkina: polymerase chain reaction with commercial primers;
G.V. Atroshchenko: preparation for sequencing, DNA purification;
O.S. Kalmykova: selection of donors and their preliminary examination.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Л. Головкина / L.L. Golovkina: <https://orcid.org/0000-0002-9423-2640>
Р.С. Каландаров / R.S. Kalandarov: <https://orcid.org/0000-0002-7730-8367>
О.С. Пшеничникова / O.S. Pshenichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-5752-8146>
В.Л. Сурин / V.L. Surin: <https://orcid.org/0000-0002-1890-4492>

А.Г. Стремоухова / A.G. Stremoukhova: <https://orcid.org/0000-0002-1705-7535>
Т.Д. Пушкина / T.D. Pushkina: <https://orcid.org/0000-0002-8801-5578>
Г.В. Атрошенко / G.V. Atroshchenko: <https://orcid.org/0000-0001-6635-8791>
О.С. Калмыкова / O.S. Kalmykova: <https://orcid.org/0000-0002-6897-5977>
Б.Б. Хасигова / B.B. Khasigova: <https://orcid.org/0000-0002-3974-2189>

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 Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia.

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

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-83-89



Полиморфизм аллелей ABO^*O и его клиническое значение

Л.Л. Головкина, Р.С. Каландаров, О.С. Пшеничникова, В.Л. Сурин, А.Г. Стремоухова, Т.Д. Пушкина, Г.В. Атрощенко, О.С. Калмыкова, Б.Б. Хасигова

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

Контакты: Лариса Леонидовна Головкина largol@mail.ru

Введение. Известны 62 аллеля ABO^*O системы ABO. Некоторые аллели ABO^*O могут сопровождаться присутствием остаточной A-гликозилтрансферазной активности у людей группы O, что может привести к ошибкам при определении группы крови. Это подтверждает важное клиническое значение полиморфизма аллелей ABO^*O . Знание полиморфизмов гена ABO^*O и их распространенности способствует предупреждению ошибок при определении группы крови системы ABO.

Цель исследования – изучить варианты аллелей гена ABO^*O у россиян.

Материалы и методы. Обследована кровь 14 000 человек. Группу крови определяли с применением Цоликлонов анти-A, анти-Асл (анти-A слабый), анти-B, лектина (анти-A₁) и гелевых карт, а также перекрестным методом с использованием стандартных эритроцитов O, A, B. У 1 пациентки для выявления слабого варианта антигена A применили метод адсорбции-элюции с холодной элюцией, а для устранения блокирующих антигены плазменных факторов – метод тепловой элюции. Молекулярное определение аллелей ABO^*O проведено 130 лицам методами полимеразной цепной реакции с секвенс-специфическими праймерами и прямого секвенирования по Сэнгеру.

Результаты. Выявлено 13 аллельных вариантов гена ABO^*O (10 с типичной делецией с.261delG/N и 3 недецеционных аллеля с полиморфизмом с.802G>A). Делеционные аллели $ABO^*O.01$ были обнаружены у 92,85 % обследованных, недецеционные аллели группы $ABO^*O.02$ – у 7,15 %. Аллель $ABO^*O.01.01$ был обнаружен с частотой 67,14 %, другие делеционные аллели – значительно реже: $ABO^*O.01.02$ и $ABO^*O.01.11$ – по 5,71 %, $ABO^*O.01.26$ – 5,00 %, $ABO^*O.01.12$ – 4,30 %, $ABO^*O.01.13$ и $ABO^*O.01.44$ – по 1,43 %, $ABO^*O.01.05$, $ABO^*O.01.46$, $ABO^*O.01.68$ – по 0,71 %. Неделеционные аллели встречались со следующей частотой: $ABO^*O.02.01$ – 4,30 %, $ABO^*O.02.03$ – 2,14 %, $ABO^*O.02.02$ – 0,71 %. У всех лиц с группой O с недецеционным аллелем установлена группа O_{ар}, кроме 1 пациентки (с генотипом $ABO^*O.01.02$ O_{ар}), у которой была группа O_б.

Заключение. Впервые даны иммуногенетические характеристики россиян по генам ABO^*O . Эритроцитарная генотипика помогает разрешить неоднозначность результатов серологических методов исследования и позволяет понять механизмы формирования разных фенотипов. Для правильного определения естественных изогемагглютининов и слабых вариантов антигенов необходимо применение не менее 2 разных серологических методик.

Ключевые слова: полиморфизм аллелей ABO^*O , группоспецифические гликозилтрансферазы, остаточная активность гликозилтрансфераз, генетическое типирование

Для цитирования: Головкина Л.Л., Каландаров Р.С., Пшеничникова О.С. и др. Полиморфизм аллелей ABO^*O и его клиническое значение. Онкогематология 2021;16(4):83–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-83-89.

Polymorphism of ABO^*O alleles and its clinical significance

L.L. Golovkina, R.S. Kalandarov, O.S. Pshenichnikova, V.L. Surin, A.G. Stremoukhova, T.D. Pushkina, G.V. Atroshchenko, O.S. Kalmykova, B.B. Khasigova

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

Contacts: Larisa Leonidovna Golovkina largol@mail.ru

Background. 62 ABO^*O alleles of the ABO system are known. Some ABO^*O alleles may be accompanied by the presence of residual A-glycosyltransferase activity in people of group O, which may lead to errors in determining the blood group. This confirms the important clinical significance of the ABO^*O allele polymorphism. Knowledge of ABO^*O gene polymorphisms and their prevalence contributes to the prevention of errors in determining the blood group of the ABO system.

Objective: to study allele variants of the ABO^*O gene in Russians.

Materials and methods. The blood samples of 14,000 people were examined. The blood group was determined using anti-A, anti-Aweak, anti-B, lectin (anti-A₁) and gel cards, as well as by cross-sectional method using standard red blood

cells of O, A, and B groups. In one patient, the method of adsorption-elution with cold elution was used to identify a weak variant of antigen A, and the method of thermal elution was used to eliminate antigen- blocking plasma factors. Molecular determination of *ABO*O* alleles was performed in 130 individuals by polymerase chain reaction with sequence-specific primers and Sanger direct sequencing.

Results. 13 allelic variants of the *ABO*O* gene were identified (10 with a typical deletion of c.261delG/N and 3 nondeletional alleles with polymorphism c.802G>A). Deletion alleles of *ABO*O.01* were found in 92.85 % of the examined patients, non-deletion alleles of *ABO*O.02* group – in 7.15 % of cases. The *ABO*O.01.01* allele was detected with a frequency of 67.14 %, other deletion alleles – much less frequently: *ABO*O.01.02* and *ABO*O.01.11* – 5.71 %, *ABO*O.01.26* – 5.00 %, *ABO*O.01.12* – 4.30 %, *ABO*O.01.13* and *ABO*O.01.44* – 1.43 %, *ABO*O.01.05*, *ABO*O.01.46*, *ABO*O.01.68* – 0.71 % each. Non-deletional alleles were found with the following frequencies: *ABO*O.02.01* – 4.3 %, *ABO*O.02.03* allele – 2.14 %, *ABO*O.02.02* – 0.71 %. All individuals with the O group with the nondeletional allele had the O_{ep} group, except for one patient (with the *ABO*O.01.02 O.02.02* genotype), who had the O_{e} group.

Conclusion. For the first time, the immunogenetic characteristics of Russians are given according to *ABO*O* genes. Erythrocyte genomics helps to resolve the ambiguity of serological methods results and allows understanding mechanisms of different phenotypes formation. For the correct definition of natural isohemagglutinins and weak antigens variants should be used at least two different serological methods.

Key words: *ABO*O* allele polymorphism, group-specific glycosyltransferases, residual activity of glycosyltransferases, genetic typing

For citation: Golovkina L.L., Kalandarov R.S., Pshenichnikova O.S. et al. Polymorphism of *ABO*O* alleles and its clinical significance. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(4):83–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-83-89.

Введение

Система ABO – важнейшая антигенная система эритроцитов, имеющая исключительно большое значение в трансфузиологической и трансплантационной практике. Антигены системы ABO являются карбогидратами. Гены системы ABO кодируют синтез группоспецифических гликозилтрансфераз, которые переносят карбогидраты на эритроциты. В настоящее время известны 62 аллеля *ABO*O*, которые кодируют функционально неактивные варианты гликозилтрансфераз, вследствие чего лица с группой крови O не имеют на эритроцитах ни антигена A, ни антигена B, а присутствует только субстанция-предшественница H. Однако некоторые аллели *ABO*O* могут сопровождаться присутствием остаточной A-гликозилтрансферазной активности у лиц группы O, что может привести к ошибкам при определении группы крови и к посттрансфузионным реакциям и осложнениям. Этим обусловлено клиническое значение полиморфизма аллелей *ABO*O*.

Иммунологические методы определения группы крови системы ABO имеют ограничения в применении. Наиболее надежное установление правильной группы крови обеспечивает генетическое типирование. Знание полиморфизмов гена *ABO*O* и их распространенности способствует предупреждению ошибок при определении групповой принадлежности доноров и реципиентов. Данное исследование является продолжением работы по изучению полиморфизма аллелей системы ABO у россиян.

Цель исследования – изучить варианты аллелей гена *ABO*O* у россиян.

Материалы и методы

Материалом исследования служили эритроциты и сыворотки 14000 пациентов с заболеваниями систе-

мы крови, доноров компонентов крови и здоровых лиц, обратившихся в лабораторию по поводу проблем в определении группы крови системы ABO в других лечебно-профилактических учреждениях и станциях переливания крови г. Москвы и других регионов России. Образцы ДНК из ядерных клеток периферической крови выделяли после получения информированного согласия.

Эритроциты исследовали методом гемагглютинации на плоскости с использованием Цоликлонов анти-A (активный компонент – смесь моноклональных антител класса иммуноглобулинов M (IgM), секретируемых 2 мышинными гибридами A-90/16 и A-86/3, – вариант R и/или смесь моноклональных антител класса IgM, секретируемых 2 мышинными гибридами A-90/16 и 9113D10, – вариант F), анти-Aсл (анти-A слабый, активный компонент – моноклональные антитела класса IgM, секретируемые мышинной гибридомой A-86/3 и реагирующие с эритроцитами, содержащими антигены A_1 , A_2 , A_3 , Ax), анти-B (активный компонент – моноклональные антитела класса IgM, секретируемые мышинной гибридомой B-85/2-B8, – вариант R или смесь моноклональных антител класса IgM, секретируемых мышинными гибридами B-85/2-B8 и B-85/1-D2, – вариант F), лектина *Dolichus biflorus* для идентификации антигена A_1 (не реагирует с эритроцитами, содержащими антиген A_2 или более слабые формы A антигена; в отдельных случаях дает неполную мелкозернистую агглютинацию с эритроцитами фенотипов A_2 , A_3 , Ax и т.д.) фирмы «Гематолог» (Россия), а также с помощью гелевых карт DiaClon ABO/D + Reverse Grouping фирмы BioRad (Швейцария).

Для проверки возможного присутствия слабых вариантов антигена A применяли метод адсорбции-элюции: инкубация эритроцитов с Цоликлоном анти-A с последующей холодной элюцией по методике AABB

[1]. Для удаления возможных блокирующих антигены плазменных факторов применяли тепловую элюцию с предварительной обработкой эритроцитов 6 % бычьим альбумином по методике AABV [1].

Перекрестное определение группы крови проводили в реакции солевой агглютинации на плоскости и в 96-луночных планшетах с применением стандартных эритроцитов групп крови O, A, B.

Геномную ДНК выделяли с помощью реактивов фирмы VAG (Германия) по методике производителя. Концентрацию и чистоту ДНК определяли на спектрофотометре. Одна оптическая единица (OD) соответствовала концентрации ДНК 50 нг/мкл. Чистота ДНК, определяемая по отношению показателей при 260 и 280 нм (OD 260/280), составляла 1,6–1,8, концентрация конечной ДНК – 50–100 нг/мкл.

Метод полимеразной цепной реакции выполняли с праймерами для выявления генотипов системы ABO (ABO-TYPE, ABO-variants TYPE) производства той же фирмы по методике производителя. Детекцию полученных результатов осуществляли посредством электрофореза продуктов амплификации в 2 % агарозном геле, содержащем бромистый этидий (1 мкг/мл) в TBE-буфере (из 10 × TBE с добавлением бидистиллированной

воды готовили рабочий раствор, который содержал 1 M Tris base, 0,83 M Boric acid, 10 mM EDTA, pH составляет 8,0) при напряженности электрического поля 10–15 В/см. В лунки геля вносили по 10 мкл амплификационной смеси. Результаты визуализировали в ультрафиолетовом свете ($\lambda = 310$ нм) с помощью транс-иллюминатора в виде полос ярко-оранжевого цвета. Наличие полос амплификации внутреннего положительного контроля свидетельствовало о корректности проведенной полимеразной цепной реакции. Прямое секвенирование проводили по методу Сэнгера с помощью набора реактивов ABI PRISM® BigDye® Terminator v3.1.

