

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

ONCOHEMATOLOGY

*По материалам конференции
«Алгоритмы urgentных ситуаций
в онкогематологии. Подходы и лечение»*

*Лимфома Ходжкина у пациента
с первичным иммунодефицитом:
клинические особенности и подходы
к лечению*

*Нейтрофильный гиперлейкоцитоз
в дебюте множественной миеломы*

*Молекулярные методы в идентификации
истинной групповой принадлежности
эритроцитов у пациентов
с заболеваниями системы крови
перед трансплантацией
гемопоэтических стволовых клеток
и их доноров*

*Вторичный гемофагоцитарный
синдром как осложнение висцерального
лейшманиоза*

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

3 2022
Том 17 /
Volume 17

ИМАТАНГО®

помалидомид

4 мг, 3 мг, 2 мг, 1 мг

РАЗРУБИ
УЗЕЛ ДВОЙНОЙ
РЕФРАКТЕРНОСТИ



удобство дозирования
при побочных явлениях*

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Иматанго® ЛП-№(000399)-(РГ-RU) от 21.10.2021. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата. Информация для специалистов здравоохранения.

* Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Иматанго®

АО «Рафарма», 115201, г. Москва, Каширское ш., д. 22, кор. 4
+7 (495) 730-16-46, rafarma@rafarma.ru



РАФАРМА

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

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

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

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

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<http://oncohematology.abvpress.ru>

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

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

ОСНОВАН В 2005 Г.

3^{ТОМ 17}
'22

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 Е.С. Самойлова
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. 2022. Том 17.
№ 3. 1–172.
Сдано в печать 13.07.2022.
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42167.
Отпечатано в типографии
«Мэйл Текнолоджи». 105082,
Москва, Переведеновский
пер., 13, стр. 16.
Тираж 3000 экз. Бесплатно.
<http://oncohematology.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н., профессор, заместитель директора онкологического центра, 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)

Путшкін 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» (RASCC) (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 управления по реализации национальных и международных проектов в детской гематологии/онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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, заместитель главного врача по лечебной работе, заведующая отделением онкогематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

Румянцев Юлия Васильевна, д.м.н., заведующая отделом исследования лимфопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

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, научный руководитель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист-гематолог/онколог Минздрава России, член правления Союза педиатров (Москва, Россия)

Румянцев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета, советник ректората ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Талалаев Александр Гаврилович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России на базе ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница», главный детский патологоанатом г. Москвы (Москва, Россия)

Ремиссия ОЛЛ возможна

ОНКАСПАР как важнейший компонент терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) на этапах от индукции до консолидации позволяет пациентам достичь полной ремиссии



- ИНДУКЦИЯ >
- КОНСОЛИДАЦИЯ >
- ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ >

Препарат ОНКАСПАР (пэгаспаргаза) показан в качестве компонента противоопухолевой комбинированной терапии при остром лимфобластном лейкозе у детей от рождения до 18 лет и у взрослых пациентов¹

[illegible]

ФОРМА ВЫПУСКА*. Количество препарата в упаковке: 1 флакон вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Представительство АО «Лаборатории Сергиев» 125196, Российская Федерация, г. Москва, ул. Песная, д. 7, тел. +7(495) 937 07 00. Регистрационное удостоверение: ПД-№(000545)-(PI-BII)

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

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

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

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

ONCOHEMATOLOGY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

<http://oncohematology.abvpress.ru>

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

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

FOUNDED IN 2005

3 Vol. 17
'22

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 E.S. Samoylova

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. 2022. Volume 17.
No. 3. 1–172. Submitted: 13.07.2022.
© PH "ABV-Press", 2022
Pressa Rossii catalogue index: 42167.
Printed at the Mail Technology Ltd
105082, Moscow, Perevedenovsky
lane, 13 building 16.
3,000 copies. Free distribution.
<http://oncohematology.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

Zeynalova Pervin A., MD, PhD, Professor, Deputy Director of the Oncological Center, Head of Oncohematology Department, Clinical Hospital "Lapino 2" of the "Mother and Child" Group of companies; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (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 the Department for the Implementation of National and International Projects in Pediatric Hematology/Oncology of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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, Deputy Chief Physician, 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 Transplantation Committee of the Council of Europe and European Bone Marrow Transplantation Group, Head of Republican Center for Hematology and Bone Marrow Transplantation (Minsk, Republic of Belarus)

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

Rumyantsev Alexander G., MD, PhD, professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Scientific Director 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, Head of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty, Rector's Advisor of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (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)



WOO YOUNG MEDICAL

МИРОВОЙ ЛИДЕР РЕВОЛЮЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДОСТАВКИ ИНФУЗИИ

WOO YOUNG MEDICAL (Корея) – производитель современных профессиональных медицинских устройств, микроинфузионных помп Accufuser® одноразового применения и мобильных электронных помп Accumate®.

WOO YOUNG MEDICAL – обладатель премии «World Class Product of Korea», которая присуждается за производство качественных продуктов, завоевавших имя на мировом рынке. Продукция WOO YOUNG MEDICAL занимает 37 % мирового рынка изделий для инфузионной терапии.

Микроинфузионные помпы Accufuser® применяются для противоопухолевой лекарственной терапии, послеоперационного обезболивания и терапии хронического болевого синдрома и антибиотикотерапии.

www.wooyoungmed.com

www.wooyoungmed.ru



Фебрильная нейтропения – опасное осложнение цитостатической химиотерапии

Поэкс[®]

Пэгфилграстим

УПРАВЛЯЕМЫЙ ПРОЦЕСС ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

ЕДИНСТВЕННЫЙ РОССИЙСКИЙ БИОСИМИЛЯР ПЭГФИЛГРАСТИМА

- Первичная и вторичная профилактика фебрильной нейтропии (ФН)
- Снижение частоты, глубины и длительности ФН при различных режимах химиотерапии
- Снижение числа госпитализаций по причине ФН
- Уменьшение сроков пребывания в стационаре



СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПОЭКС[®]

Регистрационный номер: ЛП-006630.

ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:
пэгфилграстим.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: раствор для подкожного введения. **СОСТАВ** на 1 шприц: *Действующее вещество:* пэгфилграстим – 6,00 мг; *Вспомогательные вещества:* ледяная уксусная кислота – 0,35 мг; сорбитол – 30,00 мг; полисорбат 20 – 0,02 мг; натрия гидроксид – до pH 4,0; вода для инъекций – до 0,6 мл.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:
Лейкопоэза стимулятор.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Снижение продолжительности нейтропии и частоты возникновения фебрильной нейтропии у взрослых пациентов, получающих цитотоксическую химиотерапию по поводу злокачественных новообра-

зований (за исключением хронического миелолейкоза и миелодиспластических синдромов).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Гиперчувствительность к пэгфилграстиму, филграстиму или к любому другому компоненту препарата. Для увеличения доз цитотоксической химиотерапии выше установленных в режимах дозирования. Одновременное назначение с цитотоксической химио- и лучевой терапией. Детский возраст до 18 лет. Беременность и период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Лечение препаратом Поэкс[®] должно проводиться только под контролем опытного онколога или гематолога. Режим дозирования: в рамках каждого цикла химиотерапии рекомендуется введение одной дозы препарата Поэкс[®], 6 мг (один предварительно заполненный шприц); препарат применяется не

ранее чем через 24 ч после цитотоксической химиотерапии или за 14 дней до проведения химиотерапии. Учитывая соответствующие клинические эффекты и потенциальный риск развития лейкоцитоза, в процессе терапии необходим регулярный контроль уровня лейкоцитов. Если количество лейкоцитов превышает 50x10⁹/л после ожидаемого периода минимальных значений показателя, необходимо немедленно отменить препарат (см. раздел «Особые указания»). *Способ применения:* Поэкс[®] вводится подкожно (п/к). Инъекцию необходимо делать в бедро, живот или наружную поверхность плеча.

Полную редакцию смотрите в полном варианте инструкции. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: ООО «ПСК Фарма» 141983, Московская обл., г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1
Телефон: +7 496 218 19 19 • E-mail: office1@rusbiopharm.ru

ЕВРОСЕРВИС

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ДИСТРИБЬЮТОР: ЗАО «Фирма ЕВРОСЕРВИС»
142717, Московская область, Ленинский район, с/п «Развилковское»,
пос. Развилка, квартал 1, влад. 7, Тел./факс: +7 (495) 789-46-19
www.euro-service.ru

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

Ю.Е. Рябухина

По материалам конференции «Алгоритмы urgentных ситуаций в онкогематологии.
Подходы и лечение» 14

Ю.Е. Рябухина, Ф.М. Аббасбейли, П.А. Зейналова, О.Л. Тимофеева, А.Ф. Бацев,
Г.Ф. Аллахвердиева, О.В. Сеницына, А.Г. Жуков

Современные подходы к лечению рецидива фолликулярной лимфомы 24

Ю.А. Никулин

По материалам объединенного VI конгресса гематологов России и III конгресса
трансфузиологов России. Иммуноterapia множественной миеломы:
от первых препаратов до преодоления резистентности. 31

А.А. Мамедова, Н.Е. Мочкин, В.О. Саржевский, Е.А. Дёмина, В.С. Богатырев, А.А. Спорник,
А.А. Самойлова, А.А. Рукавицын, Е.Г. Смирнова, А.Е. Банникова, В.Я. Мельниченко,
Н.Б. Михайлова, Е.С. Борзенкова, Л.В. Стельмах, Ю.Р. Залялов, А.А. Семенова, Г.С. Тумян,
М.А. Данилова, О.А. Конова, Н.А. Фалалеева, А.Ю. Терехова, М.А. Вернюк, А.М. Червонцева,
Л.С. Хайруллина, А.А. Маслов, И.Б. Лысенко, Ю.А. Алексеева, Е.С. Павлюченко,
А.А. Мирсаитов, А.А. Зверькова, И.В. Ишматова, С.А. Волченков,
М.С. Моталкина, И.С. Зюзин

Комбинированная иммунохимиотерапия у больных рефрактерной/рецидивирующей
классической лимфомой Ходжкина как лечение 2-й линии перед аутологичной
трансплантацией кроветворных стволовых клеток (предварительные результаты) 40

В.Г. Потапенко, Е.В. Баумерт, А.А. Боброва, Р.В. Ващенко, Н.В. Дорофеева, К.Д. Капанов,
Е.В. Карягина, А.Н. Леванов, А.С. Лучинин, С.И. Моисеев, А.В. Новицкий, А.С. Низамутдинова,
О.В. Пирогова, С.А. Повзун, М.В. Платонов, В.В. Порунова, Д.А. Пташников,
В.В. Рябчикова, С.Я. Сименив, И.А. Скороход, Е.А. Украинченко, Д.А. Чагинская,
Т.В. Шелехова, М.Н. Широкова, А.А. Шутылев, Н.В. Медведева

Применение помалидомида у пациентов с рефрактерным и рецидивирующим течением
множественной миеломы: многоцентровое ретроспективное исследование 48

ВОЗМОЖНОСТИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК: НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И УСПЕХИ ЛЕЧЕНИЯ

Л.Л. Головкина, А.Г. Стрелухова, Т.Д. Пушкина, Б.Б. Хасигова, Г.В. Атрощенко,
Р.С. Каландаров, Л.А. Кузьмина, В.А. Васильева, Е.Н. Паровичникова

Молекулярные методы в идентификации истинной групповой принадлежности эритроцитов
у пациентов с заболеваниями системы крови перед трансплантацией
гемопоэтических стволовых клеток и их доноров 62

РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ:
ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

К.И. Утешева, Е.С. Беляева, Т.Т. Валиев, А.А. Одждарова

Лимфома Ходжкина у пациента с первичным иммунодефицитом: клинические
особенности и подходы к лечению 73

И.Г. Рехтина, Л.Ю. Колосова, В.А. Хышова, А.М. Ковригина, Л.П. Менделеева

Нейтрофильный гиперлейкоцитоз в дебюте множественной миеломы 83

В.Г. Потапенко, М.М. Антонов, Н.В. Виноградова, Е.В. Догужиева, В.Е. Карев,
Е.С. Карамурзин, Г.В. Каченя, А.В. Климович, С.С. Козлов, Ю.А. Криволапов, С.В. Лапин,
М.Ю. Первакова, Н.А. Потихонова, И.П. Федуняк, Н.В. Медведева

Вторичный гемофагоцитарный синдром как осложнение висцерального
лейшманиоза: клиническое наблюдение 89

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

*Е.С. Котова, О.А. Гаврилина, И.А. Якутик, А.Б. Судариков, Ю.А. Чабаева, С.М. Куликов,
С.Г. Бексаев, В.В. Троицкая, Г.А. Исинова, А.Н. Соколов, З.Т. Фидарова, И.А. Лукьянова,
А.В. Абрамова, В.Н. Двирник, И.В. Гальцева, Т.Н. Обухова, Е.Н. Паровичникова*

**Полиморфизмы генов *TPMT*, *NUDT15* и профиль токсичности 6-меркаптопурина
у взрослых больных Rh-негативными острыми лимфобластными
лейкозами/лимфомами при лечении по протоколу ОЛЛ-2016. 98**

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ДИСКУТАБЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ В ОНКОЛОГИИ

Р.Н. Мустафин

Дискутабельные вопросы противоопухолевых эффектов статинов при гемобластозах 108

ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Л.С. Хайруллина, М.А. Вернюк, А.М. Червонцева, И.В. Черкашина, Е.Е. Гуцина, А.А. Феденко

**Иммунохимиотерапия рефрактерной формы классической лимфомы Ходжкина
с высокодозной консолидацией и аутологичной трансплантацией гемопоэтических
стволовых клеток, осложнившейся новой коронавирусной инфекцией. 114**

Г.Б. Кучма, У.А. Якубова, Л.К. Козлова, С.А. Лебеденко, Ф.Р. Сайфутдинов

**Инфекция COVID-19 у пациентов с хроническим миелолейкозом в Оренбургской
области в период пандемии SARS-CoV-2 119**

АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Л.М. Когония, М.О. Русанов, В.Е. Шикина

**Кардиотоксичность противоопухолевых препаратов и лучевой терапии у пациентов
со злокачественными заболеваниями крови и солидными злокачественными
новообразованиями. 127**

Т.Т. Валиев, М.А. Шервашидзе, Т.С. Бельшева

**Оценка токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза
по протоколу ALL IC-BFM 2002 137**

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

И.Н. Дьяков, К.К. Бушкова

**Сравнительная клинико-экономическая оценка применения препарата полатузумаб ведотин
в комбинации с препаратами бендамустин и ритуксимаб для лечения взрослых пациентов
с рецидивирующей/рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, которые
не являются кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 160**

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 171

HEMATOLOGIC MALIGNANCIES: TREATMENT

Yu.E. Ryabukhina

According to the materials of the Conference “Algorithms of emergency situations in oncohematology. Approaches and treatment” 14

Yu.E. Ryabukhina, F.M. Abbasbeyli, P.A. Zeynalova, O.L. Timofeeva, A.F. Batsev, G.F. Allakhverdieva, O.V. Sinitsina, A.G. Zhukov

Modern approaches to the treatment of relapsed follicular lymphoma. 24

Nikulin Yu.A.

According to the materials of the VI Congress of Hematologists of Russia and the III Congress of Transfusiologists of Russia. Immunotherapy for multiple myeloma: from first drugs to overcoming resistance. 31

A.A. Mamedova, N.E. Mochkin, V.O. Sarzhevskiy, E.A. Demina, V.S. Bogatyrev, A.A. Spornik, A.A. Samoylova, A.A. Rukavitsin, E.G. Smirnova, A.E. Bannikova, V.Ya. Melnichenko, N.B. Mikhaylova, E.S. Borzenkova, L.V. Stelmakh, Yu.R. Zalyalov, A.A. Semenova, G.S. Tumyan, M.A. Danilova, O.A. Konova, N.A. Falaleeva, A.Yu. Terekhova, M.A. Vernyuk, A.M. Chervontseva, L.S. Khayrullina, A.A. Maslov, I.B. Lysenko, Yu.A. Alekseeva, E.S. Pavlyuchenko, A.A. Mirsaitov, A.A. Zverkova, I.V. Ishmatova, S.A. Volchenkov, M.S. Motalkina, I.S. Zyuzgin

Combined immunochemotherapy in patients with refractory/relapsed classical Hodgkin’s lymphoma as a 2nd line treatment before autologous hematopoietic stem cell transplantation (preliminary results). 40

V.G. Potapenko, E.V. Baumert, A.A. Bobrova, R.V. Vashchenkov, N.V. Dorofeeva, K.D. Kaplanov, E.V. Karyagina, A.N. Levanov, A.S. Luchinin, S.I. Moiseev, A.V. Novitskii, A.S. Nizamutdinova, O.V. Pirogova, S.A. Povzun, M.V. Platonov, V.V. Porunova, D.A. Ptashnikov, V.V. Ryabchikova, S.Ya. Simeniv, I.A. Skorokhod, E.A. Ukrainchenko, D.A. Chaginskaya, T.V. Shelekhova, M.N. Shirokova, A.A. Shutylev, N.V. Medvedeva

Pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma: multicenter retrospective study. 48

OPPORTUNITIES FOR HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION: NEW DIRECTIONS AND TREATMENT ADVANCES

L.L. Golovkina, A.G. Stremoukhova, T.D. Pushkina, B.B. Khasigova, G.V. Atroshchenko, R.S. Kalandarov, L.A. Kuzmina, V.A. Vasilieva, E.N. Parovichnikova

Molecular methods in identifying the true grouping of erythrocytes in patients with blood system diseases before transplantation of hematopoietic stem cells and their donors 62

RARE AND COMPLEX CLINICAL SITUATIONS: DIAGNOSIS AND TREATMENT CHOICE

K.I. Utesheva, E.S. Belyaeva, T.T. Valiev, A.A. Odzharova

Hodgkin lymphoma in patient with primary immunodeficiency: clinical features and treatment approaches. 73

I.G. Rekhtina, L. Yu. Kolosova, V.A. Khyshova, A.M. Kovrigina, L.P. Mendeleva

Neutrophilic hyperleukocytosis in the multiple myeloma onset 83

V.G. Potapenko, M.M. Antonov, N.V. Vinogradova, E.V. Doguzhieva, V.E. Karev, E.S. Karamurzin, G.V. Kachenya, A.V. Klimovich, S.S. Kozlov, Yu.A. Krivolapov, S.V. Lapin, M. Yu. Pervakova, N.A. Potikhonova, I.P. Fedunyak, N.V. Medvedeva

Hemophagocytic syndrome associated with leishmaniasis: case report 89

CURRENT BASIC RESEARCH IN PRACTICAL MEDICINE

E.S. Kotova, O.A. Gavrilina, I.A. Yakutik, A.B. Sudarikov, Yu.A. Chabaeva, S.M. Kulikov, S.G. Beksaev, V.V. Troitskaya, G.A. Isinova, A.N. Sokolov, Z.T. Fidarova, I.A. Lukyanova, A.V. Abramova, V.N. Dvirnyk, I.V. Galtseva, T.N. Obukhova, E.N. Parovichnikova

Polymorphisms of the *TPMT*, *NUDT15* genes and 6-mercaptopurine toxicity profile in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia/lymphomas on the ALL-2016 protocol 98

THEORETICAL AND CONTROVERSIAL ASPECTS IN ONCOLOGY

R.N. Mustafin

Disputable questions of statins antitumor effects in hemoblastoses 108

TREATMENT OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES IN PATIENTS WITH COVID-19

L.S. Khayrullina, M.A. Vernyuk, A.M. Chervontseva, I.V. Cherkashina, E.E. Gushchina, A.A. Fedenko

Immunotherapy of refractory classical Hodgkin's lymphoma with high-dose consolidation and autologous hematopoietic stem cell transplantation complicated by a new coronavirus infection. 114

G.B. Kuchma, U.A. Yakubova, L.K. Kozlova, S.A. Lebedenko, F.R. Sayfutdinov

COVID-19 infection in patients with chronic myeloid leukemia in the Orenburg region during the SARS-CoV-2 pandemic 119

SUPPORTIVE THERAPY ASPECTS

L.M. Kogoniya, M.O. Rusanov, V.E. Shikina

Cardiotoxicity of anticancer drugs and radiotherapy in patients with hematologic malignancies and solid tumors 127

T.T. Valiev, M.A. Shervashidze, T.S. Belysheva

Toxicity assessment of acute lymphoblastic leukemia treatment protocol ALL IC-BFM 2002 137

PHARMACOTHERAPY

I.N. Dyakov, K.K. Bushkova

Comparative clinical and economic assessment of polatuzumab vedotin therapy in combination with bendamustine and rituximab for adult transplantation-ineligible patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma 160

INFORMATION FOR AUTHORS 171

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-14-23



Для цитирования: Рябухина Ю.Е. По материалам конференции «Алгоритмы urgentных ситуаций в онкогематологии. Подходы и лечение». Онкогематология 2022;17(3):14–23. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-14-23

For citation: Ryabukhina Yu.E. According to the materials of the Conference “Algorithms of emergency situations in oncohematology. Approaches and treatment”. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(3):14–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-14-23

По материалам конференции «Алгоритмы urgentных ситуаций в онкогематологии. Подходы и лечение»

10 сентября 2021 г.

В Онкологическом центре Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» 10 сентября 2021 г. состоялась конференция, посвященная тактике ведения пациентов с онкогематологическими заболеваниями в urgentных клинических ситуациях.

На конференции с докладами выступили не только ведущие российские онкологи и гематологи, но и врачи других специальностей (по поддерживающей терапии, инструментальной диагностике, анестезиологи-реаниматологи, акушеры-гинекологи, патоморфологи).

Были освещены самые актуальные вопросы диагностики и лечения пациентов в тех случаях, когда незамедлительная правильно выбранная тактика может способствовать благоприятному прогнозу.

Онкогематологические заболевания характеризуются разнообразием локализации и клинической симптоматики. В ряде случаев объемные опухолевые образования, расположенные, например, в средостении, могут вызывать синдром компрессии верхней полой вены (СКВПВ), а опухоли с локализацией в брюшной полости — приводить к кишечной непроходимости, перфорации полого органа, развитию кровотечения.

Первичные лимфомы центральной нервной системы (ПЛЦНС), изолированно поражающие головной и спинной мозг, характеризуются, как правило, агрессивным течением и проявляются прогрессирующей очаговой и общемозговой неврологической симптоматикой.

При множественной миеломе в случае отсутствия противоопухолевого лечения нередко наблюдается поражение почек (миеломная нефропатия), приводящее к развитию острой и хронической почечной недостаточности.

Широкий спектр клинических проявлений лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) при различных urgentных ситуациях диктует необходимость разработки алгоритма диагностики, лечения и мониторинга осложнений. Анализ возможностей коррекции этих состояний и врачебный опыт свидетельствуют о необходимости применения мультимодальной концепции, способствующей повышению эффективности лечения и улучшению качества жизни пациентов.

Открывая конференцию, руководитель Онкологического центра «Лапино» группы компаний (ГК)

«Мать и дитя», член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н. **Михаил Михайлович Давыдов** в выступлении сделал акцент на возможностях хирургического лечения при лимфомах желудочно-кишечного тракта (желудка, тонкой и толстой кишок) в urgentных ситуациях [1]. По данным литературы, у 30–50 % таких больных возникают кровотечения, обусловленные распадом опухоли и перфорацией полого органа, а также наблюдаются стеноз и кишечная непроходимость. Эти осложнения могут диагностироваться как в дебюте заболевания, так и в процессе противоопухолевой терапии. Таким пациентам часто необходимо срочное хирургическое вмешательство. При развитии стеноза у ряда пациентов с лимфомой желудочно-кишечного тракта возможно применение консервативной терапии, но при изъязвленной форме опухоли, сопровождаемой кровотечением, попытки эндоскопического гемостаза нередко безуспешны или невозможны и возникает необходимость экстренного оперативного вмешательства — резекции или удаления органа, пораженного опухолью.

Клиническая картина осложнений, развивающихся на фоне проводимого противоопухолевого лекарственного лечения лимфомы, может напоминать такие состояния, как некротическая энтеропатия, энтерит и др. Это затрудняет принятие решения и возможность экстренного хирургического вмешательства. В таких ситуациях, угрожающих жизни больного, обоснованным и целесообразным представляется определение тактики ведения пациента совместно хирургом, анестезиологом и гематологом.

На диагностические возможности верификации диагноза и общие принципы ведения пациента обратила внимание заведующий отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя», профессор, д.м.н. **Первин Айдыновна Зейналова**, остановившись на наиболее частых urgentных клинических ситуациях в практике онкогематолога [1]. Около 20 % всех опухолей средостения занимают лимфоидные опухоли, чаще встречающиеся у пациентов в возрасте от 20 до 40 лет. Трудности при выполнении биопсии в целях морфологической верификации диагноза могут быть обусловлены анатомо-топографическими особенностями расположения опухоли, высоким риском развития осложнений при проведении наркоза, коагулопатиями. Ситуацию может осложнять СКВПВ, который встречается в 30 % случаев на момент обращения к врачу. В таких ситуациях целесообразным представляется использование тонкоигольной биопсии с цитологическим исследованием, которое позволяет в кратчайшие сроки (через 1,5–2 ч после взятия материала) не только провести дифференциальную диагностику ЛПЗ с другими новообразованиями, но и определить «линейную направленность» опухоли. Такая тактика особенно важна в случае развития СКВПВ, при котором необходимо как можно быстрее начать лекарственную противоопухолевую терапию.

Нередко наблюдаются ситуации, когда из-за наличия опухолевого образования в брюшной полости возникает компрессия органов и тканей, появляется интенсивный болевой синдром и риск развития таких осложнений, как холестаз, гидронефроз, почечная и печеночная недостаточность. В этих случаях цитологическая диагностика является оптимальной для принятия решения о начале противоопухолевой терапии, поскольку получение результатов морфологического исследования с последующим иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием занимает от 7 до 14 дней.

Особый акцент в выступлении П.А. Зейналова сделала на ПЛЦНС, которые, по данным литературы, составляют 2–3 % всех опухолей центральной нервной системы. Несмотря на небольшую частоту встречаемости, лимфомы с локализацией в головном мозге, как правило, имеют агрессивное течение. Основное клиническое проявление у 70–80 % пациентов – очаговая неврологическая симптоматика вследствие поражения паренхимы мозга и его оболочек [2].

Трудности диагностики обусловлены локализацией опухоли, в связи с чем морфологическая верификация, в частности стереотаксическая биопсия, не всегда возможна. В ряде случаев диагноз удастся установить только на основании данных цитологического исследования ликвора и иммунофенотипирования опухолевых клеток [3, 4].

В завершение выступления П.А. Зейналова еще раз подчеркнула необходимость комплексного мультидис-

циплинарного подхода к диагностике и лечению онкогематологических заболеваний в ситуациях, угрожающих жизни больного и требующих обоснованного и незамедлительного принятия решения.

Продолжила тему диагностики ЛПЗ руководитель лабораторной службы Клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя», врач-цитолог **Ольга Валерьевна Сеницына**, обратив особое внимание на ряд преимуществ тонкоигольной аспирационной биопсии с последующим цитологическим исследованием [1]. Метод характеризуется малой инвазивностью, высокой достоверностью при условии достаточной информативности полученного материала, простотой выполнения манипуляции при небольшой частоте осложнений, а также возможностью многократного использования. Это позволяет применять тонкоигольную аспирационную биопсию для дифференциальной диагностики ЛПЗ, определяя «линейную направленность» лимфомы (рис. 1–3), реактивных изменений (рис. 4) и метастазов опухолей (рис. 5).

В заключение выступления О.В. Сеницына привела ряд наблюдений, в которых показала, что благодаря полученным в кратчайшие сроки результатам цитологических исследований противоопухолевая терапия в режиме предфазы привела к быстрому улучшению клинического состояния пациентов.

Несмотря на все достоинства данного метода, цитологическая диагностика не всегда доступна для широкого использования, поскольку требует квалификации специалиста-цитолога. Результаты проведенных исследований показали, что точный диагноз ЛПЗ может быть достигнут при цитологическом исследовании в 85–90 % случаев, если применяются дополнительные современные технологии [5]. На помощь врачу-цитологу в настоящее время могут быть привлечены иммуноцитохимическое исследование, иммунофенотипирование методом проточной цитофлуориметрии, молекулярно-генетические методы.

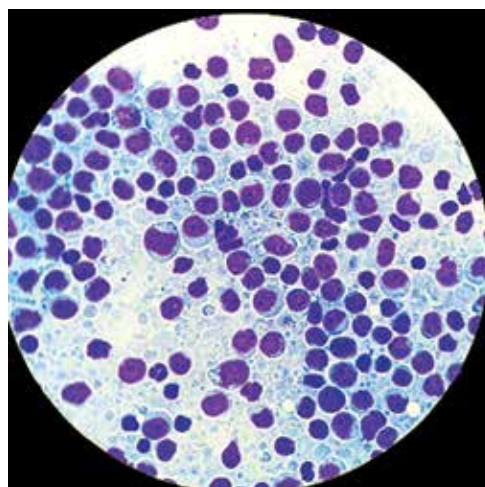


Рис. 1. Фолликулярная лимфома: популяция мономорфных лимфоидных клеток

Fig. 1. Follicular lymphoma: population of monomorphic lymphoid cells

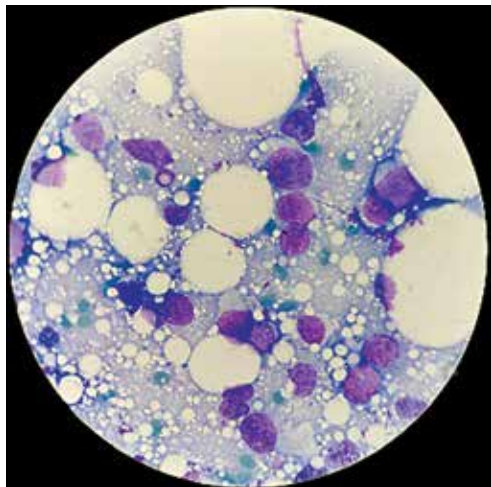


Рис. 2. Крупноклеточная лимфома: популяция крупных лимфоидных клеток с мономорфным строением хроматина
Fig. 2. Large cell lymphoma: a population of large lymphoid cells with a monomorphic chromatin structure

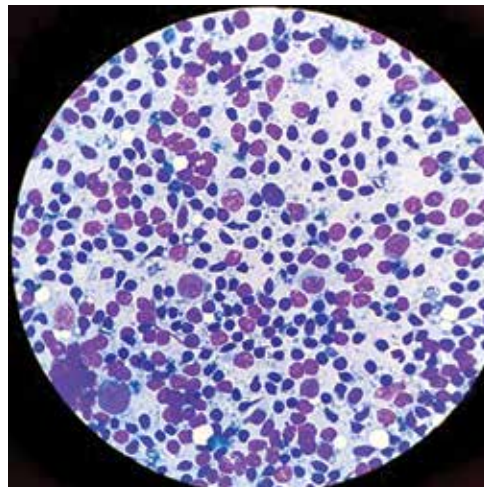


Рис. 4. Фоликулярная гиперплазия: гиперплазия лимфоидной ткани с полиморфным клеточным составом
Fig. 4. Follicular hyperplasia: hyperplasia of lymphoid tissue with a polymorphic cellular composition

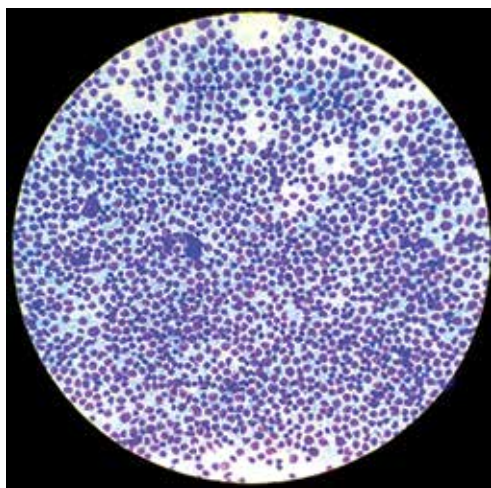


Рис. 3. Мелкоклеточная лимфома: популяция мономорфных лимфоидных клеток малого размера
Fig. 3. Small cell lymphoma: a population of small monomorphic lymphoid cells

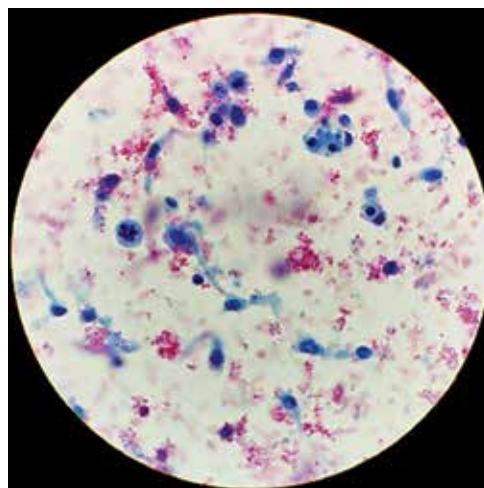


Рис. 5. Метастатическое поражение лимфатического узла: на фоне небольшого количества зрелых лимфоцитов атипичные клетки не-эпителиальной природы
Fig. 5. Metastatic lymph node lesion: small number of mature lymphocytes and atypical non-epithelial cells

Согласно международным и российским клиническим рекомендациям по лечению пациентов с ЛПЗ значимая роль в диагностике отводится гистологической и ИГХ-верификации, на результатах которых базируются современные протоколы терапии с использованием таргетных лекарственных препаратов.