Результаты

Аллели *ABO*O* были идентифицированы молекулярными методами у 130 человек, в том числе у гетерозигот в сочетании с разными вариантами антигена A (107 человек имели аллель *ABO*O*) и антигена B (13 человек имели аллель *ABO*O*), а также у 10 человек с группой крови O (20 аллелей). Таким образом, у обследованных лиц выявлено 140 аллелей *ABO*O*. При этом всего было обнаружено 13 вариантов аллеля *ABO*O*, из них 10 делеционных аллелей группы *ABO*O.01*

Аллельные варианты гена *ABO*O* по результатам прямого секвенирования (130 человек, 140 аллелей)

Frequency of allele polymorphisms *ABO*O* according to direct sequencing results ($n = 130, 140$ alleles)

№	Аллель (новая но- менклатура) Allele (new nomen- clature)	Частота аллелей Allele frequency		Характерные замены Characteristic substitutions
		абсолют- ная absolute	относитель- ная, % relative, %	
1	<i>O.01.01</i>	94	67,14	c.261delG/N
2	<i>O.01.02</i>	8	5,71	c.106G>T, c.188G>A, c.189C>T, c.220C>T, c.261delG/N, c.297A>G, c.646T>A, c.681G>A, c.771C>T, c.829G>A
3	<i>O.01.05</i>	1	0,71	c.261delG/N, c.297A>G
4	<i>O.01.11</i>	8	5,71	c.261delG/N, c.297A>G, c.542G>A, c.646T>A, c.681G>A, c.771C>T, c.829G>A
5	<i>O.01.12</i>	6	4,30	c.261delG/N, c.297A>G, c.595C>T, c.646T>A, c.681G>A, c.771C>T, c.829G>A
6	<i>O.01.13</i>	2	1,43	c.261delG/N, c.297A>G, c.646T>A, c.681G>A, c.771C>T, c.829G>A
7	<i>O.01.26</i>	7	5,00	c.261delG/N, c.768C>A
8	<i>O.01.44</i>	2	1,43	c.261delG/N, c.297A>G, c.646T>A, c.771C>T, c.829G>A
9	<i>O.01.46</i>	1	0,71	c.261delG/N, c.646T>A, c.771C>T, c.829G>A
10	<i>O.01.68</i>	1	0,71	c.106G>T, c.188G>A, c.189C>T, c.261delG/N, c.297A>G, c.646T>A, c.681G>A, c.771C>T, c.829G>A
11	<i>O.02.01</i>	6	4,30	c.53G>T, c.220C>T, c.297A>G, c.526C>G, c.802G>A
12	<i>O.02.02</i>	1	0,71	c.297A>G, c.526C>G, c.649C>T, c.689G>A, c.802G>A
13	<i>O.02.03</i>	3	2,14	c.689G>A, c.802G>A
	<i>Всего Total</i>	<i>140</i>	<i>100</i>	

и 3 недецеионных аллеля группы $ABO^*O.02$: $ABO^*O.02.01$, $ABO^*O.02.02$ и $ABO^*O.02.03$ (см. таблицу). Делеционных аллелей было 130 (92,85 %). Наиболее часто встречался аллель $ABO^*O.01.01$ (94 (67,14 %) случая), значительно реже — другие делеционные аллели: $ABO^*O.01.02$ и $ABO^*O.01.11$ (по 8 (5,71 %) случаев), $ABO^*O.01.26$ (7 (5,00 %) случаев), $ABO^*O.01.12$ (6 (4,30 %) случаев), $ABO^*O.01.13$ и $ABO^*O.01.44$ (по 2 (1,43 %) случая), $ABO^*O.01.05$, $ABO^*O.01.46$ и $ABO^*O.01.68$ (по 1 (0,71 %) случаю). Было выявлено 10 недецеионных аллелей (7,15 %): $ABO^*O.02.01$ (6 (4,30 %) случаев), $ABO^*O.02.03$ (3 (2,14 %) случая), $ABO^*O.02.02$ (1 (0,71 %) случай).

Интересный случай, связанный с затруднениями в определении группы крови, был обнаружен у больной Л.Е.В., которой проведена трансплантация почки. В лечебно-профилактическом учреждении, куда поступила пациентка, фенотипически была определена группа О, так как эритроциты не взаимодействовали с Цоликлонами анти-А и анти-В, а в гелевых колонках перекрестным методом был идентифицирован положительный результат со стандартными эритроцитами А и В, что трактовали как присутствие естественных изогемагглютининов анти-А и анти-В (α и β). Однако у больной после переливания плазмы группы О была отмечена посттрансфузионная реакция с внутрисосудистым гемолизом. Кровь больной была доставлена в НИИ гематологии в лабораторию трансфузиологической иммуногематологии. Исследование в нашей лаборатории в гелевых картах DiaClon ABO/D + Reverse Grouping фирмы BioRad (Швейцария) показало отрицательный результат в колонках с реактивами анти-А и анти-В и положительный результат в колонках с нейтральным гелем при взаимодействии между сывороткой больной и стандартными эритроцитами А и В. Однако при использовании классического метода взаимодействия сыворотки больной со стандартными эритроцитами А, В и О наблюдали отсутствие агглютинации с эритроцитами группы О, крупнозернистую агглютинацию с эритроцитами группы В и среднезернистую агглютинацию на фоне небольшого количества несклеенных эритроцитов с эритроцитами группы А. При визуализации под микроскопом реакции сыворотки больной со стандартными эритроцитами группы А наблюдали формирование длинных «монетных столбиков», закручивающихся в ложные агглютинаты. При добавлении теплого физиологического раствора эти «монетные столбики» полностью распались на неизмененные эритроциты. В реакции солевой агглютинации в 96-луночных планшетах после инкубации при температуре 37 °С фиксировали отрицательный результат. Таким образом, было сделано заключение об отсутствии у больной естественного агглютинина анти-А (α). Титр естественных агглютининов анти-В (β) составил 1:8; иммунные групповые антитела не были выявлены. Для проверки возможного присутствия слабого варианта антигена А была выполнена реакция адсорбции-элюции: проведены ин-

кубация эритроцитов больной с Цоликлоном анти-А и последующая холодная элюция. Элюат с эритроцитов не реагировал со стандартными эритроцитами группы А. Таким образом, фиксированные антитела анти-А на эритроцитах не были обнаружены, т.е. наличие слабого антигена А не подтверждено. Для устранения возможной блокировки антигенов высокоактивными антиэритроцитарными антителами применяли тепловую элюцию с предварительной обработкой эритроцитов 6 % бычьим альбумином. После снятия элюата эритроциты больной не реагировали с Цоликлонами анти-А, что свидетельствовало об отсутствии блокирующих агентов. Для окончательного уточнения группы крови провели генетическое исследование. Методами прямого секвенирования и полимеразной цепной реакции с секвенс-специфическими праймерами у больной Л.Е.В. был установлен генотип $ABO^*O.01.02$ $O.02.02$, т.е. подтверждено присутствие недецеионного аллеля $ABO^*O.02.02$ и делеционного аллеля $ABO^*O.01.02$. Анализ результатов молекулярного и серологического методов исследования позволил сделать заключение о наличии у больной I группы крови с формулой O_{β} .

У других обследованных с группой крови О, в числе у всех лиц с недецеионными аллелями, установлена формула $O_{\alpha\beta}$.

Результаты исследования крови пациентки Л.Е.В. подтверждают, что для правильного определения группы крови системы АВО недостаточно применения одних лишь гелевых методов, которые не всегда могут заменить классические серологические тесты. Для подтверждения или исключения присутствия как естественных изогемагглютининов, так и слабых вариантов антигенов необходимо применение как минимум 2 разных методик.

Обсуждение

Аллели ABO^*O имеют много форм, которые принято делить на 2 основные группы: делеционные и недецеионные. Формирование аллеля $ABO^*O.01.01$ (аллель ABO^*O^I по старой классификации) происходит вследствие делеции одного нуклеотида гуанина в позиции 261 (с.261delG), что приводит к сдвигу рамки считывания, формированию незрелого стоп-кодона и раннему обрыву трансляции. Эта делеция — единственное отличие $ABO^*O.01.01$ от референсного аллеля $ABO^*A1.01$. Следствием такой мутации является синтез усеченного белка гликозилтрансферазы, который функционально не активен [2]. Второй аллель $ABO^*O.01.02$ (аллель ABO^*O^{IV} по старой классификации) имеет ту же самую делецию нуклеотида с.261delG с дополнительными заменами 9 нуклеотидов: в экзоне 3 — с.106G>T, в экзоне 4 — с.188G>T и с.189C>T, в экзоне 5 — с.220C>T, в экзоне 6 — с.297A>G, в экзоне 7 — с.646T>A, с.681G>A, с.771C>T и с.829G>A. Три из них являются смысловыми (миссенс) и вызывают замены аминокислот (p.Val36Phe, p.Arg63His и p.Pro74Ser), но мутация

с.261delG приводит к синтезу аналогичного усеченного и функционально неактивного белка гликозилтрансферазы. Есть данные, что аллели *ABO*O.01.01* и *ABO*O.01.02* кодируют ацетилгликозилтрансферазы, которые могут считаться малыми антигенами гистосовместимости [3]. Основой формирования других делеционных аллелей будет та же делеция нуклеотида в позиции 261 (с.261delG) в сочетании с другими мутациями (см. таблицу).

В нашем исследовании аллель *ABO*O.01.01* был обнаружен с частотой 67,14 %, другие делеционные аллели — значительно реже: *ABO*O.01.02* и *ABO*O.01.11* — по 5,71 %, *ABO*O.01.26* — 5,00 %, *ABO*O.01.12* — 4,30 %, *ABO*O.01.13* и *ABO*O.01.44* — по 1,43 %, *ABO*O.01.05*, *ABO*O.01.46*, *ABO*O.01.68* — по 0,71 %.

Все другие аллели гена *ABO*O* называются делеционными *ABO*O.01.01*-подобными или *ABO*O.01.02*-подобными и недеletionными *ABO*O.02*-подобными аллелями. Различия между *ABO*O.01.01*-подобными и *ABO*O.01.02*-подобными аллелями иногда условны, потому что некоторые из них представляют собой гибриды, формирующиеся из нуклеотидных последовательностей основных аллелей *ABO*O.01.01* и *ABO*O.01.02*.

Аллели *ABO*O.01.01*-подобные (с мутацией с.261delG) и *ABO*O.01.02*-подобные (с мутациями с.261delG и с.297A>G и несколькими иными заменами, характеризующими аллель *ABO*O.01.02*, — с.646T>C, с.681G>A, с.771C>T, с.829G>A) делятся на 3 большие группы:

- 1) имеющие типичные для *ABO*O.01.01* или *ABO*O.01.02* нуклеотидные последовательности и новые дополнительные нуклеотидные замены, отсутствующие в общих аллелях *ABO*O*;
- 2) имеющие типичные последовательности и дополнительно какие-нибудь замены нуклеотидов, характерные для общих аллелей *ABO*, так называемые гибридные аллели;
- 3) А. *ABO*O.01.01*-подобные с заменой с.467C>T, свойственной аллелю *ABO*A1.02*, и с 1–2 новыми мутациями;

Б. *ABO*O.01.02*-подобные аллели, в основе которых присутствуют последовательности, характерные для *ABO*O.01.44* (см. таблицу), с одной новой мутацией [4].

Выявленный аллель *ABO*O.01.26* принято относить к *ABO*O.01.01*-подобным. Этот аллель имеет делецию с.261delG и дополнительную замену с.768C>T, отсутствующую в общих аллелях *ABO*O*.

Аллели *ABO*O.01.05* и *ABO*O.01.46* предпочитают относить к *ABO*O.01.02*-подобным за характерные мутации с.297A>G и с.646T>A, с.771C>T и с.829G>A соответственно. Выявленные варианты *ABO*O.01.13*, *ABO*O.01.44*, *ABO*O.01.11* и *ABO*O.01.12* тоже принадлежат группе *ABO*O.01.02*-подобных аллелей. Аллель *ABO*O.01.68* несет дополнительные замены с.106G>T в экзоне 3, с.188G>A и с.189C>T в экзоне 4 и с.220C>T в экзоне 5. Аллель *ABO*O.01.11* содержал дополнительную мутацию с.542G>A, *ABO*O.01.12* — с.595C>T. Аллель

*ABO*O.01.44* является гибридной структурой: он имеет тот же нуклеотид в позиции 681, что и *ABO*A1.01*, т.е. с.681G, и остальные мутации, присущие аллелю *ABO*O.01.02*.