О морфологической и ИГХ-диагностике агрессивных лимфом (диффузной В-крупноклеточной лимфомы, ПЛЦНС, high-grade лимфомы) рассказал заведующий отделом клинической патологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, к.м.н. **Дмитрий Михайлович Коновалов**. Он отметил, что течение именно этой группы ЛПЗ чаще всего обуславливает развитие клинических ситуаций, угрожающих жизни больного. В ряде случаев из-за тяжелого соматического состояния пациента объем полученного гистологического материала оказывается

недостаточным, что не позволяет точно определить архитектуру опухолевого образования. Это создает определенные трудности и для последующего выполнения ИГХ-исследования. Нередко оказывается, что необходимо проводить дифференциальную диагностику между двумя видами лимфом и требуется выполнение молекулярно-генетического исследования, в связи с чем специалисту-патоморфологу надо ориентироваться в возможностях данного метода и корректировать результаты ИГХ-исследования [1].

Наряду с цитологическим и морфологическим методами диагностики значимое место занимают инструментальные исследования. Несмотря на то что в настоящее время методом выбора при оценке распространенности ЛПЗ является позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной

томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, на первом этапе целесообразно выполнение ультразвукового исследования. Этот диагностический метод отличается от других доступностью, отсутствием лучевой нагрузки, высокой разрешающей способностью и информативностью.

Ультразвуковое исследование — один из основных методов визуализации и оценки состояния лимфатических узлов. О преимуществах данного метода в дифференциальной диагностике ЛПЗ и гиперплазии (реактивного процесса), а также метастатического поражения лимфатических узлов рассказала врач ультразвуковой диагностики Клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя», д.м.н. **Гонча Фаридовна Аллахвердиева**. Она представила эксоэмиотические признаки лимфатического узла в норме (рис. 6), гиперплазированного лимфатического узла (рис. 7), рассказала об особенностях при метастатическом поражении (рис. 8) и ЛПЗ (рис. 9, 10).

Докладчик подчеркнула, что специфические изменения лимфатических узлов при ЛПЗ характери-



Рис. 6. Неизмененный лимфатический узел продолговатой формы с тонким гипэхогенным ободком

Fig. 6. Unchanged lymph node with oblong shape and thin hypoechoic rim

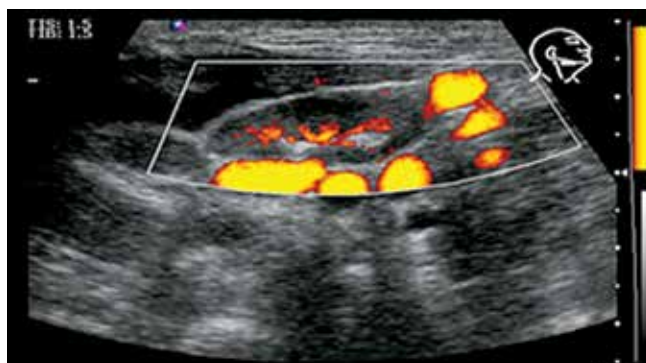


Рис. 7. Гиперплазированный лимфатический узел с утолщенным ободком и усилением кровотока без нарушения нормальной архитектоники распределения сосудов в структуре

Fig. 7. Hyperplastic lymph node with a thickened rim and increased blood flow without disturbing the normal vessels architectonics

зуются полиморфизмом ультразвуковых признаков (см. рис. 9, 10, рис. 11).

С помощью ультразвуковой навигации выполняется тонкоигольная аспирационная биопсия как при

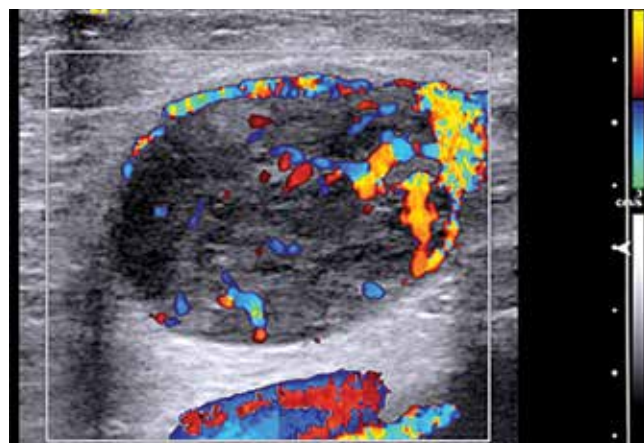


Рис. 8. Метастаз меланомы в шейном узле овальной формы, неоднородной структуры, с участками пониженной интенсивности и локальным усилением кровотока в одном из полюсов лимфатического узла
Fig. 8. Metastasis of melanoma in the cervical node of an oval shape, heterogeneous structure, with areas of reduced intensity and local increased blood flow in one of lymph node poles

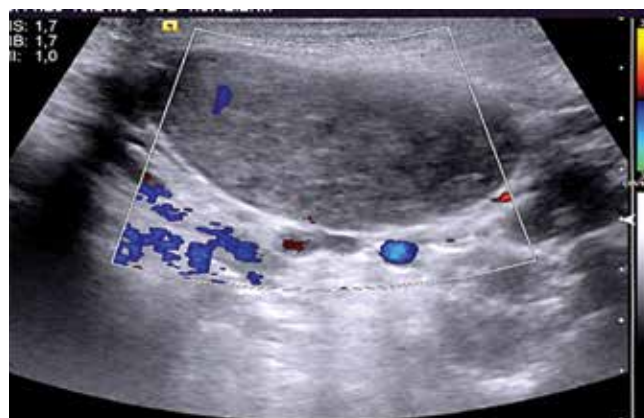


Рис. 9. Узел неоднородной структуры средней эхогенности
Fig. 9. Node of heterogeneous structure and medium echogenicity

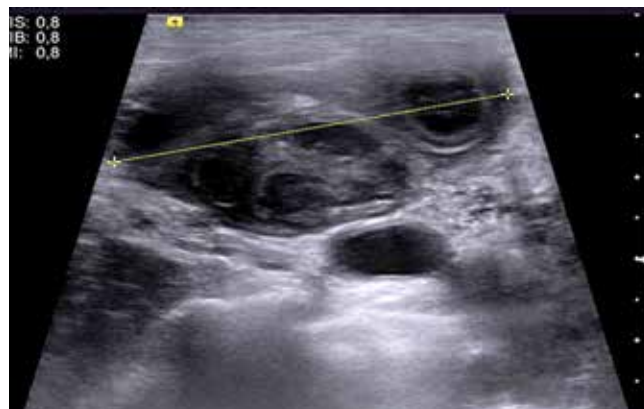
218. *Study of heterogeneous structure and medium consistency*

Рис. 10. Узел в виде инфильтратов
Fig. 10. Node in the form of infiltrates

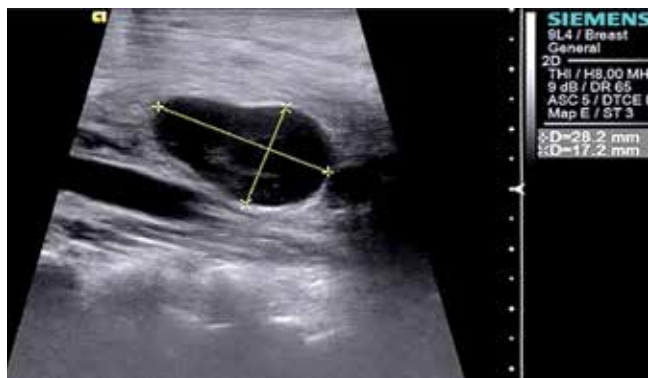


Рис. 11. Гипоэхогенный лимфатический узел

Fig. 11. Hypoechoic lymph node

первичной диагностике лимфомы, так и при подозрении на рецидив. Это особенно актуально в urgentных ситуациях (СКВПВ, компрессионные переломы позвонков при плазмоклеточных опухолях и др.) в целях быстрого получения цитологического диагноза и последующего начала противоопухолевой терапии у коморбидных пациентов.

Г.Ф. Аллахвердиева также уделила внимание особенностям эхоэхогенности лимфатических узлов с признаками лечебного патоморфоза, а в заключение привела клинические примеры успешного применения ультразвукового метода в сложных дифференциально-диагностических случаях [1].

Наряду с ультразвуковым исследованием значимая роль в верификации диагноза отводится эндоскопическим методам. Об этом рассказал заведующий отделением эндоскопии Клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя» **Илья Николаевич Юричев**. Докладчик отметил, что с помощью современных эндоскопов с высокой разрешающей способностью возможно не только выявлять патологию на ранних стадиях, но и выполнять прицельную биопсию.

Благодаря технологии эндоскопического ультразвука врач-эндоскопист определяет глубину инвазии опухолевого процесса в стенке желудочно-кишечного тракта, оценивает динамику опухолевых изменений в процессе лечения, а также выполняет тонкоигольную пункцию образований, располагающихся близко к стенке пищеварительного или дыхательного тракта (объемное образование или конгломерат увеличенных лимфатических узлов).

Эндоскопические методы могут использоваться и в лечебных целях. В ряде клинических ситуаций (например, кровотечение из распадающейся опухоли желудка) применяются такие виды эндоскопического гемостаза, как термическая коагуляция, клипирование и обработка местными гемостатическими препаратами.

Кроме этого, существуют методы, направленные на восстановление проходимости верхних или нижних отделов пищеварительного тракта (бужирование, стентирование, реканализация опухолевых стенозов физическими методами).

В настоящее время применяются различные эндоскопические вмешательства для лечения механической желтухи (дренирование или стентирование желчных протоков), а также интервенционные процедуры, направленные на купирование болевого синдрома, локализованного в верхнем этаже брюшной полости (эндоскопический нейролизис и блокада чревного сплетения) [1].

Помимо urgentных ситуаций, которые могут возникать у онкогематологических больных в процессе проводимого противоопухолевого лечения и требовать хирургического вмешательства, нередко встречаются осложнения, обусловленные токсическим действием лекарственных препаратов. В этих случаях большое значение имеет рентгенологическая диагностика.

Так, блеомициновый пульмонит, который развивается у 3–18 % пациентов, получающих блеомицин, можно диагностировать на основании рентгенологических признаков. Об этом рассказал врач-рентгенолог НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина **Алексей Сергеевич Субботин**. Он пояснил, что основным радиологическим признаком блеомицинового пульмонита является картина «организующейся пневмонии», двустороннее, преимущественно субплевральное, уплотнение по типу «матового стекла», или консолидация легочной ткани, чаще наблюдаемая в нижних долях.

Эти проявления могут быть обусловлены и развитием новой коронавирусной инфекции, а также пневмонии, вызванной другими возбудителями (бактериями, грибами, вирусами). Кроме этого, такие рентгенологические признаки следует дифференцировать с симптомами облитерирующего бронхолита, эозинофильной гиперчувствительностью, прогрессированием ЛПЗ. Поэтому крайне важным является тщательный сбор анамнеза при выполнении компьютерной томографии и ПЭТ/КТ [1].

У 5–57 % пациентов на фоне применения химиопрепаратов антрациклинового ряда может наблюдаться кардиотоксичность. В этом случае при ПЭТ/КТ отмечают повышенное накопление фтордезоксиглюкозы в миокарде, которое свидетельствует о лекарственном поражении. Однако эти данные не являются специфичными, поскольку такие проявления могут быть и при соматической патологии, гипоксии миокарда, а также при некорректной подготовке к исследованию, а значит, не всегда подлежат правильной интерпретации.

По данным ПЭТ/КТ можно выявить такие осложнения проводимой противоопухолевой терапии, как гастриты и эзофагиты, паралитическая кишечная непроходимость, мезентериальный паникулит, острый панкреатит.

В ряде случаев на фоне проводимой иммунотерапии (например, ингибитором PD-1 ниволумабом) могут наблюдаться иммуноопосредованные нежелательные явления, механизм возникновения которых к настоящему

времени остается до конца не изученным, а спектр клинических проявлений широко варьирует [6].

Рентгенологическая картина иммуноопосредованных нежелательных явлений по данным ПЭТ/КТ характеризуется повышенным уровнем накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы. Такие проявления носят диффузный характер, могут отмечаться в неизменных органах или иметь сопутствующие нарушения структуры, типичные для воспалительных процессов.

При лекарственно-индуцированном пневмоните, который в ряде случаев развивается у пациентов, получающих терапию ингибиторами иммунных контрольных точек, определяются билатеральные, периферические затемнения по типу «матового стекла» с перибронхиальной инфильтрацией. Эти изменения следует дифференцировать с признаками инфекционной и опухолевой этиологии [7, 8].

Иммуноопосредованный колит проявляется утолщением стенок толстой кишки с повышенным накоплением фтордезоксиглюкозы, в то время как при гастрите накопление радиофармацевтического препарата может быть повышенным при отсутствии выраженных изменений стенок желудка.

При иммуноопосредованном панкреатите поджелудочная железа увеличивается, накопление радиофармацевтического препарата в ткани повышено, может отмечаться инфильтрация парапанкреатической клетчатки.

А.С. Субботин подчеркнул, что все рентгенологические признаки иммуноопосредованных нежелательных явлений неспецифичны и требуют тщательного изучения анамнеза, сопоставления клинической и радиологической картин, а в некоторых случаях — профильного обследования.

Открывая серию докладов, посвященных тактике ведения пациентов с ЛПЗ в различных ургентных ситуациях, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии №1 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н. **Елена Георгиевна Громова** остановилась на проблеме острых почечных и печеночных повреждений [1]. Развиваясь вследствие лекарственного воздействия, опухолевой инфильтрации органов, а также синдрома массивного лизиса опухоли, эти клинически значимые осложнения характеризуются разнообразными механизмами повреждений и типами почечной и печеночной токсичности.

Профилактические меры в большинстве случаев неспецифичны и могут быть неэффективны. Декомпенсированный характер органной недостаточности, небольшая эффективность консервативного лечения и необходимость выполнения противоопухолевой терапии требуют одновременного применения методов экстракорпоральной гемокоррекции [9, 10].

У больных множественной миеломой с гиперсекрецией и гиперконцентрацией свободных легких цепей иммуноглобулинов в плазме крови эффективны методы их селективного удаления, что обеспечивает

более быстрое восстановление функции почек и увеличение выживаемости больных.

Е.Г. Громова подчеркнула, что разнообразие методов экстракорпорального лечения в зависимости от типа нарушения гомеостаза во многих случаях позволяет избежать развития необратимых органических повреждений и продолжить адекватную терапию ЛПЗ в необходимые сроки согласно протоколам лечения.

На проблеме острого повреждения почек как одного из наиболее частых осложнений, развивающихся у больных множественной миеломой, остановился профессор кафедры онкологии и гематологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н. **Сергей Вячеславович Сёмочкин**. Он отметил, что развитие острой почечной недостаточности в этом случае обусловлено гиперпродукцией моноклональных свободных легких цепей иммуноглобулина, которая превышает способность канальцев их реабсорбировать. В итоге развиваются интерстициальный фиброз и хроническая болезнь почек [1, 4]. Наиболее частый вариант повреждения почек — миеломная нефропатия, которая является потенциально обратимой и требует незамедлительного начала противоопухолевой терапии в целях быстрого прекращения секреции свободных легких цепей. Такая тактика способствует восстановлению функции почек и увеличению выживаемости. Наиболее часто в этой ситуации применяются режимы лекарственного лечения на основе бортезомиба. Проведение терапии бортезомибом и дексаметазоном (режим VD) не требует коррекции дозы, несмотря на степень почечной токсичности, что является несомненным преимуществом [6, 11].

Из-за развития массивной опухоли в средостении как у взрослых пациентов, так и у детей в ряде случаев может наблюдаться СКВПВ, нередко сочетающийся с синдромом сдавления дыхательных путей. На клинико-инструментальных и лабораторных особенностях данного неотложного состояния остановился заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н. **Тимур Теймуразович Валиев**. Он отметил, что СКВПВ встречается у 20–40 % детей с ЛПЗ [1, 12], подробно охарактеризовал рентгенологические изменения, клинические симптомы и лечебную тактику. Отдельно выделил проблемы морфологической верификации опухоли, которые обусловлены опухолевым сдавлением дыхательных путей, смещением трахеи и главных бронхов. В связи с этим выполнение общей анестезии часто становится невозможным. Использование миорелаксантов в этом случае противопоказано из-за крайне высокого риска остановки дыхания. В подобной ургентной ситуации рекомендовано проведение терапии глюкокортикостероидами, иногда в сочетании с циклофосфамидом. В течение 3–5 дней происходят некоторая редукция объема опухоли, увеличение просвета трахеи, уменьшение степени ее смещения. Это

позволяет выполнить биопсию опухоли под общей анестезией и получить достаточное количество материала для последующего морфоиммуногистохимического исследования. В заключение своего выступления докладчик подчеркнул важность и необходимость комплексного мультидисциплинарного подхода, в том числе совместно с врачом-реаниматологом, к ведению таких пациентов.

В своей практике врач-гематолог может столкнуться с такими клиническими проявлениями ЛПЗ, как прогрессивно нарастающая неврологическая симптоматика, обусловленная специфическим поражением головного мозга или мозговых оболочек.

Особенности диагностики, клинической картины и современных методов терапии ПЛЦНС представил в докладе заведующий гематологическим отделением Центральной клинической больницы им. Н.А. Семашко МПС России, к.м.н. **Андрей Владимирович Губкин**. Он отметил, что ПЛЦНС, которые в большинстве случаев имеют иммунофенотип диффузной В-крупноклеточной лимфомы non-GCB-типа, характеризуются крайне агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом [2]. Рентгенологически проявляются мультифокальным поражением паренхимы головного мозга с выраженным перифокальным отеком. Стандартом лечения в настоящее время является комбинированная химиолучевая терапия с включением препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер, — высоких доз метотрексата и цитарабина [13].

Отдельно докладчик остановился на первичных лимфомах мозговых оболочек (ПЛМО), которые, несмотря на то, что обычно относятся к ПЛЦНС, отличаются от последних не только биологическими особенностями, клиническими проявлениями, но и прогнозом. Основной нозологической формой ПЛМО является лимфома маргинальной зоны. Эти лимфомы маргинальной зоны чрезвычайно редки, в литературе за более чем 30-летний период описано не более 100 наблюдений ПЛМО [14].

Из-за редкой встречаемости ПЛМО стандартных подходов к терапии не существует. Прогноз при ПЛМО лучше, чем при ПЛЦНС, и сопоставим с таковым при первичных лимфомах маргинальной зоны с поражением желудочно-кишечного тракта: 5-летняя общая выживаемость составляет 84–86 % при использовании программ противоопухолевой терапии, применяемой в лечении лимфом маргинальной зоны (R-B, R-CHOP, R-FC) [15, 16].

А.В. Губкин представил в докладе собственный опыт по ведению таких пациентов, отметил в целом благоприятное течение ПЛМО. Он показал, что у всех 6 пациентов с ПЛМО, включенных в исследование, была достигнута полная ремиссия при использовании программ R-FC (у 4 пациентов) и R-B (у 2 пациентов) при максимальном сроке наблюдения 17 лет.

При развитии СКВПВ, внутричерепной и спинномозговой компрессии, обусловленных наличием

массивной опухоли, требуется быстрое начало лечения. О роли лучевой терапии в этих случаях рассказал заведующий отделением радиотерапии ООО «ПЭТ-Технологии Балашиха» **Александр Евгеньевич Панкратов**.

Эффективность лучевой терапии в случае ее применения при СКВПВ сопоставима с таковой при проведении химиотерапии, однако общая и безрецидивная выживаемость ниже. Из-за развития большей токсичности лучевая терапия может применяться в таких ситуациях ограниченно [17].

При плазмоклеточных опухолях с наличием мягкотканых компонентов, распространяющихся в полость черепа, сдавливающих спинной мозг на уровне позвонков, вызывая компрессию и риск полного обездвиживания, а также выраженный болевой синдром, использование лучевой терапии целесообразно.

А.Е. Панкратов подчеркнул, что важно определить тактику на междисциплинарном консилиуме с участием хирурга, гематолога, радиотерапевта и рентгенолога [1, 18].

Согласно результатам проведенных исследований в таких ситуациях наиболее оптимально применение режимов облучения с большим числом фракций у пациентов с хорошим прогнозом и с меньшим числом фракций у пациентов с плохим прогнозом заболевания, поскольку при одинаковой эффективности ранние рецидивы в зоне облучения возникали достоверно чаще в случае использования режима с меньшим числом фракций [19].

Значимую роль лучевая терапия играет в купировании болевого синдрома, обеспечивая, по данным литературы, полный анальгетический эффект у 51 из 91 % пациентов и частичный — у 48 % [20].

При этом отмечена одинаковая эффективность как при использовании низкодозной лучевой терапии со средней суммарной очаговой дозой 4 Гр, так и в более высоких дозах со средней суммарной очаговой дозой 20 Гр [21].

Поскольку многие онкогематологические заболевания развиваются в молодом возрасте (от 16 до 35 лет), крайне актуальной является задача сохранения и восстановления репродуктивной функции таких пациентов. Мультидисциплинарный подход к определению тактики ведения пациенток с лимфомами во время беременности крайне важен, поскольку в большинстве случаев позволяет не только сохранить и пролонгировать беременность, но и одновременно не ухудшить прогноз заболевания. Об этом рассказала акушер-гинеколог НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, к.м.н. **Евгения Сергеевна Полушкина**. Она представила не только данные литературы [22], но и собственный опыт, разработанные алгоритмы ведения пациенток с онкогематологическими заболеваниями на разных сроках гестации [1]. Показала, что при некоторых ЛПЗ, таких как лимфома Ходжкина и индолентные неходжкинские лимфомы, возможно

отсрочить начало противоопухолевой лекарственной терапии, пролонгировать беременность до родоразрешения ближе к доношенному сроку (37 нед) или начинать лечение со II–III триместра. В этих ситуациях необходимо осуществлять тщательный мониторинг за состоянием матери и плода.

Благодаря комплексному подходу увеличилось число пациенток, получающих химиотерапию во время гестации, и вместе с тем снизилась частота случаев прерывания беременности, досрочного родоразрешения. Реализация репродуктивной функции и рождение здоровых детей значительно повышают качество жизни женщины.

В настоящее время показаниями к прерыванию беременности все чаще становятся лишь агрессивное течение лимфомы и угроза для жизни женщины, диктующие необходимость в незамедлительном начале противоопухолевой терапии.

Вопрос сохранения фертильности у мужчин, как и у женщин, в настоящее время достаточно актуален.

Накоплено множество данных о влиянии на репродуктивную функцию у мужчин цитостатических препаратов, многие из которых вызывают длительную, а в ряде случаев необратимую азооспермию.

Согласно результатам проведенных исследований риск развития азооспермии увеличивается при наличии В-симптомов, III–IV стадиях заболевания, низких исходных показателях сперматогенеза, а также у пациентов старшей возрастной группы. Большое влияние оказывает продолжительность противоопухолевой терапии.

В целях сохранения репродуктивной функции перед началом лечения в настоящее время используется криоконсервация спермы, позволяющая сохранить оплодотворяющую способность сперматозоидов на длительное время [23, 24].

Современные программы терапии онкогематологических заболеваний в ряде случаев предполагают использование аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Несмотря на высокую эффективность алло-ТГСК, возникающие в раннем и позднем посттрансплантационных периодах инфекционные осложнения могут значительно снизить выживаемость этих больных. Летальность, ассоциированная с инфекционными осложнениями в период до приживления трансплантата, может достигать 1,8–2,5 % [25, 26].

Характер, тяжесть и частота развития инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде после алло-ТГСК определяются множеством факторов, клинические симптомы часто неспецифичны, а источник инфекции можно выявить не более чем в половине случаев [27]. Наиболее часто обнаруживаются бактериальные возбудители, наибольшую опасность из которых представляют грамотрицательные микроорганизмы, поскольку они могут приводить к фульминантному развитию септического шока,

полиорганной недостаточности, быстрому формированию антибиотикорезистентности [27, 28].

Лечение бактериальных инфекций, развившихся у пациентов после алло-ТГСК, основывается на эмпирическом применении антибиотиков широкого спектра действия с учетом анамнестических данных, локальной распространенности и чувствительности возбудителей в данной клинике.

Среди всех инфекционных осложнений после алло-ТГСК наиболее часто наблюдаются инфекции кровотока, развивающиеся в 10–75 % случаев. При этом, по данным литературы, отмечается их преобладание в фазу до приживления трансплантата по сравнению с фазой после приживления – 30–40 % против 14–17 % [29].

В своем выступлении врач-онколог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга НМИЦ гематологии **Мобил Илгарович Ахмедов** остановился на эпидемиологии, факторах риска развития наиболее частых инфекций бактериальной этиологии у пациентов после алло-ТГСК, таких как инфекции кровотока, пневмонии, инфекции мочевыводящих путей и инфекционные диареи. Также были освещены проблема колонизации нестерильных локусов полирезистентными бактериями и особенности эмпирической антибактериальной терапии в период нейтропении у колонизированных пациентов. Отдельно были рассмотрены актуальные вопросы профилактики бактериальных инфекций у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток и влияние колонизации слизистой оболочки кишечника на эффективность профилактики фторхинолонами [1].

Во второй части своего выступления докладчик продемонстрировал результаты исследования, проведенного в НМИЦ гематологии. На большом клиническом материале (247 пациентов) были изучены частота развития инфекций кровотока у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, этиологическая структура возбудителей, а также выделены факторы риска.

Показано, что частота выявления инфекций кровотока после выполнения первой трансплантации составила 31,0 % в фазу до приживления трансплантата и 11,0 % в фазу после приживления трансплантата, а после проведения повторной алло-ТГСК – 31,8 и 4,0 % соответственно.

В этиологической структуре возбудителей после первой алло-ТГСК в обе фазы иммунной реконституции преобладали грамотрицательные бактерии, однако отмечалась статистически значимо большая частота грамотрицательных изолятов в фазу после приживления трансплантата (69,4 % против 57,1 %; $p = 0,008$). При повторных алло-ТГСК грамположительные изоляты преобладали в фазу до приживления (57,1 %), а грамотрицательные – в фазу после приживления трансплантата (77,8 %).

Среди факторов риска развития инфекций кровотока наиболее значимым в фазу до приживления

трансплантата был тип донора. Так, алло-ТГСК от неродственных частично совместимых доноров сопровождалась увеличением частоты развития инфекций кровотока в 2,2 раза за счет большего числа несостоятельности трансплантата и более продолжительного периода нейтропении у пациентов с констатированным приживлением.

Установлено, что в фазу после приживления трансплантата наиболее значимыми факторами риска развития инфекций кровотока оказались вторичная несостоятельность трансплантата, вторичная гипофункция трансплантата, а также развитие острой реакции «трансплантат против хозяина» с поражением кишечника.

В проведенном исследовании показано, что общая выживаемость больных после всех эпизодов инфекций кровотока в течение 30 дней с момента документированной инфекции составила 89,9 %. При этом оказалось, что общая выживаемость значимо ниже при инфекциях кровотока, вызванных карбапенем-резистентными грамотрицательными бактериями. Полученные результаты коррелируют с данными других исследований [30].

Участники конференции отметили большую значимость мероприятия для расширения профессиональных знаний и опыта, направленных на выбор оптимальной мультидисциплинарной тактики ведения

больных с онкогематологическими заболеваниями в urgentных ситуациях, способствующей своевременному началу противоопухолевой терапии и благоприятному прогнозу.

Во второй части конференции врачами-онкологами Клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя» был представлен ряд клинических наблюдений, демонстрирующих комплексный подход к ведению таких пациентов. Тактика подразумевает не только выбор обоснованных диагностических манипуляций в зависимости от анатомического строения опухоли, ее клинического течения и других факторов, но и совместное принятие решения о проведении на первом этапе либо оперативного вмешательства, либо противоопухолевой лекарственной терапии как в дебюте заболевания, так и при рецидиве.

В одном из клинических наблюдений, описанном в статье Ю.Е. Рябухиной и соавт. «Современные подходы к лечению рецидива фолликулярной лимфомы» в данном номере журнала, представлен такой мультидисциплинарный подход к ведению больной с рецидивом фолликулярной лимфомы [31].