Аллель *ABO*O.02.01* (*ABO*O²* или *ABO*O03* по старой классификации) относится к недеletionным, так как у него отсутствует типичная делеция гуанина в позиции 261 (с.261delG). Формирование недеletionного аллеля *ABO*O.02.01* происходит в результате несинонимичных замен, которые приводят к повреждению синтеза аминокислот, являющихся местами связывания сахаров. Этот аллель является **химерным** и формируется из последовательностей экзона 7 аллеля *ABO*B* в позиции 526 и аллеля *ABO*A* в позициях 703, 796 и 802 [5, 6]. По другой версии, данный аллель отличается от референсного *ABO*A1.015* отдельными нуклеотидными заменами в кодирующих последовательностях — с.53G>T, с.220C>T, с.297A>G, с.526C>G и с.802G>A [7]. Четыре из этих замен нуклеотидов (с.53G>T, с.220C>T, с.526C>G и с.802G>A) являются миссенс-мутациями и приводят к заменам аминокислот (p.Arg18Leu, p.Pro74Ser, p.Arg176Gly и p.Gly268Arg соответственно). Замена с.220C>T характерна для аллеля *ABO*O.01.02*, в то время как с.297A>G и с.526C>G типичны для аллеля *ABO*B.01*. Таким образом, аллель *ABO*O.02.01* представляет собой гибрид аллелей *ABO*O.01.02* и *ABO*B.01*. Отмечено, что новые мутации с.802G>A (присутствующая у аллеля *ABO*AW.8*) и с.803G>C (присутствующая обычно у аллеля *ABO*B.01*) приводят к замене аминокислоты глицин на аргинин в позиции 268 (p.Gly268Arg). Этот недеletionный аллель *ABO*O.02.01* является нефункциональным. Вероятным объяснением этому феномену представляется инактивация в *ABO*O.02.01* гликозилтрансферазы именно из-за нарушения структуры сайта для связывания сахаров вследствие присутствия аргинина в позиции 268 [4]. В лабораторных условиях показано, что у А-гликозилтрансферазы и В-гликозилтрансферазы с заменой p.Gly268Arg энзиматическая активность не определяется [8]. Когда аллель *ABO*O.02.01* был впервые обнаружен, предполагалось, что он кодирует фенотип О, подобный тем, которые кодируются делеционными аллелями *ABO*O* [9].

Однако некоторые последующие данные свидетельствуют, что это не так. Описанные мутации, характерные для данного аллеля, не повреждают рамку считывания, и синтез А-, В-гликозилтрансфераз все-таки происходит. Есть сообщения о кодируемых аллелем *ABO*O.02.01* гликозилтрансферазах, обладающих остаточной активностью [10], т.е. недеletionные аллели *ABO*O* иногда могут кодировать фрагмент А-гликозилтрансферазы со слабой активностью, которая проявляется синтезом малого количества антигена А на эритроцитах, определяемого только чувствительными серологическими методами, или идентифицируется по снижению активности естественных агглютининов анти-А (α) при перекрестном типировании [6, 11, 12].

Так, A. Seltsam и соавт. отмечают, что иногда недеletionные *ABO*O.02.01*-подобные аллели могут продуцировать определяемые количества антигена А. Эти авторы рассматривают *ABO*O.02.01*-подобные аллели как пограничные аллели между слабыми подгруппами А и группой крови О [11]. Предполагается, что нуклеотидный полиморфизм в регуляторных регионах вне кодирующей последовательности гена *ABO*O* или эпигеномные факторы, такие как метилирование ДНК, могут играть роль в различном проявлении А-активности аллелей *ABO*O.02.01* [13, 14].

Поскольку *ABO*O.02.01* встречается с частотой примерно 5 % от всех аллелей *ABO*O* у лиц европеоидной и негроидной рас, то этот аллель имеет намного большее значение в АВО-типировании, чем редкие субгрупповые аллели, способные продуцировать слабые А-фенотипы, частота которых оценивается менее чем в 0,02 % среди лиц с группой крови А [15]. По другим данным, частота *ABO*O.02.01* составляет от 1 до 7 % в различных популяциях [9, 16]. Всего пока описано только 3 недеletionных аллеля *ABO*O* [17, 18]. В наших исследованиях общая частота встречаемости 3 недеletionных аллелей составила 7,15 %: *ABO*O.02.01* — 4,3 %, *ABO*O.02.03* — 2,14 %, *ABO*O.02.02* — 0,71 %.

F.F. Wagner и соавт. подчеркивают, что кодирование некоторыми недеletionными аллелями *ABO*O* минимальных количеств антигена А приводит иногда к снижению активности естественных агглютининов анти-А (α) ниже уровня, определяемого серологическими методами, в плазме крови таких индивидов. По мнению авторов, отсутствие ожидаемых агглютининов является наиболее частой причиной проблем при перекрестном определении группы крови системы АВО у доноров с группой крови О, имеющих недеletionные аллели [12].

Однако в исследованиях М.Н. Yazer и соавт. у всех лиц, гетерозиготных по аллелю *ABO*O.02.01*, на эритроцитах не было обнаружено антигена А, в плазме

крови не было найдено А-гликозилтрансферазной активности выше порогового уровня, титры агглютининов анти-А и анти- A_1 были снижены, но это не приводило к противоречиям при определении группы крови системы АВО. По данным этих авторов, при переливании эритроцитов от доноров с аллелем *ABO*O.02.01* реципиентам группы О не было отмечено посттрансфузионных реакций и осложнений [19]. Однако, как отмечено выше, в противоположном случае, т.е. при переливании плазмы группы О пациентке Л.Е.В. с генотипом *ABO*O.01.02 O.02.02* имела место посттрансфузионная гемолитическая реакция, что вместе с отсутствием у больной естественных изогемагглютининов анти-А (α), по нашему мнению, подтверждает проявление остаточной А-гликозилтрансферазной активности у данной пациентки с аллелем *ABO*O.02*.

Заключение

Современные молекулярные методы позволяют идентифицировать редкие аллели генов и даже иногда генотипы системы АВО без обследования членов семьи. Впервые даны иммуногенетические характеристики россиян по генам *ABO*O*. Эритроцитарная геномика помогает разрешить неоднозначность результатов серологических методов исследования, позволяет понять истинные механизмы формирования того или иного фенотипа у людей и вносит полноценный вклад в обеспечение иммунологической безопасности трансфузий гемокомпонентов. Подтверждено, что в настоящее время классические серологические методы сохраняют свое значение, так как гелевые тесты не всегда обеспечивают правильный результат при прямом и перекрестном определении группы крови системы АВО. Для обнаружения или исключения присутствия как естественных изогемагглютининов, так и слабых вариантов антигенов необходимо применение как минимум 2 разных серологических методик, дополняющих друг друга.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Technical manual. Ed.: M.E. Brecher. 18th edn. Bethesda, AABB, 2017.
2. Yamamoto F., Clausen H., White T. et al. Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system. *Nature* 1990;345(6272):229–33. DOI: 10.1038/345229a0.
3. Eiz-Vesper B., Seltsam A., Blasczyk R. ABO glycosyltransferases as potential source of minor histocompatibility antigens in allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion* 2005;45(6):960–8. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2005.04370.x.
4. Yip S.P. Sequence variation at the human ABO locus. *Ann Hum Genet* 2002;66(Pt 1):1–27. DOI: 10.1017/S0003480001008995.
5. Seltsam A., Hallensleben M., Kollmann A., Blasczyk R. The nature of diversity and diversification at the ABO locus. *Blood* 2003;102(8):3035–42. DOI: 10.1182/blood-2003-03-0955.
6. Hosseini-Maaf B., Irshaid N.M., Hellberg A. et al. New and unusual O alleles at the ABO locus are implicated in unexpected blood group phenotypes. *Transfusion* 2005;45(1):70–81. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2005.04195.x.
7. Amado M., Bennett E.P., Carneiro F., Clausen H. Characterization of the histo-blood group O_2 gene and its protein product. *Vox Sang* 2000;79(4):219–26. DOI: 10.1159/000056734.
8. Yamamoto F., McNeil P.D. Amino acid residue at codon 268 determines both activity and nucleotide-sugar donor substrate specificity of human histo-blood group A and B transferases. *J Biol Chem* 1996;271(18):10515–20. DOI: 10.1074/jbc.271.18.10515.
9. Grunnet N., Steffensen R., Bennett E.P., Clausen H. Evaluation of histo-blood group ABO genotyping in a Danish population: frequency of a novel O allele defined as O_2 . *Vox Sang* 1994;67(2):210–5. DOI: 10.1111/j.1423-0410.1994.tb01662.x.

10. Lee H.J., Barry C.H., Borisova S.N. et al. Structural basis for the inactivity of human blood group O₂ glycosyltransferase. *J Biol Chem* 2005;280(1):525–9. DOI: 10.1074/jbc.M410245200.
11. Seltsam A., Das Gupta C., Wagner F.F., Blasczyk R. Nondeletional ABO*O alleles express weak blood group A phenotypes. *Transfusion* 2005;45(3):359–65. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2005.04228.x.
12. Wagner F.F., Blasczyk R., Seltsam A. Nondeletional ABO*O alleles frequently cause blood donor typing problems. *Transfusion* 2005;45(8):1331–4. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2005.00206.x.
13. Kominato Y., Hata Y., Takizawa H., Tsuchiya T. Expression of human histo-blood group ABO genes is dependent upon DNA methylation of the promoter region. *J Biol Chem* 2000;274(52):37240–50. DOI: 10.1074/jbc.274.52.37240.
14. Yu L.C., Chang C.Y., Twu Y.C., Lin M. Human histo-blood group ABO glycosyltransferase genes: different enhancer structures with different transcriptional activities. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;273(2):459–66. DOI: 10.1006/bbrc.2000.2962.
15. Daniels G. Human blood groups. 2nd edn. Oxford: Blackwell Scientific, 2002.
16. Chester M.A., Olsson M.L. The ABO blood group gene: a locus of considerable genetic diversity. *Transfus Med Rev* 2001;15(3):177–200. DOI: 10.1053/tmr.2001.24591.
17. Ogasawara K., Yabe R., Uchikawa M. et al. Recombination and gene conversion-like events may contribute to ABO gene diversity causing various phenotypes. *Immunogenetics* 2001;53(3):190–9. DOI: 10.1007/s002510100315.
18. Olsson M.L., Chester M.A. Evidence for a new type of O allele at the ABO locus, due to a combination of the A2 nucleotide deletion and the Ael nucleotide insertion. *Vox Sang* 1996;71(2):113–7. DOI: 10.1046/j.1423-0410.1996.7120113.x.
19. Yazer M.H., Hult A.K., Hellberg A. et al. Investigation into A antigen expression on O₂ heterozygous group O-labeled red blood cell units. *Transfusion* 2008;48(8):1650–7. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.01732.x.

Вклад авторов

Л.Л. Головкина: разработка дизайна исследования, интерпретация данных, написание статьи;
 Р.С. Каландаров: участие в подготовке статьи для редакции;
 О.С. Пшеничникова: поиск необходимых праймеров, проведение амплификации, подготовка к секвенированию;
 В.Л. Сурин: расшифровка результатов прямого секвенирования;
 А.Г. Стрёмухова, Б.Б. Хасигова: выполнение серологического раздела работы;
 Т.Д. Пушкина: выполнение полимеразной цепной реакции с коммерческими праймерами;
 Г.В. Атрошенко: подготовка к секвенированию, очистка ДНК;
 О.С. Калмыкова: подбор доноров и их предварительное обследование.

Authors' contributions

L.L. Golovkina: study design, data interpretation, article writing;
 R.S. Kalandarov: article writing and edition;
 O.S. Pshenichnikova: search for the necessary primers, amplification, preparation for sequencing;
 V.L. Surin: interpretation of direct sequencing results;
 A.G. Stremoukhova, B.B. Khasigova: serological methods;
 T.D. Pushkina: polymerase chain reaction with commercial primers;
 G.V. Atroshchenko: preparation for sequencing, DNA purification;
 O.S. Kalmykova: selection of donors and their preliminary examination.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Л. Головкина / L.L. Golovkina: <https://orcid.org/0000-0002-9423-2640>
 Р.С. Каландаров / R.S. Kalandarov: <https://orcid.org/0000-0002-7730-8367>
 О.С. Пшеничникова / O.S. Pshenichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-5752-8146>
 В.Л. Сурин / V.L. Surin: <https://orcid.org/0000-0002-1890-4492>
 А.Г. Стрёмухова / A.G. Stremoukhova: <https://orcid.org/0000-0002-1705-7535>
 Т.Д. Пушкина / T.D. Pushkina: <https://orcid.org/0000-0002-8801-5578>
 Г.В. Атрошенко / G.V. Atroshchenko: <https://orcid.org/0000-0001-6635-8791>
 О.С. Калмыкова / O.S. Kalmykova: <https://orcid.org/0000-0002-6897-5977>
 Б.Б. Хасигова / B.B. Khasigova: <https://orcid.org/0000-0002-3974-2189>

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 Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 05.07.2021. **Принята к публикации:** 27.09.2021.

Article submitted: 05.07.2021. **Accepted for publication:** 27.09.2021.

Ключевые вопросы обеспечения безопасности пациента при проведении противоопухолевого лекарственного лечения в условиях дневного стационара и при амбулаторном режиме

А.А. Феденко, А.А. Коломейцева, В.О. Артемова

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: Валерия Олеговна Артемова valeria.artemova@gmail.com

Введение. В условиях продолжающейся пандемии COVID-19 вектор развития здравоохранения направлен на минимизацию контактов среди граждан, что особенно важно для онкологических пациентов с учетом иммуносупрессии, вызванной приемом цитостатиков.

Цель обзора – представить перспективы развития стационарзамещающих технологий при проведении лекарственного противоопухолевого лечения. Рассмотрены 2 основных компонента, позволяющих эффективно и безопасно осуществлять инфузии противоопухолевых препаратов в условиях дневного стационара: устройства центрального венозного доступа и инфузионные помпы, описаны различные типы данных устройств, их безопасность и опыт применения на сегодняшний день. Также рассмотрены критерии отбора пациентов, подходящих для амбулаторного лечения.