*Материал подготовила Ю.Е. Рябухина,
к.м.н., врач-гематолог, онколог,
Клинический госпиталь «Лапино»
группы компаний «Мать и дитя»*

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

1. Видеозапись трансляции конференции на сайте <https://innovizion.ru/gematology> и на канале YouTube Innovizion. [Video recording of the conference broadcast on the <https://innovizion.ru/gematology> website and YouTube Innovizion channel. (In Russ.)].
2. Bataille B., Delwail V., Menet E. et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* 2000;92(2):261–6. DOI: 10.3171/jns.2000.92.2.0261
3. Villano J.L., Koshy M., Shaikh H. et al. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer* 2011;105(9):1414–8. DOI: 10.1038/bjc.2011.357
4. Fotiou D., Dimopoulos M.A., Kastritis E. Managing renal complications in multiple myeloma. *Expert Rev Hematol* 2016;9(9):839–50. DOI: 10.1080/17474086.2016.1210003
5. Young N.A., Al-Saleem T. Diagnosis of lymphoma by fine-needle aspiration cytology using the revised European-American classification of lymphoid neoplasms. *Cancer* 1999;87(6):325–45. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19991225)87:6<325::aid-cnrcr3>3.0.co;2-w
6. Pauken K.E., Dougan M., Rose N.R. et al. Adverse events following cancer immunotherapy: obstacles and opportunities. *Trends Immunol* 2019;40(6):511–23. DOI: 10.1016/j.it.2019.04.002
7. Naidoo J., Wang X., Woo K.M. et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2017;35(7):709–17. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.2005
8. Friedman C.F., Proverbs-Singh T.A., Postow M.A. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review. *JAMA Oncol* 2016;2(10):1346–53. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1051
9. Buemi M., Fazio M.R., Bolognani D. et al. Renal complications in oncohematologic patients. *J Invest Med* 2009;57(8):892–901. DOI: 10.2310/JIM.0b013e3181c5e762
10. 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 recommendations for the correction of anticancer drugs nephrotoxicity. *Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines* 2020;10(3s2):133–45. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-46
11. Dimopoulos M.A., Sonneveld P., Leung N. et al. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1544–55. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.0044
12. Ozcan A., Unal E., Karakukcu M. et al. Vena cava superior syndrome in the children with mediastinal tumors: single-center experience. *North Clin Istanbul* 2020;7(3):255–9. DOI: 10.14744/nci.2019.46354
13. Ferreri A.J., Reni M., Pasini F. et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002;58(10):1513–20. DOI: 10.1212/wnl.58.10.1513
14. Iwamoto F.M., DeAngelis L.M., Abrey L.E. Primary dural lymphomas: a clinicopathologic study of treatment and outcome in eight patients. *Neurology* 2006;66(11):1763–5. DOI: 10.1212/01.wnl.0000218284.23872.eb

15. Zucca E., Conconi A., Pedrinis E. et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 2003;101(7):2489–95. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1279
16. Губкин А.В., Звонков Е.Е., Кременецкая А.М., Кравченко С.К. Первичные лимфопролиферативные заболевания центральной нервной системы. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2008;1(4):323–32. [Gubkin A.V., Zvonkov E.E., Kremenetskaya A.M., Kravchenko S.K. Primary lymphoproliferative diseases of the central nervous system. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2008;1(4):323–32. (In Russ.)].
17. Perez-Soler R., McLaughlin P., Velasquez W.S. et al. Clinical features and results of management of superior vena cava syndrome secondary to lymphoma. *J Clin Oncol* 1984;2(4):260–6. DOI: 10.1200/JCO.1984.2.4.260
18. Singleton J.M., Hefner M. Spinal Cord Compression. StatPearls Publishing, 2021.
19. Rades D., Stalpers L.J.A., Veninga T. et al. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3366–75. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.754
20. Balducci M., Chiesa S., Rossi E. et al. Impact of radiotherapy on pain relief and recalcification in plasma cell neoplasms: long-term experience. *Strahlenther Onkol* 2011;187(2):114–9. DOI: 10.1007/s00066-010-2155-9
21. Rudzianskiene M., Inciura A., Gerbutavicius R. et al. Single vs. multiple fraction regimens for palliative radiotherapy treatment of multiple myeloma: a prospective randomised study. *Strahlenther Onkol* 2017;193(9):742–9. DOI: 10.1007/s00066-017-1154-5
22. De Haan J., Verheeecke M., van Calsteren K. et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol* 2018;19(3):337–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30059-7
23. Винокуров А.А. Лимфома Ходжкина и проблемы репродукции у мужчин. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2013;6(3):258–73. [Vinokurov A.A. Hodgkin's lymphoma and reproductive problems in men. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2013;6(3):258–73. (In Russ.)].
24. Meistrich M.L., Vassilopoulou-Sellin R., Lipshultz L.I. Adverse effects of treatment: gonadal dysfunction. 7th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
25. Einsele H., Bertz H., Beyer J. et al. Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy strategies – guidelines of the Infectious Disease Working Party (AGIHO) of German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003;82(Suppl 2) 175–85. DOI: 10.1007/s00277-003-0772-4
26. Gratwohl A., Baldomero H., Horisberger B. et al. Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe. *Blood* 2002;100(6):2374–86. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0675
27. Вавилов В.Н., Аверьянова М.Ю., Бондаренко С.Н. и др. Бактериальные инфекции в раннем периоде после трансплантации аллогенного костного мозга. *Терапевтический архив* 2017;87(7):88–93. [Vavilov V.N., Averyanova M.Yu., Bondarenko S.N. et al. Bacterial infections in the early period after allogeneic bone marrow transplantation. *Terapevticheskii arkhiv* = Therapeutic Archive 2017;87(7):88–93. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201587788-93
28. Park S.H., Choi S.M., Lee D.G. et al. Current trends of infections following hematopoietic stem cell transplantation in a single center. *J Korean Med Sci* 2006;21(2):199–207. DOI: 10.3346/jkms.2006.21.2.199
29. Kikuchi M., Akahoshi Y., Nakano H. et al. Risk factors for pre and postengraftment bloodstream infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2015;17(1):56–65. DOI: 10.1111/tid.12345
30. Ахмедов М.И., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Инфекции кровотока в разные фазы реконституции у больных после первой трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Онкогематология* 2022;17(1):121–34. [Akhmedov M.I., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. et al. Bloodstream infections in different stage of reconstitution after first allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Onkogematologiya* = Oncohematology 2022;17(1):121–34. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-121-134
31. Рябухина Ю.Е., Аббасбеи Ф.М., Зейналова П.А. и др. Современные подходы к лечению рецидива фолликулярной лимфомы. *Онкогематология* 2022;17(3):24–30. [Ryabukhina Yu.E., Abbasbeyli F.M., Zeynalova P.A. et al. Modern approaches to the treatment of relapsed follicular lymphoma. *Onkogematologiya* = Oncohematology 2022;17(3):24–30. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-24-30

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-24-30



Современные подходы к лечению рецидива фолликулярной лимфомы

Ю.Е. Рябухина, Ф.М. Аббасбейли, П.А. Зейналова, О.Л. Тимофеева, А.Ф. Бацев, Г.Ф. Аллахвердиева, О.В. Синицына, А.Г. Жуков

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

Контакты: Юлия Евгеньевна Рябухина gemonk.yur@mail.ru

Фолликулярная лимфома – опухоль из зрелых В-лимфоцитов, характеризующаяся преимущественно индолентным течением. Несмотря на успехи в лекарственной терапии 1-й линии, неизбежно возникают рецидивы заболевания, а с увеличением сроков наблюдения возрастает риск трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому. Выбор дальнейшей программы противоопухолевой терапии основан на результатах проведенного комплексного обследования, повторной биопсии. Кроме этого, учитываются длительность предшествующей ремиссии, вариант ранее проведенного лечения, клиническая манифестация рецидива, соматическое состояние больного и наличие сопутствующих заболеваний.

Представлено клиническое наблюдение пациентки 57 лет с рецидивирующим течением фолликулярной лимфомы, получившей в 1-ю и последующие линии различные режимы химиотерапии в комбинации с ритуксимабом. После выполнения повторной биопсии опухолевого очага и исключения трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому больной была начата терапия леналидомидом в комбинации с обинутузумабом с достижением частичного противоопухолевого ответа после 4 циклов и уменьшением объема опухоли более чем на 80 % к моменту окончания индукционного этапа лечения. Отсутствие значимых нежелательных явлений на фоне проводимой терапии в совокупности с выраженным противоопухолевым эффектом значительно улучшило качество жизни пациентки.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, рефрактерное/рецидивирующее течение, обинутузумаб, леналидомид

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Аббасбейли Ф.М., Зейналова П.А. и др. Современные подходы к лечению рецидива фолликулярной лимфомы. Онкогематология 2022;17(3):24–30. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-24-30

Modern approaches to the treatment of relapsed follicular lymphoma

Yu. E. Ryabukhina, F. M. Abbasbeyli, P. A. Zeynalova, O. L. Timofeeva, A. F. Batsev, G. F. Allahverdieva, O. V. Sinitsina, A. G. Zhukov

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

Contacts: Yuliya Evgen'evna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru

Follicular lymphoma is a tumor of mature B-lymphocytes, characterized by a predominantly indolent course. Despite advances in first-line therapy, disease relapses still occur, and with an increase in the follow-up period, the risk of transformation into diffuse large B-cell lymphoma also increases. The choice of a further anticancer therapy is based on the results of a comprehensive examination and repeated biopsy. In addition, previous remission duration, previous treatment, clinical manifestation of relapse, the patient's somatic condition and comorbidity are taken into account.

A clinical observation of a 57-year-old patient with relapsed follicular lymphoma, who received various chemotherapy regimens in combination with rituximab in the 1st and subsequent lines, is presented. After repeated biopsy and exclusion of transformation into diffuse large B-cell lymphoma, the patient received lenalidomide therapy in combination with obinutuzumab. A partial antitumor response after 4 cycles with decrease in tumor volume by more than 80 % by the end of induction was achieved. The absence of severe adverse events, together with a pronounced antitumor effect, significantly improved the patient's quality of life.

Keywords: follicular lymphoma, refractory/relapsed, obinutuzumab, lenalidomide

For citation: Ryabukhina Yu. E., Abbasbeyli F. M., Zeynalova P. A. et al. Modern approaches to the treatment of relapsed follicular lymphoma. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(3):24–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-24-30

Введение

Фолликулярная лимфома (ФЛ) — опухоль из зрелых В-лимфоцитов, характеризующаяся преимущественно индолентным течением. Несмотря на успехи лекарственной терапии (1-й линии) ФЛ, полное излечение в настоящее время невозможно и рецидивы заболевания остаются неизбежными. Кроме этого, с увеличением сроков наблюдения возрастает риск трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому, что является одним из определяющих факторов в выборе дальнейшей лечебной тактики. Поэтому наряду с инструментальными методами оценки распространенности рецидива ФЛ необходимо выполнение повторной биопсии с последующим морфоиммуногистохимическим исследованием. После получения результатов комплексного обследования, подтверждения рецидива ФЛ и выявления показаний осуществляется выбор режима лекарственной противоопухолевой терапии. При этом решающими факторами являются длительность предшествующей ремиссии, вариант ранее проведенного лечения, клиническая манифестация рецидива, соматическое состояние больного, наличие сопутствующих заболеваний [1].

Не менее важно учитывать развитие рефрактерности к ритуксимабу, поскольку «золотым стандартом» 1-й линии терапии ФЛ в настоящее время, согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям [2, 3], является сочетание химио- и таргетной (ритуксимаб) терапии с последующим лечением ритуксимабом в поддерживающем режиме в целях увеличения выживаемости без прогрессирования. Однако около 20–25 % пациентов с ФЛ либо не отвечают на стандартную терапию, либо у них развиваются рецидивы заболевания.

С появлением обинутузумаба [4–6], иммунотерапевтического препарата нового поколения, возникли реальные, обоснованные результатами многочисленных исследований [7–9] шансы на благоприятный исход.

Клинический случай

Пациентка А., 57 лет, наблюдается в Онкологическом центре Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» с мая 2021 г.

Из анамнеза известно, что в 2009 г. больной был установлен диагноз ФЛ 1–2-го цитологического типа с вовлечением надключичных и паховых лимфатических узлов, IIIA стадия, FLIPI-2 (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) score 1 (низкий риск). Пациентке были проведены 8 циклов иммунохимиотерапии по программе R-COP с достижением полного метаболического ответа, лучевая терапия на паховую область слева (разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная очаговая доза 36 Гр), монотерапия ритуксимабом в поддерживающем режиме до 2011 г. В 2013 г. диагностирован первый рецидив ФЛ с вовлечением периферических и внутригрудных лимфатических узлов, в связи с чем больная

получила 5 циклов иммунохимиотерапии по схеме R-B (достигнут полный метаболический ответ) с последующим введением ритуксимаба в поддерживающем режиме до 2017 г. В связи с повторным рецидивом ФЛ с вовлечением зон исходного поражения больной с 2019 по 2020 г. было проведено 6 циклов по программе R-COP с частичным метаболическим эффектом, начата поддерживающая терапия ритуксимабом.

В декабре 2020 г. больная отметила появление и быстрое увеличение в размере опухолевого образования на передней поверхности грудной стенки справа, увеличение подмышечных и паховых лимфатических узлов с 2 сторон. Появился и стал нарастать болевой синдром в паховой области справа с иррадиацией в правую нижнюю конечность. С данными жалобами пациентка обратилась на консультацию гематолога в Онкологический центр Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» в мае 2021 г.

При осмотре обращает на себя внимание наличие опухолевого образования на передней поверхности грудной стенки, у нижне-внутреннего края правой молочной железы, размером около 50 × 40 мм (рис. 1). Пальпаторно определяются увеличенные до 30–40 мм паховые лимфатические узлы справа.

В анализах крови без патологии. По данным ультразвукового исследования в нижне-внутреннем квадранте правой молочной железы, над телом грудины определяется опухолевый узел неоднородной структуры, размером 57 × 47 мм. В паховой области справа — множественные лимфатические узлы размером до 53 × 18 мм. В подключичной области слева — конгломерат увеличенных лимфатических узлов до 35 × 16 мм.

При гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга данных о наличии опухолевого процесса не получено.



Рис. 1. Опухолевое образование на передней поверхности грудной стенки, у внутреннего края правой молочной железы, размером около 50 × 40 мм (до начала терапии)

Fig. 1. Tumor mass on the chest wall anterior surface, at the inner edge of the right breast, about 50 × 40 mm in size (before therapy)

С учетом анамнеза, результатов проведенного комплексного обследования, включая позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, заподозрен очередной рецидив ФЛ с вовлечением периферических лимфатических узлов, правой молочной железы, мягких тканей передней грудной стенки.

Для определения дальнейшей тактики лечения проведен онкологический консилиум с участием гематологов и хирургов. Принято решение о симультанном выполнении биопсии опухолевого образования на передней поверхности грудной стенки и эксцизионной биопсии правого пахового лимфатического узла с последующим цитологическим, гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. Цитологическая картина (рис. 2) в отпечатках обоих биоптатов оказалась схожей.

При гистологическом исследовании обоих биоптатов (рис. 3) также отмечается схожая морфологическая картина: диффузный пролиферат из клеток малого и среднего размера, среди которых определяются центроцито- и центробластоподобные формы.

В целях уточнения иммунофенотипа и исключения трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому было выполнено иммуногистохимическое исследование: $\text{CD}20^+$ (диффузная выраженная мембранная экспрессия), $\text{CD}10^+$ (диффузная слабовыраженная мембранная экспрессия), $\text{CD}23^+$ (диффузная выраженная мембранная экспрессия в опухоли), $\text{BCL}2^+$ (диффузная выраженная мембранная экспрессия), $\text{BCL}6^+$ (диффузная умеренная мембранная экспрессия), Ki-67 около 10 %, $\text{CD}3^-$, $\text{CD}5^-$, $\text{CD}21^-$ (выявляет дезорганизованную сеть фолликулярных

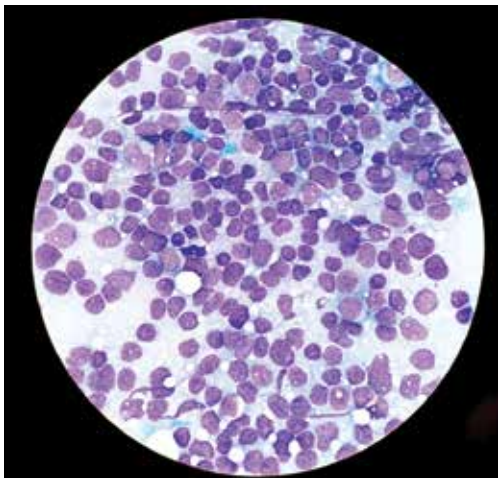


Рис. 2. Цитологическое исследование отпечатков биоптата пахового лимфатического узла и мягких тканей передней грудной стенки ($\times 100$, окраска по Паппенгейму). Популяция лимфоидных клеток относительно крупного размера с мономорфным строением хроматина. Часть клеток содержит округлые ядрышки. Заключение: неходжкинская лимфома (фолликулярная?)

Fig. 2. Cytological examination of biopsy specimen imprints of the inguinal lymph node and anterior chest wall soft tissues ($\times 100$, Papanheim stain). A population of relatively large lymphoid cells with a monomorphic chromatin structure. Some cells contain rounded nucleoli. Conclusion: non-Hodgkin's lymphoma (follicular?)

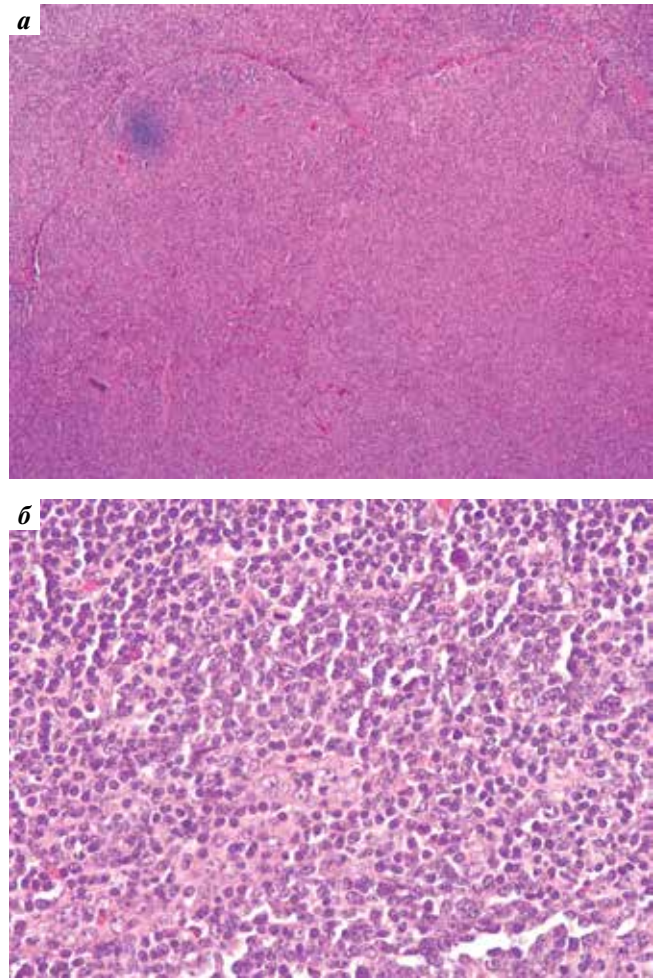


Рис. 3. Гистологическое исследование биоптата пахового лимфатического узла и мягких тканей передней грудной стенки. Гистологическая картина может соответствовать фолликулярной лимфоме с преимущественно диффузным типом роста: а — лимфатический узел с нарушенным строением за счет преимущественно диффузного пролиферата лимфоидных клеток, местами формирующего фолликулы с нечеткими контурами ($\times 50$, окраска гематоксилином и эозином); б — фолликулы состоят преимущественно из центроцитов и немногочисленных центробластов (до 6 в поле зрения) ($\times 400$, окраска гематоксилином и эозином)

Fig. 3. Histological examination of inguinal lymph node and anterior chest wall soft tissues biopsy specimen. The histological picture may correspond to follicular lymphoma with a predominantly diffuse growth pattern: a — deformed lymph node due to a predominantly diffuse proliferation of lymphoid cells, forming follicles with fuzzy contours ($\times 50$, hematoxylin and eosin staining); b — follicles consist mainly of centrocytes and a few centroblasts (up to 6 per field of view) ($\times 400$, hematoxylin and eosin staining)

дендритных клеток), $\text{MUM}1^-$, реакция на циклин $\text{D}1$ отрицательная. Заключение: иммунофенотип ФЛ с преимущественно диффузным типом роста, 1–2-го цитологического типа (рис. 4).

На основании результатов проведенного всестороннего обследования у больной подтвержден 3-й поздний рецидив ФЛ 1–2-го цитологического типа с вовлечением подмышечных лимфатических узлов с обеих сторон, паховых и подвздошных лимфатических узлов справа, правой молочной железы, мягких тканей передней грудной стенки справа (bulk), IVA стадия, FLIPI-2 score 1 (низкий риск).

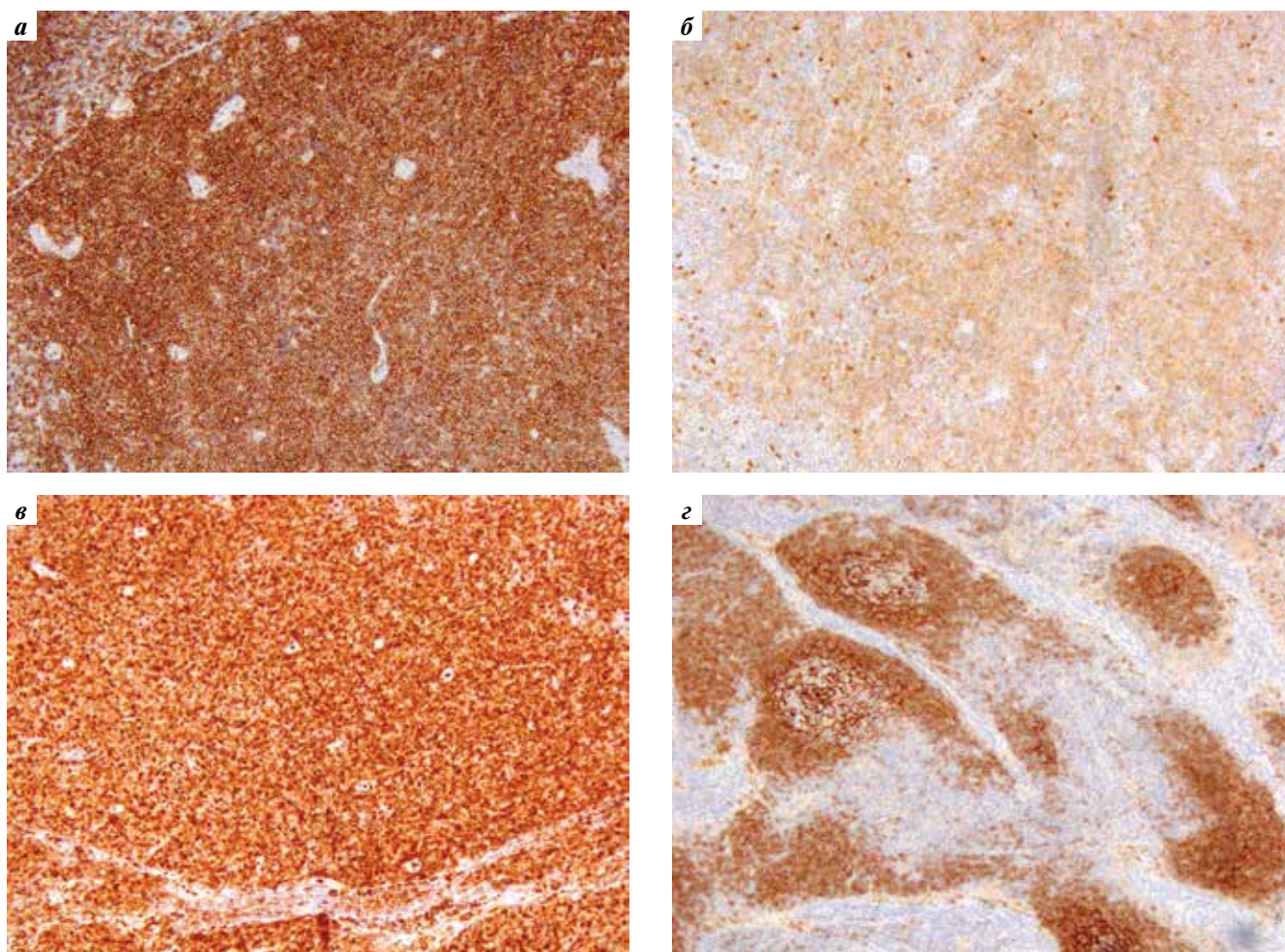


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование биоптата пахового лимфатического узла и мягких тканей передней грудной стенки ($\times 100$). Иммунофенотип фолликулярной лимфомы с преимущественно диффузным типом роста, 1–2-го цитологического типа: а – клетки фолликулов экспрессируют CD20; б – отмечается слабовыраженная мембранная экспрессия CD10; в – диффузная мембранно-цитоплазматическая экспрессия BCL6; г – CD21 выявляет дезорганизованную сеть фолликулярных дендритных клеток

Fig. 4. Immunohistochemical examination of inguinal lymph node and anterior chest wall soft tissues biopsy specimen ($\times 100$). Immunophenotype of follicular lymphoma with a predominantly diffuse type of growth, cytological type 1–2: а – follicle cells express CD20; б – a weak membrane expression of CD10; в – diffuse membrane-cytoplasmic expression of BCL6; г – CD21 reveals a disorganized network of follicular dendritic cells

С учетом многократных циклов иммунохимиотерапии (в комбинации с ритуксимабом) в анамнезе, а также международных клинических рекомендаций по лечению рецидивов ФЛ [3, 10] (рис. 5) больной с мая 2021 г. начата терапия леналидомидом (в дозе 20 мг внутрь ежедневно со 2-го по 22-й день каждого 28-дневного цикла) в сочетании с другим анти-CD20 моноклональным антителом – обинутузумабом (в дозе 1000 мг внутривенная инфузия в 1-й день каждого 28-дневного цикла).

После 4 циклов проводимой терапии у пациентки зафиксировано значительное уменьшение опухолевого образования в мягких тканях передней грудной стенки: по данным ультразвукового исследования – с 57×47 до 35×20 мм, пальпаторно – с 50×40 до 30×15 мм (рис. 6).

Больная стала отмечать уменьшение паховых лимфатических узлов справа, значительное улучшение общего самочувствия, полное купирование болевого синдрома в паховой области справа.

Терапия леналидомидом и обинутузумабом была продолжена до 6 циклов суммарно.

По данным контрольного обследования (после окончания 6-го цикла) достигнута выраженная частичная ремиссия (сокращение объема опухоли на 80–85 %).

При осмотре отмечается дальнейшее значительное уменьшение опухолевого образования на передней поверхности грудной стенки (рис. 7), паховые лимфатические узлы при пальпации не увеличены.

На фоне проводимого лечения не было зафиксировано значимых побочных эффектов.

После 1-го и 2-го циклов иммунохимиотерапии наблюдалась нейтропения I–II степеней. Среди нежелательных негематологических явлений были отмечены появление аллергической реакции в виде крапивницы и токсико-аллергический дерматит (на фоне первого введения обинутузумаба).

Согласно международным клиническим рекомендациям по лечению рецидивов ФЛ [3] (см. рис. 5) больной

 National Comprehensive Cancer Network®	NCCN Guidelines Version 2.2022 Follicular Lymphoma (grade 1–2)	NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion
ПРЕДЛАГАЕМЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ РЕЖИМЫ / SUGGESTED TREATMENT REGIMENS Одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов биоаналог является подходящей заменой ритуксимабу / An Food and Drug Administration-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab		
ТЕРАПИЯ 2-Й ЛИНИИ / SECOND-LINE THERAPY		
Предпочтительные режимы (в алфавитном порядке) / Preferred regimens (in alphabetical order) - Бендамустин + обинутузумаб или ритуксимаб (не рекомендуется при предшествующей терапии бендамустином) / Bendamustine + obinutuzumab or rituximab (not recommended if treated with prior bendamustine) - CHOP + обинутузумаб или ритуксимаб / CHOP + obinutuzumab or rituximab - CVP + обинутузумаб или ритуксимаб / CVP + obinutuzumab or rituximab - Леналидомид + ритуксимаб / Lenalidomide + rituximab Другие рекомендуемые режимы (в алфавитном порядке) / Other recommended regimens (in alphabetical order) - Ибритумумаб туксетан / Ibritumomab tiuxetan - Леналидомид (если не является кандидатом для терапии анти-CD20 моноклональными антителами) / Lenalidomide (if not a candidate for anti-CD20 monoclonal antibody therapy) - Леналидомид + обинутузумаб / Lenalidomide + obinutuzumab - Обинутузумаб / Obinutuzumab - Ритуксимаб / Rituximab См. терапию 2-й линии для диффузной В-крупноклеточной лимфомы (BCEL-C 2 из 6) без учета возможности трансплантации / See second-line therapy for diffuse large B-cell lymphoma (BCEL-C 2 of 6) without regard to transplantability		
ТЕРАПИЯ 2-Й ЛИНИИ ДЛЯ ПОЖИЛЫХ ИЛИ НЕМОЩНЫХ (если, по мнению лечащего врача, ни одна из терапевтических опций не является переносимой) / SECOND-LINE THERAPY FOR ELDERLY OR INFIRM (if none of the therapies is expected to be tolerable in the opinion of treating physician)		
Предпочтительные режимы / Preferred regimen - Ритуксимаб (375 мг/м² еженедельно, 4 введения) / Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses) Другие рекомендуемые режимы / Other recommended regimens - Хлорамбуцил ± ритуксимаб / Chlorambucil ± rituximab - Циклофосфамид ± ритуксимаб / Cyclophosphamide ± rituximab - Таземетостат (рецидивирующее/рефрактерное заболевание (EZH2 «дикого» типа или неизвестен) у пациентов, у которых нет удовлетворительных альтернативных вариантов лечения) / Tazemetostat (EZH2 wild type or unknown relapsed/refractory disease in patients who have no satisfactory alternative treatment options) - Ибритумумаб туксетан (категория 2B) / Ibritumomab tiuxetan (category 2B)		
КОНСОЛИДАЦИЯ 2-Й ЛИНИИ ИЛИ ПРОДЛЕННОЕ ДОЗИРОВАНИЕ (опционально) / SECOND-LINE CONSOLIDATION OR EXTENDED DOSING (optional)		
Предпочтительные режимы / Preferred regimen - Поддерживающая терапия ритуксимабом 375 мг/м², 1 введение каждые 12 нед в течение 2 лет (категория 1) / Rituximab maintenance 375 mg/m² one dose every 12 weeks for 2 years (category 1) - Поддерживающая терапия обинутузумабом при рефрактерности к ритуксимабу (1 г каждые 8 нед, всего 12 введений) / Obinutuzumab maintenance for rituximab-refractory disease (1 g every 8 weeks for total of 12 doses) Другие рекомендуемые режимы / Other recommended regimens - Высокодозная терапия с поддержкой аутологичными стволовыми клетками / High-dose therapy with autologous stem cell rescue - Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в отдельных случаях / Allogeneic hematopoietic cell transplant in selected cases Все рекомендации относятся к категории 2А, если не указано иное / All recommendations are category 2A unless otherwise indicated		

Рис. 5. Фолликулярная лимфома (I–II степени). Терапия 2-й линии. Руководство Национальной сети по борьбе с раком (NCCN), версия 2.2022
Fig. 5. Follicular lymphoma (grade 1–2). Second-line therapy. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guideline, version 2.2022

с декабря 2021 г. продолжена терапия обинутузумабом (в дозе 1000 мг внутривенная инфузия каждые 8 нед) и леналидомидом (в дозе 10 мг внутрь ежедневно со 2-го по 22-й день каждого 28-дневного цикла) в поддерживающем режиме (планируется 12 циклов). Очередное контрольное обследование запланировано на май — июнь 2022 г.