Материалы и методы. Проведен поиск доступных источников литературы, опубликованных в базах PubMed, Medline, eLIBRARY, Cochrane Library, CyberLeninka, Global.health и др. Было найдено и проанализировано 42 источника, опубликованных с 2002 по 2021 г.

Результаты. Амбулаторное проведение противоопухолевого лекарственного лечения – реальная альтернатива пребыванию в стационаре, основанная на многолетнем мировом опыте. Уровень квалификации медицинского персонала, участвующего в лечебном процессе, должен позволять на ранних этапах отслеживать развитие нежелательных явлений различного генеза. В условиях продолжающейся пандемии COVID-19 важно обеспечить непрерывность лечебного процесса, при этом минимизировав риски для пациента.

Заключение. При тщательном подходе и наличии адекватной инфраструктуры проведение лекарственного лечения в условиях дневного стационара медицинской организации может снизить нагрузку на стационар круглосуточного пребывания и положительно повлиять на качество жизни онкологических пациентов и их приверженность к лечению.

Ключевые слова: химиотерапия, дневной стационар, качество жизни, порт-системы, инфузионная помпа

Для цитирования: Феденко А.А., Коломейцева А.А., Артемова В.О. Ключевые вопросы обеспечения безопасности пациента при проведении противоопухолевого лекарственного лечения в условиях дневного стационара и при амбулаторном режиме. Онкогематология 2021;16(4):90–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-90-99.

Key issues of patient safety during anticancer drug treatment in a day hospital and outpatient setting

A.A. Fedenko, A.A. Kolomeytseva, V.O. Artemova

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

Contacts: Valeriya Olegovna Artemova valeria.artemova@gmail.com

Background. In the context of the ongoing COVID-19 pandemic, the vector of healthcare development is aimed at minimizing contacts among citizens, which is especially important for cancer patients, given the immunosuppression caused by cytostatics.

The objective of the review is to present the development prospects of hospital-substituting technologies for drug anti-tumor treatment. Two main components are considered that allow effective and safe infusion of anticancer drugs in a day hospital: central venous access devices and infusion pumps, various types of these devices, their safety and experience of use today are described.

Materials and methods. We searched for available literature published in PubMed, Medline, eLIBRARY, Cochrane Library, CyberLeninka, Global.health, etc. 42 sources were found and analyzed, published from 2002 to 2021.

Results. Outpatient anticancer drug treatment is a real alternative to hospital stay, based on many years of world experience. The qualifications level of medical personnel involved in the treatment process should allow early monitoring of various adverse events development. With the ongoing COVID-19 pandemic, it is important to ensure the continuity of the treatment process while minimizing risks to the patient.

Conclusion. With a careful approach and adequate infrastructure availability, drug treatment in a day hospital can reduce the burden on round-the-clock stay hospital and positively affect the patients' quality of life and their compliance with treatment.

Key words: chemotherapy, day hospital, quality of life, port systems, infusion pump

For citation: Fedenko A.A., Kolomeytseva A.A., Artemova V.O. Key issues of patient safety during anticancer drug treatment in a day hospital and outpatient setting. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(4):90–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-90-99.

Введение

В условиях продолжающейся пандемии COVID-19 вектор развития здравоохранения направлен на минимизацию контактов среди граждан, что особенно важно для онкологических пациентов с иммуносупрессией, вызванной развитием опухоли и приемом цитостатиков [1]. Лекарственная терапия, будучи одним из 3 основных компонентов специального противоопухолевого лечения, продолжительное время осуществлялась исключительно в стационарных условиях специализированных отделений, однако современный подход к комплексному лечению онкологических пациентов допускает проведение многих схем терапии в условиях дневного стационара, а в отдельных случаях — на дому [2].

В настоящее время клиническая реализация достижений молекулярной биологии позволяет проводить персонализированное лекарственное лечение с минимальными проявлениями системной токсичности фармакологических агентов. Дополнительными инструментами, позволяющими обеспечивать эффективное и безопасное введение лекарственных средств, которыми пополнился арсенал врачей-онкологов, являются антиэметики центрального действия, препараты сопроводительной и поддерживающей терапии в онкологии, нутритивная поддержка в виде концентрированных смесей — сипингов. В рутинную практику отечественных онкологов постепенно входит организация асептического постоянного венозного доступа с помощью полностью имплантируемых венозных порт-систем, а также использование устройств независимой пролонгированной инфузионной терапии — инфузионных помп. Амбулаторное проведение химиотерапии может положительно повлиять на качество жизни пациента и снизить нагрузку на медицинский персонал, осуществляющий уход за этими пациентами. Было показано, что переход на амбулаторное введение лекарственных препаратов повысил уровень качества жизни пациентов, позволил лучше контролировать симптомы заболевания и нежелательные явления в процессе лечения [3–5]. В амбулаторных условиях можно проводить как короткие (2–7 ч), так и расширенные (1–5 дней) инфузии химиопрепа-

ратов, последние обычно проводят с помощью эластомерных инфузионных насосов (помп), которые устанавливают и снимают в дневном стационаре. На рынке представлено несколько конструкций насосов и механизмов, последней из которых является портативная одноразовая эластомерная помпа. Устройства могут быть подключены как через периферический катетер, так и с использованием центрального венозного доступа (ЦВД).

Все вышеперечисленные факторы позволяют оптимизировать возможности медицинской организации, снизить нагрузку на онкологические стационары и повысить качество жизни пациентов в процессе лечения. На сегодняшний день выбор условий и пути введения лекарственных препаратов зависит от предписанного режима химиотерапии и медицинского статуса пациента (табл. 1) [6]. Примером развития амбулаторных форм лекарственного лечения может служить недавняя публикация ASCO Post, в которой описывается успешная реализация программы домашнего проведения химиотерапии. В заключение авторы публикации сделали вывод о возможности ее выполнения при тщательном контроле протоколов лечения и домашних условий, а также при адекватном отборе пациентов [7].

Оценка статуса пациента

При амбулаторном проведении химиотерапии следует обеспечить эффективное и безопасное введение лекарственных препаратов и наблюдение за пациентом в период между курсами терапии. Врачу необходимо сделать выбор терапевтического подхода, прогнозировать соотношение вреда и пользы противоопухолевого лечения, оценить способность конкретного пациента перенести химиотерапию и определить влияние на продолжительность и качество жизни.

Первым этапом оценки рисков можно считать стабильный клинический статус пациента, позволяющий безопасно выписать его из стационара. Для этой цели можно использовать различные системы оценки общего состояния пациента, такие как шкала показателей Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) или индекс Карновского.

Таблица 1. Возможные условия введения противоопухолевых лекарственных препаратов

Table 1. Possible conditions for anticancer drugs administration

Условие Condition	Описание Description
Дневной стационар Day hospital	«Стационар одного дня». Предпочтителен при проведении краткосрочных (до 3 ч) инфузий лекарственных препаратов или инфузий средней длительности (до 6 ч) на еженедельной или ежемесячной (21–28 дней) основе [8] “One-day hospital”. It is preferable for short-term (up to 3 hours) infusions of drugs or infusions of medium duration (up to 6 hours) on a weekly or monthly (21–28 days) basis [8]
Мобильные станции Mobile stations	Данные условия оказания медицинской помощи не представлены в России There are no such conditions for medical care provision in Russia
Амбулаторный режим Outpatient settings	Данные условия оказания медицинской помощи не представлены в России There are no such conditions for medical care provision in Russia
Смешанные формы Combined forms	Предпочтителен для режимов, которые можно проводить с использованием инфузионных помп и/или при использовании таблетированных форм лекарственных средств Preferred for regimens that can be carried out using infusion pumps and/or tablet forms of drugs

Второй этап связан с возможностью использования лекарственного средства амбулаторно. В опубликованных пилотных исследованиях подтверждена безопасность применения в амбулаторных условиях (в том числе в условиях проведения — терапии на дому) ифосфамида, трабектедина и 5-фторурацила [8–10].

В случае возникновения чрезвычайной ситуации третьим этапом необходимо обеспечить пациенту возможность экстренной связи с врачом или лечебным учреждением для консультации.

На четвертом этапе необходимо оценить способность пациента к самообслуживанию и его психологический статус, а также наличие чистой домашней обстановки в период проведения лекарственного лечения и готовность членов семьи сопровождать пациента во время сеансов лечения и оказывать меры поддержки.

Необходимо отметить, что стремительное внедрение телемедицины во все разделы российского здравоохранения открывает новые перспективы во взаимодействии врача и пациента. Общемировые тенденции свидетельствуют, что удаленное наблюдение за пациентами, а также носимые устройства, фиксирующие основные показатели жизнедеятельности, будут активно задействованы, в том числе при проведении амбулаторных сеансов химиотерапии и в межцикловые периоды лечения. На сегодняшний день анонсирова-

но несколько обширных исследований в целях консолидации данного опыта [6, 11–15]. Такая возможность дистанционного мониторинга позволяет оказывать виртуальную поддержку и влияет на чувство безопасности у пациентов. Так, В. Odeh и соавт. в исследовании сделали вывод о важной роли мобильных устройств в управлении и оказании онкологической помощи, включая устранение побочных эффектов терапии, повышение приверженности к лечению, ускорение обмена информацией между пациентом и врачом [15].

В условиях продолжающейся пандемии COVID-19, когда приоритетом мировой системы здравоохранения является уменьшение контактов между гражданами для снижения скорости распространения новой коронавирусной инфекции, необходимо особенно внимательно подходить к выбору условий для проведения противоопухолевого лечения. В целях снижения количества контактов пациентов с внутрибольничной флорой, сохранения доз интервальных режимов и уменьшения рисков заражения SARS-CoV-2 пациентов с онкологическими заболеваниями амбулаторное проведение лекарственного противоопухолевого лечения в сочетании с телемедициной было выдвинуто как приемлемое решение для обеспечения безопасности пациентов [16].

Устройства для обеспечения венозного доступа

Выбор соответствующего сосудистого доступа для проведения лекарственного лечения остается предметом дискуссий среди онкологов. В литературе отсутствует четкая позиция по данному вопросу, поскольку наиболее подходящий путь введения лекарственных средств определяется совокупностью множества факторов, в том числе среди них статус пациента (возраст, наличие сопутствующей патологии), частота и продолжительность инфузионного лечения, курс назначенной химиотерапии, затраты учреждения и схемы их компенсации. В практическом здравоохранении используются периферические и различные центральные венозные катетеры (ЦВК) [17–19].

Существует 3 основных типа ЦВК, классифицируемых в зависимости от способа их введения в сосуд: туннелируемые, не туннелируемые, имплантируемые; точки их введения: подключичная, яремная вены и т.д.; их характеристик: с добавлением антибиотиков, антисептиков или другие решения (табл. 2). Недавний опрос, проведенный среди канадских врачей-онкологов и онкологических медицинских сестер, позволил оценить среди разных категорий сотрудников восприятие рисков и осложнений, связанных с инфузионной противоопухолевой терапией. Результаты показали, что везикантные препараты предпочтительно вводились через ЦВД. Однако медицинские сестры рекомендовали использовать ЦВД во всех случаях, поскольку это снижает количество экстравазаций и инфильтраций препаратов в окружающие ткани во время инфузии, что коррелирует с улучшением качества жизни пациентов.

Несмотря на сложности, связанные с обоими путями введения, и отсутствие четких рекомендаций по практике применения, ЦВД остается предпочтительным выбором, как для врачей-онкологов, так и для медицинского персонала, проводящего процесс инфузии препаратов [20].

Помимо избавления от косметических дефектов и боли от частых пункций в вену и канюль имплантируемые устройства обеспечивают безопасный и долгосрочный ЦВД у онкологических пациентов, которым требуются частые и продолжительные инфузии. Более того, введение в периферические вены цитостатиков может вызвать реакцию в месте инъекции, инфильтрацию окружающих тканей фармакологическим агентом по ходу сосудистого русла или привести к экстравазации. Эти группы препаратов требуют быстрого снижения концентрации при введении, что достигается инфузией через центральные вены [21, 22]. С другой стороны, поток и скорость инфузии, необходимые для предотвращения инфильтрации, увеличивают хрупкость мелких периферических вен [23]. Предотвращение экстравазаций путем использования ЦВД было

показано в ряде исследований, в частности трабектедин всегда рекомендуется вводить через центральные вены [24, 25].

Опубликованные руководства Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) и Американского общества клинической онкологии (ASCO) рекомендуют ЦВД для онкологических пациентов:

- Устройства для длительного доступа к центральным венам имеют большое значение при лечении онкологических пациентов, поскольку они минимизируют дискомфорт от частых венозных пункций и катетеризаций [18].
- Ведение онкологических пациентов требует стабильного венозного доступа, который используется по широкому кругу показаний [26].