Обсуждение

В последние годы достигнуты значительные успехи в терапии ФЛ. Благодаря полученным знаниям мо-

лекулярной биологии опухоли стало возможным улучшить прогноз заболевания, однако рецидивы остаются неизбежными. Выбор программы иммунохимиотерапии при каждом последующем рецидиве ФЛ должен быть направлен на достижение контроля над заболеванием, минимизацию токсичности и повышение качества жизни. Помимо генетических изменений, встречающихся при ФЛ с разной частотой, показано, что большую роль в развитии как первичного заболевания, так и рецидива играют нарушения в иммунном микроокружении, подавляется нормальная активность



Рис. 6. Опухолевое образование на передней поверхности грудной стенки, у внутреннего края правой молочной железы, размером около 30 × 15 мм (после 4 циклов терапии леналидомидом и обинутузумабом)
Fig. 6. Tumor mass on the chest wall anterior surface, at the inner edge of the right breast, about 30 × 15 mm in size (after 4 therapy cycles with lenalidomide and obinutuzumab)

Т- и NK-клеток [11]. Это диктует необходимость поиска новых таргетных препаратов в лечении ФЛ.

Леналидомид — иммуномодулятор, обладающий прямой антипролиферативной активностью в отношении опухолевых клеток, усиливает действие Т- и NK-клеток, повышает антителозависимую клеточную цитотоксичность и антителозависимый клеточный фагоцитоз [12, 13]. Согласно результатам исследований, проведенных к настоящему времени, при использовании леналидомид в комбинации с ритуксимабом в лечении пациентов с рецидивами ФЛ получены многообещающие данные: медиана времени до прогрессирования составила 2 года, общий ответ — 76 %, полная ремиссия была зафиксирована у 39 % пациентов [12].

По сравнению с ритуксимабом гликоинженерное анти-CD20 моноклональное антитело 2-го типа обинутузумаб обладает большей антителозависимой и меньшей комплементзависимой цитотоксичностью, в связи с чем способность к прямой гибели опухолевых В-клеток у обинутузумаба больше, чем у ритуксимаба, а действие осуществляется также на клетки, устойчивые к апоптозу. Благодаря модифицированной системе гликозилирования действие обинутузумаба проявляется в более выраженном истощении пула В-клеток и повышенной противоопухолевой активности [14]. В проведенных крупных рандомизированных исследованиях по оценке эффективности комбинации леналидомид и обинутузумаба в лечении рецидивов и рефрактерных форм ФЛ было показано, что уже на этапе индукции общий ответ был достигнут у 79 % пациентов, 2-летняя выживаемость без прогрессирования составила 65 %, общая выживаемость — 87 %. Доля пациентов, у которых был достигнут наилучший общий ответ, составила 70 %. Из наиболее частых нежелательных явлений наблюдались астения, нейтропения, бронхиты, диарея — в 40–60 % случаев [10].

В представленном нами клиническом случае частичная ремиссия (сокращение объема опухоли более



Рис. 7. Опухолевое образование на передней поверхности грудной стенки, у внутреннего края правой молочной железы, размером около 20 × 10 мм (после 6 циклов терапии леналидомидом и обинутузумабом)
Fig. 7. Tumor mass on the chest wall anterior surface, at the inner edge of the right breast, about 20 × 10 mm in size (after 6 therapy cycles with lenalidomide and obinutuzumab)

50 %) была достигнута уже после 4 циклов иммунохимиотерапии леналидомидом и обинутузумабом, а к моменту окончания индукционного лечения отмечалось уменьшение объема опухоли более чем на 80 % (по критериям Cheson, 2007). Среди нежелательных побочных явлений зафиксированы появление аллергической реакции в виде крапивницы и токсико-аллергический дерматит (на фоне первого введения обинутузумаба). Гематологическая токсичность проявлялась нейтропенией I–II степеней (после 1-го и 2-го циклов иммунохимиотерапии).

Поскольку при длительном течении ФЛ существует риск трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому, ухудшения прогноза заболевания, тактика терапии в этом случае отличается от таковой при рецидивах или рефрактерной ФЛ [15]. Диагноз трансформированной ФЛ устанавливается на основании данных гистологического исследования биоптата, что и было представлено в клиническом наблюдении. В нашем случае признаки трансформации ФЛ в диффузную В-крупноклеточную лимфому не выявлены, а выбор дальнейшей программы иммунохимиотерапии определялся методами предшествующего лечения, длительностью ремиссии, а также результатами ранее проведенных исследований.

Заключение

Комбинация обинутузумаба и леналидомид обладает активным иммуномодулирующим действием на опухолевые В-клетки при ФЛ. Управляемый профиль возможных побочных эффектов позволяет успешно применять данный режим у пациентов с рецидивами и рефрактерной ФЛ. Комплексный подход к терапии с учетом клинических, генетических и эпигенетических факторов может способствовать эффективности лечения, улучшению качества жизни и благоприятному прогнозу.

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

1. Matasar M.J., Luminari S., Baar P.M. et al. Follicular lymphoma: recent and emerging therapies, treatment strategies, and remaining unmet needs. *Oncologist* 2019;24(11):1–15. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0138
2. Бабичева Л.Г., Тумян Г.С., Османов Е.А. и др. Фолликулярная лимфома. Клинические рекомендации. Современная онкология 2020;22(2):34–51. [Babicheva L.G., Tumyan G.S., Osmanov E.A. et al. Follicular lymphoma. Clinical guidelines. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2020;22(2):34–51. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200131
3. Follicular Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2022.
4. Niederfellner G., Lammens A., Mundigl O. et al. Epitope characterization and crystal structure of GA101 provide insights into the molecular basis for type I/II distinction of CD20 antibodies. *Blood* 2011;118(2):358–67. DOI: 10.1182/blood-2010-09-305847
5. GAZYVA full Prescribing Information. South San Francisco, CA: Genentech USA, Inc., 2016.
6. Golay J., Da Roit F., Bologna L. et al. Glycoengineered CD20 antibody obinutuzumab activates neutrophils and mediates phagocytosis through CD16B more efficiently than rituximab. *Blood* 2013;122(20):3482–91. DOI: 10.1182/blood-2013-05-504043
7. Cheson B.D., Chua N., Mayer J. et al. Overall survival benefit in patients with rituximabrefractory indolent non-Hodgkin lymphoma who received obinutuzumab plus bendamustine induction and obinutuzumab maintenance in the GADOLIn study. *J Clin Oncol* 2018;36(22):2259–66. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.3656
8. Radford J., Davies A., Cartron G. et al. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (BO21000). *Blood* 2013;122(7):1137–43. DOI: 10.1182/blood-2013-01-481341
9. Salles G., Morschhauser F., Solal-Céligny P. et al. Obinutuzumab (GA101) in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: results from the phase II GAUGUIn study. *J Clin Oncol* 2013;31(23):2920–6. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.9718
10. Dave S.S., Wright G., Tan B. et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med* 2004;351(21):2159–69. DOI: 10.1056/NEJMoa041869
11. Morschhauser F., Le Gouill S., Feugier P. et al. Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol* 2019;6(8):e429–37. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30089-4
12. Leonard J.P., Jung S.H., Johnson J. et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (alliance). *J Clin Oncol* 2015;33(31):3635–40. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.9258
13. Gribben J.G., Fowler N., Morschhauser F. Mechanisms of action of lenalidomide in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2015;33(25):2803–11. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.5363
14. Mossner E., Brunker P., Moser S. et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood* 2010;115(22):4393–402. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225979
15. Link B.K., Maurer M.J., Nowakowski G.S. et al. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immuno-chemotherapy era: a report from the University of Iowa/MayoClinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. *J Clin Oncol* 2013;31(26):3272–8. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.3990

Вклад авторов

Ю.Е. Рябухина: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
 Ф.М. Аббасбейли, О.Л. Тимофеева: выполнение диагностических процедур, анализ полученных данных, назначение лекарственной терапии, наблюдение пациента;
 П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование;
 А.Ф. Батев: консультирование, выполнение хирургических операций, получение данных для анализа, наблюдение пациента;
 Г.Ф. Аллахвердиева: выполнение диагностических процедур, анализ полученных данных, наблюдение пациента;
 О.В. Ситникова, А.Г. Жуков: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование.

Authors' contributions

Yu.E. Ryabukhina: diagnostic procedures, data analysis and interpretation, review of publications on the article topic, article writing;
 F.M. Abbasbeyli, O.L. Timofeeva: diagnostic procedures, data analysis, prescribing drug therapy, patient monitoring;
 P.A. Zeinalova: research design development, scientific article editing, scientific consulting;
 A.F. Batsev: consulting, surgical operations, obtaining data for analysis, patient monitoring;
 G.F. Allakhverdieva: diagnostic procedures, data analysis, patient monitoring;
 O.V. Sinitina, A.G. Zhukov: diagnostics, expert data evaluation, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>
 Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>
 П.А. Зейналова / P.A. Zeinalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
 О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>
 А.Ф. Батев / A.F. Batsev: <https://orcid.org/0000-0002-1794-7247>
 Г.Ф. Аллахвердиева / G.F. Allakhverdieva: <https://orcid.org/0000-0001-5910-5892>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 21.02.2022. **Принята к публикации:** 29.04.2022.

Article submitted: 21.02.2022. **Accepted for publication:** 29.04.2022.

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-31-39



Для цитирования: Никулин Ю.А. По материалам объединенного VI конгресса гематологов России и III конгресса трансфузиологов России. Иммуноterapia множественной миеломы: от первых препаратов до преодоления резистентности. Онкогематология 2022;17(3):31–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-31-39

For citation: Nikulin Yu.A. According to the materials of the VI Congress of Hematologists of Russia and the III Congress of Transfusiologists of Russia. Immunotherapy for multiple myeloma: from first drugs to overcoming resistance. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(3):31–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-31-39

По материалам объединенного VI конгресса гематологов России и III конгресса трансфузиологов России. Иммуноterapia множественной миеломы: от первых препаратов до преодоления резистентности

21–23 апреля 2022 г., Москва

Прошедший в Москве VI конгресс гематологов России (традиционно с международным участием) собрал, как и ранее, ведущих представителей одного из наиболее обширных и сложных медицинских направлений. Несмотря на то что ряд зарубежных специалистов выступили дистанционно, это не уменьшило ни содержательности обсуждаемых тем, ни интереса к ним.

В рамках мероприятия под председательством профессора, д.м.н. **Л.П. Менделеевой** (НМИЦ гематологии, Москва), профессора, д.м.н. **Т.И. Поспеловой** (Новосибирский государственный медицинский университет) и академика РАЕ, профессора, д.м.н. **С.С. Бессмельцева** (Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург) состоялось экспертное совещание «Иммуномодуляторы нового поколения».

Совещание открыл заведующий отделением гематологии и химиотерапии парапротеинемических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ гематологии, к.м.н. **Максим Валерьевич Соловьёв** (Москва) выступлением «Помалидомид в лечении рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы. Собственный опыт применения препарата Иматанго®». Докладчик представил и прокомментировал результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых оценивались действие и эффект помалидомида в составе двух- (дуплеты) и трехкомпонентных (триплеты) комбинаций. Так, в международном протоколе III фазы ICARIA-MM была изучена эффективность комбинации помалидомида и дексаметазона (Pd) при добавлении к ней анти-CD38-моноклонального антитела изатуксимаба (IsaPd). В исследовании участвовали 307 пациентов с рециди-

вирующей и рефрактерной множественной миеломой (РРММ), ранее получивших более 2 режимов терапии, в том числе с леналидомидом и ингибиторами протеасом. У большинства пациентов отмечалась резистентность к иммуномодулирующим препаратам, у 72 % – к ингибиторам протеасом и леналидомиду/талидомиду. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 11,5 мес в группе IsaPd и 6,5 мес в группе Pd. При этом частота общего ответа (ОО) в группе IsaPd составила 60 % против 35 % в группе Pd ($p < 0,0001$).

В исследовании II фазы пациенты с РРММ получали комбинацию Pd + элотузумаб (EloPd), пациенты группы сравнения – Pd. У большинства пациентов зафиксированы I–II стадии множественной миеломы (ММ) по Международной системе стадирования (ISS). Количество линий лечения составило 3, однако были пациенты, получившие 8 линий предшествующего лечения. Рефрактерность к леналидомиду наблюдалась у 90 и 84 % больных групп EloPd и Pd, к ингибиторам протеасом – у 78 и 82 % соответственно. Двойная рефрактерность констатирована у 70 % участников протокола. Результаты исследования показали, что частота ответа удваивалась при назначении триплета до 53,3 % по сравнению с 26,0 % для дуплета Pd. При этом значимо увеличивалось число больных, достигших очень хорошей частичной ремиссии и выше (по сравнению с группой Pd). Медиана ВБП в группе EloPd составила 10,2 мес, в то время как в группе Pd – лишь 4,6 мес (различия статистически достоверны).

При оценке частоты нежелательных явлений (НЯ) в 13 % случаев выявлена нейтропения III–IV степеней в группе EloPd и в 29 % в группе Pd.

Докладчик представил опыт применения триплета IsaPd в отделении гематологии и химиотерапии парапротеинемических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ гематологии. Такое лечение было проведено 5 пациентам в возрасте 45–65 лет в основном с IIIA стадией ММ по классификации Durie–Salmon. При этом 1 пациент получал указанную терапию, находясь на программном гемодиализе в связи со значительным нарушением функции почек. Большинство пациентов были отнесены к группе стандартного риска, 1 пациент – к группе высокого риска (del(17p)) и 1 пациент – к double-hit (del(17p); ampl(1q)). Количество линий предшествующей терапии варьировало от 2 до 4, время до назначения триплета – от 7 до 118 мес. Все больные ранее получали бортезомиб и леналидомид, часть из них – карфилзомиб, иксазомиб; в 3 случаях ранее была выполнена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Количество циклов IsaPd варьировало от 3 до 11, снижение дозы помалидомида потребовалось в 2 случаях. Новую коронавирусную инфекцию COVID-19 перенесли 4 пациента: 2 – на этапе данного лечения (амбулаторно, легкое течение), 2 – на этапах предшествующей терапии.

Противоопухолевый ОО достигнут у всех больных, при этом частичная ремиссия (ЧР) констатирована в 3 случаях, очень хорошая частичная ремиссия – в 2 (в том числе у 1 пациентки на программном гемодиализе, у которой повысилась скорость клубочковой фильтрации; в последующем больной была выполнена ауто-ТГСК). На момент анализа все пациенты находятся в ремиссии продолжительностью от 4 до 11 мес.

Отдельно М.В. Соловьёв остановился на проблеме необходимости снижения дозы помалидомида при развитии нейтропении, в том числе фебрильной нейтропении (ФН) (в соответствии с алгоритмом 2014 г.). Стартовая доза препарата обычно составляет 4 мг/сут. При развитии ФН следует прервать лечение, добавить к терапии гранулоцитарный/гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (Г/ГМ-КСФ) и ежедневно мониторировать гематологические показатели. В последующем прием помалидомида возобновляется в режиме на 1 ступень дозы ниже при каждом подобном эпизоде. При развитии НЯ III или IV степени, связанных с приемом помалидомида, лечение необходимо приостановить и возобновить в дозе на 1 мг ниже предшествующей (4 мг → 3 мг/2 мг → 1 мг), если по оценке лечащего врача тяжесть НЯ снижается до II степени или менее. Сниженная стартовая доза помалидомида 2 мг/сут 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/сут. Доступность различных дозировок помалидомида делает возможность редукции доз комфортной, позволяя находить оптимальный баланс между лучшей эффективностью и проявлениями токсичности.