Если говорить о проведении лекарственной терапии с использованием инфузионных помп, необходимо отметить, что ЦВД больше подходит для рутинного использования, чем периферические кубитальные катетеры, поскольку у этих пациентов могут чаще наблюдаться инфильтрации вводимыми препаратами и экстравазации. С этой точки зрения ЦВД позволяет

Таблица 2. Виды центрального венозного доступа, предпочтительного для проведения инфузий противоопухолевых препаратов

Table 2. Types of central venous access, preferred for anticancer drugs infusion

Тип катетера Catheter type	Особенности Features
Туннелируемый катетер (Хикмана, Бровиака, Демерса) Tunneled catheter (Hickman, Broviak, Demers)	• Более длинное расстояние в подкожном туннеле (субкутанно) между входом в кожу и входом в сосуд служит барьером для проникновения микроорганизмов в сосудистое русло. • Манжета из полиэфирного волокна (дакрона) на пролегающем под кожей катетере, расположенная на расстоянии около 1 см от входа в кожу. Дакроновая манжета со временем немного срастается с подкожной жировой клетчаткой и таким образом дополнительно противодействует нежелательному смещению (дислокации) катетера. Кроме этого, дакроновая манжета может быть импрегнирована антибиотиками. • Может также использоваться для проведения инфузий парентерального питания. • Не требует применения специальных игл • The longer distance in the subcutaneous tunnel between the skin puncture and entering the vessel serves as a barrier to the penetration of microorganisms into the vascular bed. • A polyester fiber (dacron) cuff on a catheter under the skin, located about 1 cm from the skin entrance. The dacron cuff fuses slightly over time with the subcutaneous fatty tissue and thus additionally counteracts unwanted catheter dislocation. In addition, the dacron cuff can be impregnated with antibiotics. • Can also be used for parenteral nutrition infusions. • Does not require the special needles
Периферически имплантируемый центральный венозный катетер (PICC) Peripherally Inserted Central Catheter (PICC)	• Имплантируется в периферические вены конечностей — сравнительно простая установка, а также легкое удаление. • Минимальная кровопотеря во время установки. • Применяются чаще всего при среднесрочном центральном венозном доступе (от 1 до 3 мес). • Не требует применения специальных игл • Inserted into the peripheral veins of the extremities – relatively simple implantation, as well as easy removal. • Minimal blood loss during insertion • They are most often used for medium-term central venous access (from 1 to 3 months). • Does not require the special needles
Имплантируемый венозный порт Implantable venous port	• Требуется применения специальных игл. • Асептический доступ. • Низкий риск смещения катетера вне сосудистого русла. • Не требует постоянного наблюдения со стороны лечащего врача/медицинской сестры • Special needles require. • Aseptic access. • Low risk of catheter dislocation outside the vascular bed. • Does not require constant monitoring by the attending physician/nurse

обеспечить привычную активность пациента и избежать смещения катетера из просвета сосуда. Большинство крупных онкологических центров, в том числе отечественных, рекомендуют ЦВД для проведения инфузий в условиях дневного стационара [27–30].

Осложнения катетеризации центральных вен

Использование имплантируемых устройств ЦВД связано с немедленными и отсроченными осложнениями (табл. 3).

Для предотвращения их развития и своевременного лечения осложнений требуется многопрофильная специализированная команда специалистов. Желательно, чтобы она состояла из врача-химиотерапевта, квалифицированной медицинской сестры и интервенционного радиолога. Зарубежные источники включают в состав такой команды врачей-инфекционистов, а также клинических фармакологов [31].

Техника установки ЦВК влияет на развитие немедленных осложнений при установке катетера, которые могут быстро перерасти в критические состояния (см. табл. 3). Ультразвуковое наблюдение в процессе установки позволяет снизить эти риски [18, 26, 31]. Развитие отсроченных осложнений может возникать в срок от нескольких недель до нескольких лет, но связанные с ними заболеваемость и смертность значительно снижаются при раннем их распознавании (см. табл. 3) [26, 31].

Катетер-ассоциированные инфекции кровотока представляют потенциальную угрозу для пациента, поскольку создают возможность прямого доступа микроорганизмов в системный кровоток, минуя основные естественные механизмы защиты [32]. Осложнения развиваются у 15 % пациентов с установленным ЦВК. Наиболее частыми и требующими удаления сосудистого катетера являются инфекционные (5–26 %) и механические (до 25 %) осложнения. Клинические симптомы подобных состояний разнородны и проявляются в виде как локального воспаления в месте введения катетера, так и тяжелой формы генерализованной инфекции — сепсиса [33]. Наиболее серьезную проблему для диагностики и терапии представляют собой инфекции, вызванные образованием биопленки на внутрисосудистом устройстве. Клинически могут являться причиной развития острой инфекции с переходом в хроническую и персистирующую формы. По данным отечественных авторов, частота образования микробных биопленок на внутрисосудистых катетерах составляет 39 % [34].

Системная профилактика антибиотиками не рекомендуется до или во время установки ЦВК. Специальные местные антибиотики и антисептики рекомендуются только пациентам, находящимся на гемодиализе. В остальных случаях необходима только асептическая обработка кожи хлоргексидином в месте имплантации. В случаях, когда предполагается длительное (>5 дней) нахождение ЦВК, рекомендуется добавлять к обработ-

Таблица 3. Виды осложнений при установке центральных венозных катетеров

Table 3. Types of complications with central venous catheter insertion

Осложнения Complications	Характер осложнения Types of complications
Немедленные Immediate	• Повреждение (пункция) артерии. • Мальпозиция центрального венозного катетера. • Кровотечение (гематома). • Артериовенозные фистулы и псевдоаневризмы. • Пневмоторакс и пневмомедиастинум. • Воздушная эмболия. • Хилоторакс (хилоперикард). • Предсердная или желудочковая аритмия. • Повреждение центральных вен или правого предсердия. • Повреждение нервов (плечевое сплетение, симпатические узлы, диафрагмальный и возвратный гортанный нервы с параличом голосовых связок) • Damage (puncture) of the artery. • Central venous catheter malposition. • Bleeding (hematoma). • Arteriovenous fistula and pseudoaneurysm. • Pneumothorax and pneumomediastinum. • Air embolism. • Chylothorax (chylopericardium). • Atrial or ventricular arrhythmia. • Central veins or right atrium injury. • Nerve damage (brachial plexus, sympathetic nodes, phrenic and recurrent laryngeal nerves with vocal cord paralysis)
Отсроченные Delayed	• Тромбоз просвета катетера. • Муральный тромбоз вследствие механического раздражения стенки сосуда. • Стеноз сосудистой стенки. • Миграция катетера и эмболия катетером. • Перегибы и нарушение целостности центрального венозного катетера. • Венозные тромбозы. • Сепсис • Catheter lumen thrombosis. • Mural thrombosis due to mechanical damage of the vessel wall. • Vascular wall stenosis. • Catheter migration and embolism by the catheter. • Catheter kinking and catheter rupture. • Venous thrombosis. • Sepsis

ке хлоргексидином местное применение сульфадиазина серебра или миноциклин/рифампин.

В источниках литературы сообщается о более низких показателях инфицирования при использовании порт-катетеров по сравнению с туннелируемыми катетерами и линиями периферически имплантируемых центральных катетеров (PICC) [18]. В просвет катетера в межцикловый период рекомендуется введение высококонцентрированного антибиотика в сочетании с антикоагулянтом. Такая техника образует своеобразный «замок» до момента очередного введения препаратов для противоопухолевого лечения.

Пациенты должны быть информированы о возможных проявлениях инфекционных осложнений, чтобы сообщать о них как можно раньше. Пациентам следует рекомендовать не погружать катетер в воду, принимать душ следует только в том случае, если катетер и место его входа в сосуд защищены водонепроницаемой повязкой. Пациентам также рекомендуется сообщать о любом дискомфорте или необычном ощущении и использовать 2 % раствор хлоргексидина для ежедневной обработки кожи [35].

В недавно обновленных рекомендациях Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) обращено внимание на необходимость дополнительного обучения и регулярного повышения квалификации медицинского персонала, который проводит инфузионную терапию с использованием ЦВК. Рекомендуется тщательно выбирать тип катетера и место его введения в зависимости от предполагаемой продолжительности лечения и истории болезни пациента [35]. CDC не рекомендует рутинную замену линий ЦВК или периферически имплантируемых центральных катетеров (PICC), даже при наличии лихорадки. Замену наборов для введения следует проводить каждые 96 ч — 7 дней [35].

Инфузионные помпы

Впервые портативные инфузионные насосы с механическим принципом работы были внедрены для снижения нагрузки на сестринский персонал и развития амбулаторной химиотерапии в США в 70-х годах прошлого века [11]. В конце 1970-го года для доставки блеомицина и 5-фторурацила в амбулаторных условиях впервые использовали одноразовый портативный инфузор. Несмотря на технические сложности (в основном связанные с несоответствием скорости потока), отсутствие серьезных осложнений стало многообещающим открытием, но была необходимость технического усовершенствования инфузора [36]. С тех пор технология инфузионных насосов значительно изменилась. Выбор помпы заключается в детальной оценке планируемого использования. Безусловно, само устройство должно отвечать базовым понятиям эргономичности и минимально влиять на социальную жизнь пациента. Это определило возможности амбулаторного лекарственного противоопухолевого лечения.

В настоящее время инфузионные помпы классифицируют по следующим признакам:

- **механизму работы** — механический, электронный;
- **конструкции насосного механизма** — эластомерный, пружинный, вакуумный;
- **доставляемому лекарственному препарату** — химиотерапевтические агенты, инсулин, анальгетики и др.;
- **скорости введения** — краткосрочные или многодневные инфузии;
- **функции безопасности** — сигнализация, программное обеспечение.

Однако с учетом повышенного риска развития нежелательных реакций при инфузии цитостатических препаратов высокая точность и соблюдение заданной скорости введения остаются приоритетом при выборе устройств для проведения химиотерапевтических инфузий [37].

Есть 2 основных типа переносных инфузионных насосов: многоразовые аккумуляторные и одноразовые механические помпы. Перистальтические помпы с питанием от аккумуляторов («умные насосы») — программируемые инфузионные насосы размером $4 \times 10 \times 14$ см и массой 500 г. Они компактны, безопасны и просты в использовании, могут предоставлять оценки и отчеты по результатам инфузии, а также оснащены сигнализацией для уведомления об ошибках, таких как низкий заряд батареи, закупорка или воздух в линии. В систематическом обзоре, опубликованном в 2014 г., сделан вывод о том, что использование «умных насосов» для введения лекарств может уменьшить ошибки программирования, но не устранить их [38, 39]. Эти насосы обеспечивают высокую точность расхода инфузионного раствора ($\pm 2,5$ –6 %) и не имеют ограничений по объему и скорости его введения [22, 37, 38, 40]. Однако они не представлены на российском рынке, в отличие от одноразовых механических насосов.

Механические помпы используют не электрическую энергию для оказания давления на раствор в резервуаре, заставляя его протекать через узкую трубку в просвет сосуда. По принципу работы эти помпы можно разделить на 3 типа: работающие с использованием положительного или отрицательного давления, а также эластомерные (табл. 4).

Одноразовые насосы имеют ряд преимуществ: небольшие размер и масса, простота использования, независимость от внешнего источника питания, отсутствие ошибок программирования, возможность одноразового использования и относительно низкая стоимость. Скорость, точность и продолжительность инфузии зависят от температуры, атмосферного давления и вязкости жидкости. Вязкость жидкости, в отличие от температуры, обратно пропорциональна скорости потока [41]. На производительность насоса влияют и некоторые условия окружающей среды. Отмечено, что атмосферное давление положительно коррелирует с расходом препарата [42], частичное заполнение насосов увеличивает скорость потока, а хранение эластомерных насосов при низких температурах приводит к отверждению эластомера, таким образом уменьшая скорость потока. Хранить помпы рекомендуется при комнатной температуре [43].

Пациентам с подключенным переносным инфузионным насосом рекомендуется использовать его при комнатной температуре, поместить на уровне живота или положить под подушку во время сна. При приеме душа не погружать его в воду, накрыть полиэтиленовым пакетом и повесить вне ванны. Пациентам необходимо предоставить памятку о мерах

Таблица 4. Виды механических инфузионных помп [43]

Table 4. Types of mechanical infusion pumps [43]

Характеристика Characteristic	С использованием положительного давления Spring-powered (positive-pressure)	С использованием отрицательного давления Vacuum powered (negative-pressure)	Эластомерные Elastomeric
Механизм работы Working mechanism	Состоит из резервуара, в котором содержится инфузионный раствор, и пружины, с заданной скоростью сдвигающей заднюю стенку резервуара, вытесняя тем самым инфузионный раствор из камеры через выпускное отверстие Consists of a reservoir that contains the infusion solution, and a spring that moves the back wall of the reservoir at a predetermined rate, thereby displacing the infusion solution from the reservoir through the outlet	Движущая сила создается за счет разницы давлений на 2 сторонах стенки камеры низкого давления насоса, когда одна сторона находится под очень низким давлением (внутри вакуумной камеры), а другая сторона — при атмосферном давлении The driving force is created by the pressure difference on the 2 sides of the low pressure chamber wall of the pump, when one side is at very low pressure (inside the vacuum chamber) and the other side is at atmospheric pressure	Состоит из высокоэластичного медицинского силиконового резервуара, который обеспечивает подачу инфузионного раствора с заданной скоростью за счет сжатия эластичного баллона внутри внешней защитной камеры Consists of a highly elastic medical silicone reservoir that delivers infusion solution at a predetermined rate by compressing the bladder inside the outer protective chamber
Форма использования Form of use	Многоразовые Reusable	Одноразовые Disposable	Одноразовые Disposable
Точность заданной скорости инфузии, % Accuracy of the given infusion rate, %	±10–20	±10	±15

предосторожности при использовании помп, номера экстренных служб или другой способ связи со специалистом [44–46]. Также рекомендуется регулярно контролировать процесс инфузии и сообщать о любых неисправностях в работе помпы. Недостатки одноразовых насосов в большей степени связаны с несоответствием расхода вводимого раствора [43]. Необходимо помнить, что в случае противоопухолевого лечения любые неисправности могут иметь нежелательные последствия для пациентов. По официальным данным, в период с 2005 по 2009 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) получило 56 тыс. сообщений о нежелательных явлениях, связанных с серьезными травмами и/или смертью в результате механических, программных или человеческих ошибок при использовании помп [47]. Чаще всего в функционировании насоса наблюдались дефекты программного обеспечения, пользовательского интерфейса, механические или электрические перебои. Под пользовательским интерфейсом следует понимать способ взаимодействия компьютера и пользователя. Расхождения в единицах измерения, особенно при отсутствии системных проверок, могут привести к неправильному дозированию и значительному превышению суточной дозы препарата. Вследствие этого в 2010 г. FDA опубликовало официальный документ «Инициатива по усовершенствованию инфузионных насосов», в котором содержался запрос на усовершенствования на уровне производственного процесса, конструкции устройства и распространения информации среди

пользователей в целях повышения безопасности [48]. Однако, несмотря на различные предупреждения и усиленные оценки рисков и валидации, инциденты, связанные с неисправностями и/или развитием неприемлемой токсичности, по-прежнему имеют место [49–51].

В 2017 г. Институт безопасных методов лечения (The Institute for Safe Medication Practices, ISMP) совместно с правительством Южной Австралии сформулировали рекомендации для медицинского персонала, в которых были постулированы основные принципы, влияющие на безопасное проведение инфузии с помощью эластомерных помп. Среди наиболее важных аспектов безопасности специалисты выделили 2 фактора: отображение четкой информации о назначении лекарственного препарата и поддержание уровня квалификации медицинских специалистов, участвующих в проведении лекарственного лечения. Медицинские сестры должны быть адекватно информированы о компонентах помпы, принципе ее работы, процессе подключения и отключения, условиях хранения и важности обучения пациентов. В рекомендациях отмечено, что использование одного типа инфузионных помп в медицинских учреждениях и регулярное обучение сотрудников снижает количество ошибок. Отдельным пунктом рекомендуется использовать чек-листы и двухэтапную проверку — второй медицинской сестрой, лечащим врачом, пациентом или членом семьи. Пациент также должен быть способен оценивать работу инфузионной помпы в соответствии с предоставленными инструкциями и информировать медицинский персонал

о своем состоянии, дозе и продолжительности инфузии, а также сообщать о побочных эффектах [51].

Уровень качества жизни

В Великобритании в рамках проспективного пилотного исследования оценивалась возможность амбулаторного применения режима DeGramont с использованием эластомерных помп по сравнению со стационарным лечением. Исследование также было направлено на определение приемлемости пациентами условий проведения лечения и его влияния на качество их жизни [52]. Режим DeGramont включает 2-часовое введение фолиевой кислоты, болюсную инфузию 5-фторурацила и 48-часовую инфузию 5-фторурацила. Всего было набрано 26 пациентов, равномерно распределенных в группы амбулаторного и стационарного лечения. В группе амбулаторного лечения 48-часовая инфузия 5-фторурацила осуществлялась через порт-систему и эластомерную помпу, в то время как в группе стационарного лечения — через периферический кубитальный катетер. Пациенты получали адекватную консультацию по обоим вариантам проведения лечения и были свободны в выборе условий терапии. В группе стационарного пребывания пациенты жаловались на задержки с госпитализацией, длительное время ожидания лечения после госпитализации, что увеличивало длительность нахождения в стационаре. Положительным моментом для пациентов этой группы было чувство безопасности, они находились под постоянным контролем медицинского персонала. Группа амбулаторного лечения отметила улучшение качества жизни, находясь в кругу близких людей, которые обеспечивали удовлетворительный домашний уход и контроль. У 3 из 13 пациентов развились осложнения, связанные с порт-системой, но они были успешно купированы. Пациенты были довольны выбором условий лечения и выразили приверженность ему при будущих сеансах. Для оценки был использован опросник качества жизни Европейской организации по изучению и лечению рака (QLQ-C30). Амбулаторное лечение было связано и с меньшими затратами по сравнению с лечением в стационаре. С учетом преимуществ амбулаторное проведение химиотерапии стало стандартом лечения в этом медицинском центре [52].

В ретроспективном исследовании центра в Корее оценивались удовлетворенность пациентов и стоимость амбулаторного и стационарного лечения по схеме FOLFOX у 80 пациентов. Все пациенты имели аналогичные исходные характеристики, были госпитализированы в круглосуточный стационар на 1-й цикл курсового противоопухолевого лечения, а затем рандомизированы для амбулаторного или стационарного проведения химиотерапии. Программы лечения отличались лишь режимами введения препаратов. Стационарные пациенты получали 2 инфузии 5-фторурацила в течение 22 ч, амбулаторные пациенты — 1 помпу с адекватной дозой 5-фторурацила для инфузии в те-

чение 48 ч. Результаты исследования показали клиническую и экономическую целесообразность амбулаторного, в том числе на дому, лекарственного противоопухолевого лечения [8].

В исследованиях, проведенных в Гонконге в период с ноября 2017 г. по март 2019 г., при оценке качества жизни пациентов отмечены не только положительные стороны амбулаторной химиотерапии, но и показаны возможности снижения нагрузки на ресурсы здравоохранения [4, 5, 53]. Амбулаторные пациенты были удовлетворены с точки зрения затрат на лечение, уровня комфорта, нагрузки на членов семьи, времени ожидания, беспокойства по поводу химиотерапии и понимания ее графика, а также осведомленности о потенциальных побочных эффектах ($p < 0,05$). Стационарным пациентам приходилось меньше беспокоиться о месте инъекции и было проще справляться с приступами тошноты [8]. Амбулаторное проведение лекарственного лечения требовало значительно меньших затрат со стороны медицинского учреждения по сравнению со стационарным лечением [5].

В сравнительном исследовании, проведенном в Китае, между стационарным ($n = 52$) и амбулаторным ($n = 50$) лечением было отмечено, что на выбор условий лечения пациентом влияют 3 фактора: уровень образования, семейная роль и социальная занятость. Пациенты в группе амбулаторного лечения были более образованными, трудоустроены или являлись основным лицом, обеспечивающим доход своей семьи. Однако пациенты испытывали большую усталость, тошноту и рвоту при введении цитостатиков, они были довольны амбулаторным лечением, поскольку в период лечения могли выполнять обычную повседневную работу. Этого были лишены пациенты, находящиеся в стационаре. Данные результаты соответствуют основному преимуществу амбулаторного лечения. Авторы отметили необходимость медицинского консультирования и своевременной поддерживающей терапии, направленной на купирование осложнений противоопухолевой терапии [11].

Заключение

Амбулаторное проведение противоопухолевого лекарственного лечения — реальная альтернатива пребыванию в стационаре, основанная на многолетнем мировом опыте. Уровень квалификации медицинского персонала, вовлеченного в лечебный процесс, должен позволять на ранних этапах отслеживать развитие нежелательных явлений различного генеза. В условиях продолжающейся пандемии COVID-19 важно обеспечить непрерывность лечебного процесса, минимизируя при этом риски для пациента. При тщательном подходе и наличии адекватной инфраструктуры проведение лекарственного лечения в условиях дневного стационара медицинской организации может снизить нагрузку на стационар круглосуточного пребывания и положительно повлиять на качество жизни онкологических пациентов и их приверженность к лечению.

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

1. Секачева М.И., Русанов А.С., Фатьянова А.С. и др. Особенности ведения онкологических пациентов во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. Сеченовский вестник 2020;11(2):62–73. [Sekacheva M.I., Rusanov A.S., Fatyanova A.S. et al. Features of cancer patients management during the COVID-19 pandemic. Sechenovskiy vestnik = Sechenov Medical Journal 2020;11(2):62–73. (In Russ.)]. DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.62-73.
2. Evans J.M., Qiu M., MacKinnon M. et al. A multi-method review of home-based chemotherapy. Eur J Cancer Care (Engl) 2016;25(5):883–902. DOI: 10.1111/ecc.12408.
3. McIlpatrick S., Sullivan K., McKenna H., Parahoo K. Patients' experiences of having chemotherapy in a day hospital setting. J Adv Nurs 2007;59:264–73. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2007.04324.x.
4. Mak S.S.S., Hui P.E., Wan W.M.R., Yih C.L.P. At-home chemotherapy infusion for patients with advanced cancer in Hong Kong. Hong Kong J Radiol 2020; 23(2):122–9. DOI: 10.12809/hkjr2017181.
5. Yih P., Mak S. Ambulatory home chemotherapy programme – a success story. 2021. Available at: <https://specialty.mims.com/topic/ambulatory-home-chemotherapy-programme/> (access date 28.04.2021).
6. Newton C., Ingram B. Ambulatory chemotherapy for teenagers and young adults. Br J Nurs 2014;23(4):S36–42.
7. Cavallo J. How the COVID-19 pandemic is propelling the delivery of home care for patients with cancer. A conversation with Justin E. Bekelman, MD. Available at: <https://ascopost.com/issues/may-25-2020/how-the-covid-19-pandemic-is-propelling-the-delivery-of-home-care-for-patients-with-cancer/> (access date 28.04.2021).
8. Joo E.H., Rha S.Y., Ahn J.B., Kang H.Y. Economic and patient-reported outcomes of outpatient home-based versus inpatient hospital-based chemotherapy for patients with colorectal cancer. Support Care Cancer 2011;19(7):971–8. DOI: 10.1007/s00520-010-0917-7.
9. Schoffski P., Cerbone L., Wolter P. et al. Administration of 24-h intravenous infusions of trabectedin in ambulatory patients with mesenchymal tumors via disposable elastomeric pumps: an effective and patient-friendly palliative treatment option. Onkologie 2012;35(1–2):14–7. DOI: 10.1159/000335879.
10. Toma S., Palumbo R., Comandone A. et al. Ambulatory 4-day continuous-infusion schedule of high-dose ifosfamide with mesna uroprotection and granulocyte colony-stimulating factor in advanced solid tumours: a phase I study. Ann Oncol 1995;6(2):193–6. DOI: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a059118.
11. Lee Y.M., Hung Y.K., Mo F.K.F., Ho W.M. Comparison between ambulatory infusion mode and inpatient infusion mode from the perspective of quality of life among colorectal cancer patients receiving chemotherapy. Int J Nurs Pract 2010;16(5): 508–16. DOI: 10.1111/j.1440-172X.2010.01876.x.
12. Ambulatory Care. Hospitals NHSTLT, 2021. Available at: <http://www.leedsth.nhs.uk/a-z-of-services/leeds-cancer-centre/your-treatment/chemotherapy/ambulatory-care/> (access date 28.04.2021).
13. Kondo S., Shiba S., Udagawa R. et al. Assessment of adverse events via a telephone consultation service for cancer patients receiving ambulatory chemotherapy. BMC Res Notes 2015;8:315. DOI: 10.1186/s13104-015-1292-8.
14. Kayyali R., Hesso I., Mahdi A. et al. Telehealth: misconceptions and experiences of healthcare professionals in England. Int J Pharm Pract 2017; 25(3):203–9. DOI: 10.1111/ijpp.12340.
15. Odeh B., Kayyali R., Nabhani-Gebara S., Philip N. Optimizing cancer care through mobile health. Support Care Cancer 2015;23(7):2183–8. DOI: 10.1007/s00520-015-2627-7.
16. Hawasli S.D.R., Nabhani-Gebara S. Optimizing the role of ambulatory chemotherapy in response to the Covid-19 pandemic covid-19 pandemic. J Oncol Pharm Pract 2020;26(8):2011–4. DOI: 10.1177/1078155220963527.
17. Dinnes J., Deeks J.J., Chuchu N. et al. Reflectance confocal microscopy for diagnosing keratinocyte skin cancers in adults. Cochrane Database Syst Rev 2018;12(12):CD013191. DOI: 10.1002/14651858.CD013191.
18. Sousa B., Furlanetto J., Hutka M. et al. Central venous access in oncology: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol 2015;26(Suppl 5):v152–68. DOI: 10.1093/annonc/mdv296.
19. O'Grady N., Alexander M., Burns L.A. et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis 2011;52(9):e162–93. DOI: 10.1093/cid/cir257.
20. LeVasseur N., Stober C., Daigle K. et al. Optimizing vascular access for patients receiving intravenous systemic therapy for early-stage breast cancer – a survey of oncology nurses and physicians. Curr Oncol 2018;25(4):e298–304. DOI: 10.3747/co.25.3903.
21. Catheters and Ports in Cancer Treatment. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Conquer Cancer, 2020. Available at: <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/chemotherapy/catheters-and-ports-cancer-treatment> (access date 28.04.2021).
22. Boschi R., Rostagno E. Extravasation of antineoplastic agents: prevention and treatments. Pediatr Rep 2012;4(3):e28. DOI: 10.4081/pr.2012.e28.
23. Kreidieh F.Y., Moukadem H.A., El Saghir N.S. Overview, prevention and management of chemotherapy extravasation. World J Clin Oncol 2016; 7(1):87–97. DOI: 10.5306/wjco.v7.i1.87.
24. Injection Site Reactions. Available at: <http://chemocare.com/chemotherapy/side-effects/injection-site-reactions.aspx> (access date 28.04.2021).
25. Annex I. Summary of product characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yondelis-epar-product-information_en.pdf (access date 28.04.2021).
26. Schiffer C.A., Mangu P.B., Wade J.C. et al. Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2013;31(10):1357–70. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.5733.
27. Continuous infusion with your elastomeric pump. Available at: <https://www.mskcc.org/cancer-care/patient-education/continuous-infusion-elastomeric-pump> (access date 28.04.2021).
28. Taking medication with a portable infusion pump: Central venous catheter without valve. Available at: http://csssl.asp.visard.ca/GED_CL/104310292259/Brochureantibio.pdf (access date 28.04.2021).
29. Guidelines for the care of venous catheters for the administration of anticancer medication. Available at: <https://www.uhb.nhs.uk/Downloads/pdf/CancerPbVenousCathetersForAnticancerMedication.pdf> (access date 28.04.2021).
30. Connected Care Quick Hits. Central Venous Access Devices. Available at: <https://www.connectedcare.sickkids.ca/quick-hits/category/Central+Venous+Access+Devices> (access date 28.04.2021).
31. Kornbau C., Lee K.C., Hughes G.D., Firstenberg M.S. Central line complications. Int J Crit Illn Inj Sci 2015;5(3):170–8. DOI: 10.4103/2229-5151.164940.
32. Брико Н.И., Биккулова Д.Ш., Брусина Е.Б. и др. Профилактика катетер-ассоциированных инфекций кровотока и уход за центральным венозным катетером (ЦВК). Клинические рекомендации. Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье, 2017. 44 с. [Briko N.I., Bikkulova D.Sh., Brusina E.B. et al. Prevention of catheter-associated bloodstream infections and care of the central venous catheter (CVC). Clinical guidelines. Nizhny Novgorod: Remedium Privolzh'e, 2017. 44 p. (In Russ.)].
33. Madani N., Rosenthal V.D., Dendane T. et al. Health-care associated infections rates, length of stay, and bacterial resistance in an intensive care unit of Morocco: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). Int Arch Med 2009;2(1):29. DOI: 10.1186/1755-7682-2-29.
34. Романова Н.И., Буданова Е.В., Спирина Т.С. и др. Способность к биопленко-

- образованию у госпитальных микроорганизмов. Внутрибольничные инфекции в стационарах различного профиля, профилактика, лечение осложнений. Материалы X научно-практической конференции. М., 2012. С. 58–59. [Romanova N.I., Budanova E.V., Spirina T.S. et al. Biofilm-forming ability in hospital microorganisms. Nosocomial infections in hospitals of various profiles, prevention, treatment of complications. Materials of the X scientific and practical conference. Moscow, 2012. Pp. 58–59. (In Russ.)].
35. O'Grady N., Alexander M., Burns L.A. et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections, 2011. Available at: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/bsi-guidelines-H.pdf> (access date 28.04.2021).
 36. Dorr R.T., Tricca C.E., Griffith K. et al. Limitations of a portable infusion pump in ambulatory patients receiving continuous infusions of anticancer drugs. *Cancer Treat Rep* 1979;63(2):211–3.
 37. Backler C. Which Ambulatory Infusion Pump Is Best for 5-FU? 2019. Available at: <https://voice.ons.org/news-and-views/which-ambulatory-infusion-pump-is-best-for-5-fu> (access date 28.04.2021).
 38. Baxter: Operator's Manual: Sigma spectrum infusion pump with master drug library: 35700BAX2: Pump Operating Software Version 8.00 For use with Master Drug Library Version. Available at: https://training.sigmapumps.com/Documents/41018v0800_Rev_B_Operators_Manual_12_10_14.pdf (access date 28.04.2021).
 39. Ohashi K., Dalleur O., Dykes P., Bates D.W. Benefits and risks of using smart pumps to reduce medication error rates: a systematic review. *Drug Saf* 2014;37(12):1011–20. DOI: 10.1007/s40264-014-0232-1.
 40. CADD-Solis Ambulatory Infusion System, 2021. Available at: <https://www.smiths-medical.com/products/infusion/ambulatory-infusion/ambulatory-infusion-pumps/caddsolis-ambulatory-infusion-pump> (access date 28.04.2021).
 41. Ehrmann S., Delpech M., Fuscuardi J. Influence of temperature on the flow rate of Baxter™ elastomeric infusion pumps. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21:106.
 42. Wang J., Moeller A., Ding Y.S. Effects of atmospheric pressure conditions on flow rate of an elastomeric infusion pump. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69(7):587–91. DOI: 10.2146/ajhp110296.
 43. Skryabina E.A., Dunn T.S. Disposable infusion pumps. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(13):1260–8. DOI: 10.2146/ajhp050408.
 44. Baxter: Elastomeric Products: Healthcare professional guide. Available at: https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:8XMvMs0Y55EJ:https://www.baxterprofessional.com.au/system/files/2018-03/ElastomericProducts_ProfessionalGuide.pdf+&cd=1&hl=ru&ct=clnk&gl=ru (access date 28.04.2021).
 45. Your Ambulatory infusion pump (AIP), 2021. Available at: https://www.uhn.ca/PatientsFamilies/Health_Information/Health_Topics/Documents/Your_Ambulatory_Infusion_Pump_AIP.pdf#search=Your%20Ambulatory%20Infusion%20Pump (access date 28.04.2021).
 46. Baxter infusor range: Patient guide. Available at: https://www.thehomecalling.com/system/files/2019-03/Patient_Guide_Infusors.pdf (access date 28.04.2021).
 47. Infusion Pumps. Available at: <https://www.fda.gov/medical-devices/general-hospital-devices-and-supplies/infusion-pumps> (access date 28.04.2021).
 48. White Paper: Infusion Pump Improvement Initiative. Center for Devices and Radiological Health: U.S. Food and Drug Administration. Available at: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/GeneralHospitalDevicesandSupplies/InfusionPumps/ucm205424.htm> (access date 28.04.2021).
 49. Fluorouracil error ends tragically, but application of lessons learned will save lives. Available at: <https://www.ismp.org/resources/fluorouracil-error-ends-tragically-application-lessons-learned-will-save-lives> (access date 28.04.2021).
 50. Grissinger M. Fluorouracil mistake ends with a fatality: applying the lessons learned can save lives. *P T* 2011;36(6):313–4.
 51. Grissinger M. Accidental overdoses involving fluorouracil infusions. *P T* 2018;43(6):316–35.
 52. Rowe M., Valle J.W., Swindell R. et al. New face for a familiar friend: the deGramont regimen in the treatment of metastatic colorectal cancer given as an outpatient: a feasibility study. *J Oncol Pharm Pract* 2002;8(2–3):97–103. DOI: 10.1191/1078155202jp092oa.
 53. New Study in Hong Kong Shows Home Ambulatory Chemotherapy Improves Cancer Patient's Quality of Life. Available at: <https://en.pnasia.com/releases/apac/new-study-in-hong-kong-shows-home-ambulatory-chemotherapy-improves-cancer-patient-s-quality-of-life-262441.shtml> (access date 28.04.2021).

Вклад авторов

А.А. Феденко: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;
 А.А. Коломейцева: разработка концепции научной работы, научное редактирование;
 В.О. Артемова: обработка материала, анализ источников литературы, написание текста, научное редактирование, оформление библиографии.

Authors' contributions

A.A. Fedenko: research analysis, critical revision with addition of valuable intellectual content;
 A.A. Kolomeytseva: research design development, scientific editing;
 V.O. Artemova: data analysis, analysis of literature, article writing, scientific editing, bibliography design.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>
 А.А. Коломейцева / A.A. Kolomeytseva: <https://orcid.org/0000-0002-6762-9511>
 В.О. Артемова / V.O. Artemova: <https://orcid.org/0000-0003-3899-8446>

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: 07.07.2021. Принята к публикации: 17.09.2021.

Article submitted: 07.07.2021. Accepted for publication: 17.09.2021.

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-100-102



Для цитирования: Семочкин С.В. По материалам семинара Совета экспертов журнала «Онкогематология» «Современные подходы к лечению рефрактерной множественной миеломы». Онкогематология 2021;16(4):100–2. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-100-102.

For citation: Semochkin S.V. Based on the seminar materials of the “Oncohematology” Journal Experts Council “Modern approaches to the refractory multiple myeloma treatment”. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(4):100–2. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-100-102.

По материалам семинара Совета экспертов журнала «Онкогематология» «Современные подходы к лечению рефрактерной множественной миеломы»

20 мая 2021 г.

Предметом интереса мероприятия, прошедшего 20.05.2021 в online-режиме, было обсуждение современных возможностей лечения множественной миеломы, ставших доступными в нашей стране. Семинар прошел под председательством д.м.н., профессора П.А. Зейналовой, заместителя директора Онкологического центра, заведующего отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино». В ходе мероприятия был представлен ряд важных докладов ведущих специалистов в области диагностики и лечения парапротеинемических гемобластозов.

Семинар открыл сообщением «Молекулярная биология множественной миеломы как основа таргетной терапии» профессор С.В. Семочкин, главный научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена. В докладе был подробно освещен патогенез множественной миеломы (ММ), представляющий собой сложный комплексный процесс, приводящий к репликации клона злокачественных плазматических клеток. К сожалению, хорошо изучены лишь некоторые этапы этого процесса. ММ предшествует незлокачественная стадия, получившая название моноклональной гаммапатии неясного значения (МГНЗ). В условиях популяционного скрининга МГНЗ диагностируется у 3 % людей старше 50 лет, при этом данное неопределенное состояние будет трансформироваться в ММ лишь в 1–2 % случаев в год. У части больных удастся проследить промежуточную стадию между МГНЗ и ММ — тлеющую миелому. Исходной нормальной клеткой, рассматриваемой в качестве предшественника клональных миеломных клеток, считается зрелая постгерминальная плазматическая клетка [1].

Возникновение клональных плазматических клеток при МГНЗ запускается первичными молекулярно-генетическими мутациями, приводящими к абнормальному ответу на антигенную стимуляцию. Большинство мутаций на стадии МГНЗ представлены транслокациями с вовлечением локуса генов IgH либо генетической нестабильностью, манифестирующей гипердиплоидностью [2]. Транслокации с вовлечением IgH диагностируются с помощью флуоресцентной

гибридизации *in situ* в 50 % случаев МГНЗ и тлеющей миеломы, в 55–73 % случаев ММ, в 85 % случаев плазмноклеточных лейкозов и более чем в 90 % культур миеломных клеток человека [3]. Результатом указанных транслокаций является юкстапозиция отдельных онкогенов, таких как MMSET, c-maf, mafB, генов циклинов D1 и D3 с отдельным хромосом в активный промоторный регион локуса IgH на хромосоме 14q32, что приводит к гиперэкспрессии конкретного онкогена и запускает малигнизацию. Факт отсутствия мутаций в части случаев МГНЗ и тлеющей миеломы предполагает наличие других более ранних молекулярных событий. Под таковыми в настоящее время понимают эпигенетические изменения, проявляющиеся в последовательно нарастающей от МГНЗ до агрессивных форм ММ степенью гипометилирования геномной ДНК опухолевой клетки. Одними из следствий этого процесса являются гиперактивация гена *IRF4* и подавление вторичного выключения гена *MYC*, которое требуется для дифференцировки нормальной короткоживущей плазматической клетки [4]. Процесс онкогенеза при ММ идет по пути формирования «бессмертной» плазматической клетки, нарушения клеточного цикла и подавления способности индуцировать апоптоз в ответ на грубые изменения геномной ДНК.

Иммуномодулирующие препараты (immunomodulatory drugs, IMiDs) представляют собой класс химических производных талидомида, обладающих выраженной противоопухолевой активностью, которая реализуется посредством прямого ингибирования роста клеток ММ и стимуляции иммунных эффекторных клеток [5]. Непосредственной молекулярной мишенью всех IMiDs является белок cereblon (CRBN),

выполняющий функцию субстратного рецептора особого фермента — убиквитинлигазы E3, содержащей RING-домен (сокращенно CRL4^{CRBN} E3-лигаза). Результат взаимодействия IMiDs с этим ферментным комплексом — протеасомная деградация 2 важных лимфоцитарных факторов транскрипции Ikaros и Aiolos [6].

Помалидомид — IMiD 3-го поколения, одобренный для лечения больных MM с двойной рефрактерностью. Препарат продемонстрировал высокую цитотоксическую активность в экспериментальных моделях опухолей, рефрактерных к леналидомиду. В частности, помалидомид способен подавлять систему *IRF4/MYC* в леналидомид-резистентных клеточных линиях, запуская процесс апоптотической гибели [7]. В докладе С.В. Семочкин коснулся фармакокинетики помалидомида, изученной в ранних фазах клинических исследований. В первом протоколе I фазы были исследованы дозы помалидомида 1, 2, 5 и 10 мг [8]. Максимально переносимая доза составила 2 мг в день, а применение препарата в дозе 5 мг в день сопровождалось выраженной гематологической токсичностью. Промежуточные дозы 3 и 4 мг тогда не проверялись. В исследовании I/II фазы MM-002 тестирование шло начиная с 1 мг в день с шагом +1 мг. Помалидомид назначали с 1-го по 21-й день, повторяя цикл каждые 28 дней (схема 1–21/28). Максимально переносимая доза составила 4 мг в день, а в случае 5 мг исследователи снова столкнулись с дозолимитирующей гематологической токсичностью [9]. В исследовании II фазы клиники Мейо помалидомид назначали в дозе 2 мг либо 4 мг в день постоянно (схема 1–28/28) в комбинации с дексаметазоном [10]. Сперва было набрано 35 пациентов на лечение в дозе 2 мг в день, затем еще 35 пациентов — на 4 мг в день. Это были сильно предлеченные пациенты с медианой линий предшествующей терапии, равной 6. Ответ на терапию отмечен у 26 и 28 % больных с медианой выживаемости без прогрессирования (ВБП) 6,5 и 3,2 мес соответственно. Общая выживаемость (ОВ) за 6 мес составила 78 и 67 % соответственно без достоверных различий между группами.

Сниженная стартовая доза помалидомида 2 мг в день может обсуждаться у пациентов с цитопениями, обусловленными истощением костномозговых резервов. В случае миелосупрессии, являющейся результатом выраженной инфильтрации костного мозга миеломными клетками ($\geq 50\%$), следует придерживаться общепринятой стартовой дозы 4 мг в день.

Далее семинар продолжил заведующий отделением высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов НМИЦ гематологии к.м.н. М.В. Соловьев с докладом «Помалидомид в терапии рецидива MM,отягощенного двойной рефрактерностью». В сообщении были представлены современные алгоритмы лечения MM, принятые в России. Основной темой доклада было обсуждение клинической эффективности схемы Pd (помалидомид/дексаметазон) по данным исследо-

вания III фазы CC-4047-MM-003 [11]. В общей сложности в протокол были включены 455 пациентов с рецидивирующей и рефрактерной MM с доказанной двойной рефрактерностью. В соотношении 2:1 пациентов рандомизировали на 2 терапевтические группы: 1) помалидомид 4 мг в день (схема 1–21/28) в комбинации с низкими дозами дексаметазона ($n = 302$); 2) высокие дозы дексаметазона ($n = 153$). Общего ответа достигли 32 и 10 % ($p < 0,0001$) больных с медианой его продолжительности 7,0 и 6,1 мес соответственно. При медиане наблюдения 10 мес продемонстрировано значительное преимущество по медианам ВБП (4,0 мес против 1,9 мес; отношение рисков (ОР) 0,48; 95 % доверительный интервал 0,39–0,60; $p < 0,0001$) и ОВ (12,7 мес против 8,1 мес; ОР 0,74; 95 % доверительный интервал 0,56–0,97; $p = 0,0285$). Разница в ОВ была сглажена за счет перекрестного характера исследования. Около половины больных группы дексаметазона в точке прогрессирования переключались в дополнительное гуманитарное исследование и получали лечение помалидомидом.

В настоящее время комбинация Pd рассматривается в качестве базисной схемы новых триплетов с включением моноклональных антител элутумаба (EloPd) и изатуксимаба (IsaPd). В докладе М.В. Соловьев представил анализ соответствующих исследований ELOQUENT-3 и ICARIA-MM. Подробно были освещены методы профилактики и лечения наиболее важных нежелательных явлений, ассоциирующихся с применением схемы Pd (миелосупрессия, тромбоэмболические осложнения и инфекции). Обсуждались вопросы антибактериальной профилактики, ступенчатой коррекции дозы помалидомида [12] и применения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов. Эффективность подобной терапии была проиллюстрирована собственным клиническим наблюдением пациента с рецидивирующей и рефрактерной MM с двойной рефрактерностью, достигшего частичной ремиссии после 3 циклов Pd и удержавшего полученный ответ на протяжении последующих 46 циклов применения данной программы.

Семинар Совета экспертов завершил доклад «Место полностью перорального триплета в лечении пациентов с рецидивирующей/рефрактерной MM», представленный профессором П.А. Зейналовой, заведующим отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино». В докладе было подчеркнуто, что поиск оптимальных терапевтических стратегий лечения MM продолжается, но убедительно можно сказать, что комбинации из 3 препаратов в большинстве ситуаций имеют несомненное преимущество по сравнению с двойными схемами. В частности, высокую эффективность продемонстрировали триплеты, включающие комбинацию Rd (леналидомид + дексаметазон) с ингибиторами протеасомы (бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб). Стандартом лечения рецидивирующей/рефрактерной MM в настоящее время становится модель длительной

терапии, преследующей цель продолжительного контроля над заболеванием, последовательного углубления ответа и пролонгирования выживаемости. Примером подобной тактики служит комбинация иксазомиба с леналидомидом и дексаметазоном (IxaRd), анализ эффективности которой был подробно представлен в докладе. В двойном слепом сравнительном исследовании III фазы TOURMALINE-MM1 были рандомизированы 722 пациента с рецидивирующей ММ в группы IxaRd и плацебо-Rd [13]. Полной ремиссии достигли 12 и 7 % пациентов, а общая частота ответов составила 78,3 и 71,5 % соответственно ($p = 0,04$). Медиана ВБП достигла 20,6 мес в группе IxaRd и 14,7 мес в группе плацебо-Rd (ОР 0,74; $p = 0,01$). Преимущество по ВБП получено во всех группах пациентов, включая высокий цитогенетический риск, низкий клиренс креатинина, стадию III по ISS и возраст >75 лет. В сообщении были обсуждены результаты клинических исследований реальной клинической практики,

подтверждающие воспроизводимость и безопасность схемы IxaRd.

В заключение П.А. Зейналова подвела итоги семинара и обозначила перспективные направления совершенствования тактики лечения ММ. Проведение данного мероприятия позволило широкому кругу специалистов поделиться профессиональным опытом и познакомиться с последними экспериментальными и клиническими данными в области терапии ММ.

С.В. Семочкин,

*д.м.н., профессор, главный научный сотрудник
Московского научно-исследовательского
онкологического института им. П.А. Герцена —
филиала ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр радиологии»
Минздрава России, профессор кафедры онкологии,
гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский
национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России*

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

1. Rustad E.H., Yellapantula V., Leongamornlert D. et al. Timing the initiation of multiple myeloma. *Nat Commun* 2020;11(1):1917. DOI: 10.1038/s41467-020-15740-9.
2. Sonneveld P., Avet-Loiseau H., Lonial S. et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 2016;127(24):2955–62. DOI: 10.1182/blood-2016-01-631200.
3. Oliva S., De Paoli L., Ruggeri M. et al. A longitudinal analysis of chromosomal abnormalities in disease progression from MGUS/SMM to newly diagnosed and relapsed multiple myeloma. *Ann Hematol* 2021;100(2):437–43. DOI: 10.1007/s00277-020-04384-w.
4. Remesh S.G., Santosh V., Escalante C.R. Structural studies of IRF4 reveal a flexible autoinhibitory region and a compact linker domain. *J Biol Chem* 2015;290(46):27779–90. DOI: 10.1074/jbc.M115.678789.
5. Семочкин С.В. Биологические основы применения иммуномодулирующих препаратов в лечении множественной миеломы. *Онкогематология* 2010;5(1): 21–31. [Semochkin S.V. Biological basis of immunomodulatory preparations using in treatment of multiple myeloma. *Oncohematology* 2010;5(1):21–31. (In Russ.).]
6. Cippitelli M., Stabile H., Kosta A. et al. Role of Aiolos and Ikaros in the antitumor and immunomodulatory activity of IMiDs in multiple myeloma: better to lose than to find them. *Int J Mol Sci* 2021;22(3): 1103. DOI: 10.3390/ijms22031103.
7. Rychak E., Mendy D., Shi T. et al. Pomalidomide in combination with dexamethasone results in synergistic anti-tumour responses in pre-clinical models of lenalidomide-resistant multiple myeloma. *Br J Haematol* 2016;172(6): 889–901. DOI: 10.1111/bjh.13905.
8. Schey S.A., Fields P., Bartlett J.B. et al. Phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog, CC-4047, in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3269–76. DOI: 10.1200/JCO.2004.10.052.
9. Richardson P.G., Siegel D., Baz R. et al. Phase I study of pomalidomide MTD, safety, and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib. *Blood* 2013;121(11):1961–7. DOI: 10.1182/blood-2012-08-450742.
10. Lacy M.Q., Allred J.B., Gertz M.A. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease. *Blood* 2011;118(11):2970–5. DOI: 10.1182/blood-2011-04-348896.
11. San Miguel J., Weisel K., Moreau P. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, Phase III trial. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1055–66. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70380-2.
12. Помалидомид. Инструкцию по медицинскому применению. Доступно по: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6668.htm. [Pomalidomide. Instructions for medical use. Available at: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6668.htm. (In Russ.).]
13. Moreau P., Masszi T., Grzasko N. et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;374(17):1621–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1516282.

ПРЕСС-РЕЛИЗ



Уважаемые коллеги!

Представляем Вашему вниманию новый научно-практический ежеквартальный рецензируемый журнал «MD-Onco». Главный редактор Михаил Михайлович Давыдов, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, хирург-онколог, заведующий кафедрой онкологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, руководитель онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя».



Кредо «MD-Onco»

Онкология – одна из самых динамично развивающихся отраслей современной медицины. Инновации быстро внедряются в практику – появляются новые препараты, модифицируются схемы терапии, выходят рекомендации. Для того чтобы соответствовать духу времени, применять в своей работе актуальные методы, клиницистам необходимо быть в курсе последних событий в мире отечественной и зарубежной онкологии. Отслеживать тренды помогают обмен опытом на очных и виртуальных мероприятиях и, конечно, чтение профессиональных изданий. Хорошей новостью для онкологов стал выход в свет нового журнала «MD-Onco», в котором представлена самая современная информация о клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работах, современных достижениях, включая новейшие методы диагностики и лечения опухолей, а также злокачественных заболеваний системы крови.

Тематика публикаций журнала «MD-Onco» лежит в плоскости интересов врачей разных специальностей, которые оказывают консультативную и лечебную помощь онкологическим больным.

Об авторах «MD-Onco»

Журнал «MD-Onco» – междисциплинарное научное издание, объединяющее онкологов, хирургов, лучевых терапевтов, анестезиологов-реаниматологов, гематологов, клинических фармакологов, молекулярных биологов и др. для создания комплексного междисциплинарного подхода к терапии в целях повышения эффективности лечения пациентов с онкологическими заболеваниями. В работе издания «MD-Onco» принимают участие российские эксперты, в частности из онкологического центра «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя». Клиническими отделами в центре руководят лидеры направлений хирургии в нашей стране, а некоторые – и в Европе. Здесь успешно функционирует новый онкологический госпиталь. Четкая согласованная работа коллектива – залог успеха эффективной диагностики и лечения пациентов со злокачественными новообразованиями. Вся команда врачей – ученики Михаила Ивановича Давыдова. М.И. Давыдов подготовил школу онкологов-хирургов, занимающихся вопросами уточненной диагностики и совершенствования терапии злокачественных опухолей с привлечением самых современных достижений в различных направлениях экспериментальной и клинической онкологии. Он разработал и внедрил принципиально новую методику внутриплевральных, желудочно-пищеводных и пищеводно-кишечных анастомозов, отличающуюся оригинальностью технического выполнения, безопасностью и высокой физиологичностью, а также первым в онкохирургии стал проводить операции с пластикой поллой вены, легочной артерии, аорты. За счет применения медиастинальной и ретроперитонеальной лимфодиссекции улучшены результаты лечения рака пищевода, легкого, желудка. Михаил Иванович – автор метода комбинированной резекции пищевода с циркулярной резекцией и пластикой трахеи при раке пищевода, осложненном пищеводно-трахеальным свищем, и других нововведений в области онкологии.

О главном редакторе «MD-Onco»

Михаил Михайлович Давыдов – главный врач онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», крупный специалист по расширенным и комбинированным вмешательствам при новообразованиях пищевода, желудка, средостения и легких, продолжатель династии и традиций Михаила Ивановича Давыдова, без которого на сегодняшний день невозможно представить себе отечественную онкологию. За потрясающую хирургическую технику и великолепные результаты ученики называют М.И. Давыдова «Паганини хирургии». Врачом не становятся – им рождаются. Эти слова с полным правом можно отнести к Михаилу Ивановичу. Сфера научной и практической деятельности его идейного преемника М.М. Давыдова – вопросы молекулярно-генетического прогнозирования течения болезни и резистентности опухоли к лекарственной терапии для персонализированной оптимизации эффективности лечения, а также совершенствование существующих и разработка новых методов оперативного лечения опухолей легкого, пищевода, желудка, средостения.

Приглашаем к сотрудничеству!

Редколлегия «MD-Onco» открыта для общения как с опытными, так и с начинающими специалистами, которым интересна тематика издания. Благодаря слаженной редакционной работе, возможности обмениваться опытом, обсуждать сложные клинические случаи и современные аспекты онкологии новое издание будет интересно и полезно не только отечественным коллегам, но и за рубежом. В год запланировано 4 выпуска журнала, тираж каждого из них составит 3500 экземпляров. Печатная версия журнала также будет доступна в электронном виде на сайте.

С уважением, редколлегия и редакция журнала «MD-Onco»