В завершение доклада М.В. Соловьёв представил клинический пример снижения дозы помалидомида с 4 до 2 мг из-за развития ФН у больного на 5-й день терапии по схеме IsaPd. После 2 курсов со сниженной дозировкой помалидомида была достигнута ЧР.

Пациента, 58 лет, с сентября 2018 г. беспокоили общая слабость, боли в области ребер; проводилась симптоматическая терапия. В июле 2019 г. в связи с усилением выраженности болевого синдрома была выполнена магнитно-резонансная томография грудного отдела позвоночника, при которой выявлены патологические образования в области Th10. В биохимическом анализе крови отмечена гиперпротеинемия 98 г/л. В октябре 2019 г. пациент обратился в НМИЦ гематологии. При обследовании по данным компьютерной томографии выявлены многочисленные остеодеструктивные очаги в костях таза, позвонках, костная плазмоцитома Th10, а также патологические переломы ребер и грудных позвонков. Данные лабораторного обследования: уровни общего белка 98 г/л, альбумина 44 г/л, креатинина 89 мкмоль/л, кальция 2,4 ммоль/л. По результатам иммунохимического исследования выявлены секрета парпротеина G λ в количестве 32 г/л, уровни белка Бенс-Джонса λ (BJ λ) 0,54 г/сут, β 2-микроглобулина 5,4 мг/л. Гемограмма без изменений, в миелограмме 26 % плазматических клеток, гистологически отмечается массивная плазмноклеточная инфильтрация костного мозга. Данные цитогенетического исследования: del(17p); ampl(1q)/gain 21q; t(11, 14).

Таким образом, у пациента установлен диагноз ММ, IIIA стадия по классификации Durie–Salmon, II стадия по ISS, R-ISS, double-hit.

Инициирована индукционная терапия по схеме VCD (бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон). После 2 циклов моноклональная секрета парпротеина G λ составила 24,2 г/л, BJ λ – в следовом количестве; после 4 циклов секрета G λ – 27,2 г/л, размеры плазмоцитомы прежние.

В связи с достижением лишь стабилизации противоопухолевого ответа пациент был переведен на лечение комбинацией леналидомида, дексаметазона и иксазомиба. После 2 циклов терапии моноклональная секрета снизилась до 15,6 г/л (ЧР), после 4 циклов составила 15,9 г/л, однако в миелограмме выявлено 15 % плазматических клеток, размеры плазмоцитомы уменьшились только на 60 %.

С учетом возраста и удовлетворительного клинико-гематологического статуса в программную терапию было решено включить ауто-ТГСК. Выполнена мобилизация CD34 $^{+}$ -клеток на фоне стабильного состояния кроветворения (заготовлено $2,8 \times 10^6$ /кг) с последующей высокодозной химиотерапией и ауто-ТГСК.

На день 100 по данным иммунохимического исследования секреция ГЛ 12,6 г/л, в миелограмме 1,2 % плазматических клеток, плазмоцитома регрессировала. Таким образом, достигнута ЧР. Далее пациенту проводилась поддерживающая терапия леналидомидом 15 мг/сут, 2-й цикл которой был прерван в связи с развитием COVID-19. Статус ЧР сохранялся до ноября 2021 г. Через 1 год после ауто-ТГСК секреция ГЛ возросла до 22,0 г/л, уровень ВЛ 0,42 г/сут, в миелограмме 8 % плазматических клеток, констатируется прогрессия ММ; лечение леналидомидом прекращено. С учетом РРММ больной был переведен на режим IsaPd. До его начала гематологические показатели были следующими: концентрация гемоглобина 89 г/л, количество тромбоцитов $69,0 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов $2,4 \times 10^9/\text{л}$.

На 5-й день терапии у пациента развилась ФН. Помалидомид был отменен, назначены Г-КСФ, заместительная трансфузионная терапия. На 10-й день прием помалидомида возобновлен в дозе 2 мг/сут. По завершении 1-го цикла моноклональная секреция снизилась до 18,2 г/л. После 2 циклов IsaPd достигнута ЧР; доза помалидомида оставлена на прежнем уровне (2 мг/сут). Через 4 цикла уровень парапотеина ГЛ составил 8,0 г/л, в миелограмме 5 % плазматических клеток, концентрация гемоглобина 102 г/л, количество тромбоцитов $133,0 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов $4,1 \times 10^9/\text{л}$. Пациент продолжает терапию.

М.В. Соловьёв резюмировал, что при терапии ММ с двойной рефрактерностью на территории России зарегистрированы даратумумаб и карфилзомиб в монорежиме, помалидомид в сочетании с дексаметазоном, а также триплеты на базе схемы Pd в комбинации с элутузумабом или изатуксимабом. Следует констатировать высокую эффективность трехкомпонентных терапевтических программ. Наиболее распространенным НЯ при применении режима Pd является ФН, частота которой по данным клинических исследований достигает 60 %.

Отвечая на вопрос о целесообразности применения на фоне Pd препаратов Г/ГМ-КСФ с большими продолжительностью и предсказуемостью действия (в том числе пегилированных), а также профилактического их назначения, выступающий отметил, что в соответствии с европейскими консенсусными рекомендациями такой подход целесообразно рассматривать лишь в отдельных когортах больных (в том числе с предсуществующими серьезными факторами риска); ведущую же роль играет мониторинг гематологических показателей, особенно при инициации лечения на основе помалидомида.

* * *

Руководитель клинического отделения химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии (РосНИИГТ) ФМБА России, доцент, к.м.н. **Сергей**

Владимирович Волошин (Санкт-Петербург) представил сообщение «Нежелательные явления в рамках исследований помалидомида и реальной клинической практике. Клинический случай применения Иматанго® 2 мг».

Терапевтический прорыв в лечении ММ, наблюдаемый с начала 2000-х годов, в значительной степени обусловлен беспрецедентным количеством инновационных лекарственных средств. Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в контроле ММ и увеличение общей выживаемости (ОВ), заболевание остается неизлечимым и характеризуется чередующимися ремиссиями и рецидивами. Применение новых препаратов, в том числе ингибиторов протеасом (бортезомиба, карфилзомиба, иксазомиба), иммуномодулирующих препаратов (талидомида, леналидомида, помалидомида), позволило значительно увеличить ОВ.

При этом проведение любого специфического противоопухолевого лечения (химиотерапии, таргетной терапии или использование иммуномодулирующих препаратов) в том или ином виде сопровождается проблемой НЯ. Необходимость их адекватного мониторинга неразрывно связана с вопросами рефрактерности к лечению и ее преодолением.

На каждой последующей линии терапии закономерно снижаются такие показатели, как ОВ, бессобытийная выживаемость и др. Ситуация, когда из всего спектра доступных к применению химиопрепаратов бортезомиб назначается в 1-й линии и леналидомид — во 2-й, постепенно преодолевается во многом благодаря перспективам использования помалидомида в случаях двойной рефрактерности. Гипотетически, если бы большинство пациентов получали в 1-й линии программу RVD (леналидомид + бортезомиб + дексаметазон), то через некоторое время неизмеримо возросло бы число больных с рефрактерностью к бортезомибу и леналидомиду. Ее преодоление имеет 3 основные опции, изложенные в актуальных клинических рекомендациях для ММ, — использование карфилзомиба, даратумумаба и режима Pd (помалидомид + дексаметазон).

Согласно клиническим рекомендациям пациентам с рецидивом ММ, ранее получавшим терапию ингибиторами протеасом и леналидомидом, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующего лечения, рекомендуется назначение помалидомидсодержащих программ, даратумумаба или карфилзомиба в монорежиме или в комбинации с другими препаратами.

С.В. Волошин представил данные проведенного в 2021 г. мультицентрового ретроспективного и проспективного клинического исследования рутинной практики POWERFUL по использованию помалидомида в комбинации с дексаметазоном в малых дозах при двойной рефрактерности ММ. Согласно данным этого исследования, имеется тенденция более высокой ВВП при назначении Pd в 3-й линии, чем в 4-й и последующих

линиях (13,0 мес против 8,8 мес соответственно). Также был проведен анализ причин снижения дозы помалидомида, в 76 % случаев оно было обусловлено соображениями безопасности пациента. Причины прерывания терапии в 33 % случаев были также связаны с проблемами безопасности, в 41 % — непосредственно с пациентом (достаточно низкая комплаентность к лечению). В итогах данного исследования отмечено, что 80 % пациентов имели одно или более НЯ, не обязательно ассоциированных с препаратом и не всегда послуживших причиной отмены терапии. Однако примерно у 68 % пациентов НЯ полностью разрешились к концу периода сбора данных.

Было приведено еще одно исследование (Великобритания) по оценке эффективности и безопасности помалидомида в комбинации с низкими дозами дексаметазона при рецидивах и рефрактерных формах ММ, осложненной двойной рефрактерностью. ОВ пациентов с длительностью ответа более 4 мес составила 23 мес, менее 4 мес — 9,3 мес, ВБП — 11,7 и 3,3 мес соответственно. Гематологическая токсичность III–IV степеней тяжести, связанная с терапией и потребовавшая снижения дозы помалидомида, наблюдалась у 27 % пациентов. Исследуемый режим, включающий помалидомид и малые дозы дексаметазона, продемонстрировал достаточно высокий уровень ОО и выживаемости, а также приемлемый профиль токсичности.

Перед началом практически любого лечения вполне естественно задуматься о потенциальном влиянии снижения дозы препарата на эффективность. Результаты ряда РКИ, изучающих эффективность и безопасность помалидомида, пусть достаточно небольших по объему выборки, тем не менее в целом продемонстрировали, что снижение дозы помалидомида с 4 до 2 мг во многих случаях позволяет сохранить терапевтическую эффективность, обеспечивает достаточно приемлемую ВБП (до 13 мес) и уменьшает риск смены/отмены терапевтической программы, что крайне важно для пациента. В некоторых ситуациях врач в силу опасения за больного сразу отменяет препарат, не достигая эффекта.

Докладчик представил клинические примеры успешного снижения дозы помалидомида. Примеры показывают возможность модификации индивидуальной дозы помалидомида при потенциальном сохранении эффективности лечения. Приведенные докладчиком клинические случаи отличались тем, что лечение пациентам было инициировано по месту жительства либо в других медицинских центрах и продолжено в условиях клинического отделения РосНИИГТ ФМБА России. В связи с этим особое значение имела терапевтическая преемственность.

Пациентка, 47 лет, с диагнозом ММ Гк, IIIA стадия по классификации Durie–Salmon, I стадия по ISS и R-ISS. Больная исходно рассматривалась в качестве кандидата для ауто-ТГСК. После терапии 1-й линии по программе

VCD достигнута стабилизация, которая после 2-й линии по схеме PAD (бортезомиб + доксорубицин + дексаметазон) сохранялась, однако констатируется резистентность к бортезомибу. Пациентке начато лечение по схеме RVD, на фоне которого получен частичный ответ. В дальнейшем продолжено лечение только леналидомидом в сочетании с дексаметазоном, однако в феврале 2017 г. констатируется резистентность и к леналидомиду.

Больная была обследована в РосНИИГТ ФМБА России. Подтверждено прогрессирование заболевания (среди прочего присутствовали новые очаги остеодеструкции). Принято решение использовать режим Pd (стандартная доза помалидомида 4 мг/сут). После 1-го цикла достигнут минимальный ответ, приближающийся к частичному ответу после 2-го цикла. После 2-го цикла констатируется так называемый иммунологический парез, после 4 циклов Pd у больной развился трахеобронхит, затем — гнойный менингит. Лечение было приостановлено на 2,5 мес, однако по уровню иммуноглобулинов сохранялся достаточно хороший эффект (контроль над заболеванием). Последующее лечение возобновлено в дозе помалидомида 2 мг/сут. До мая 2020 г. (на протяжении более 2 лет) сохранялся частичный ответ. Однако у пациентки развилась новая коронавирусная инфекция (COVID-19), при явлениях прогрессирования которой больная скончалась.

Второй клинический случай демонстрирует возможность и результативность использования триплета.

Пациентка, 63 лет, на момент постановки диагноза в дебюте заболевания — выраженный остеолитический процесс; доказана ММ Гк, III стадия по классификации Durie–Salmon, I стадия по ISS и R-ISS, стандартный риск, наличие массивной плазмцитомы в переднем средостении. При флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH-исследовании) выявлена транслокация t(11;14) в 36 % клеток. Больной планировалось проведение ауто-ТГСК. Начата терапия по программе VRD-PACE (леналидомид + бортезомиб + дексаметазон + цисплатин + доксорубицин + циклофосфамид + этопозид). После 2-го цикла выполнена попытка афереза CD34⁺-клеток, достаточного их количества не получено. При контрольном обследовании отсутствовал оптимальный ответ без достижения даже ЧР.

После этого пациентка поступила в РосНИИГТ ФМБА России. С учетом того что она продолжала рассматриваться как потенциальный кандидат для ауто-ТГСК и ввиду отсутствия доступности изатуксимаба инициировано лечение по программе Pd + даратумумаб (DaraPd). Однако уже на фоне 1-го цикла развилась выраженная нейтропения III–IV степеней, что потребовало отмены помалидомида при продолжении лечения даратумумабом и дексаметазоном, назначения Г-КСФ. После восстановления гематологических показателей было возобновлено лечение помалидомидом в дозе 2 мг/сут без дальнейшей токсичности и продолжено без перерыва до 4-го цикла. При оценке эффекта констатированы строгая полная ремиссия, отрицательный статус

по минимальной остаточной болезни (МОБ). По результатам исследования костного мозга и данным позитронно-эмиссионной томографии также отмечен МОБ-отрицательный статус. Осуществлена мобилизация $CD34^+$ -клеток, заготовлено достаточное их количество на процедуру трансплантации. После стандартного режима кондиционирования (MEL200) проведена ауто-ТГСК. При контрольном обследовании в феврале 2022 г. сохранялись строгая полная ремиссия и МОБ-отрицательный статус. Пациентка продолжает находиться под наблюдением.

С.В. Волошин заключил, что на основе анализа данных исследований и многочисленных клинических ситуаций в случае токсичности при назначении помалидомида первым шагом должно быть снижение дозы препарата.

С.С. Бессмельцев сделал акцент на целесообразности начала лечения помалидомидом в дозе 2 мг/сут (ввиду высокой потенциальной токсичности) с последующим переходом на дозу 4 мг/сут при отсутствии осложнений; лечебный эффект при этом может быть таким же, как и при применении изначально дозы 4 мг/сут.

По мнению докладчика, теоретически подобная ситуация возможна, но следует помнить, что доза 4 мг/сут рекомендована в инструкции по применению препарата. Однако необходимо в первую очередь оценивать состояние пациента. Если он предлеченный и по результатам трепанобиопсии плацдарм кроветворения снижен, теоретически возможно изначально назначение помалидомида в дозе 2 мг/сут. Если больной получал 1 линию терапии, предпочтительнее начинать с дозы 4 мг/сут (эта доза зарекомендовала себя во многих РКИ) с возможной дальнейшей редукцией. В любой клинической ситуации необходимы внимательное отношение к пациенту, мониторинг осложнений и своевременное принятие решения о снижении дозы.

Л.П. Менделеева напомнила о том, что все же важнейшим критерием редукции дозы в данном случае выступает возраст пациента (условно ≥ 75 лет). При удовлетворительном общем клиническом и гематологическом статусе любую терапию надо начинать с максимально возможной (принятой, переносимой) дозы в расчете на эффект (в идеальном случае — достижение ремиссии). Скорость же его наступления в первую очередь зависит от дозы, хотя и не определяется исключительно этим параметром. Имеют значение кинетика опухоли, предлеченность и другие факторы.

* * *

Главный научный сотрудник МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала НМИЦ радиологии, профессор, д.м.н. **Сергей Вячеславович Сёмочкин** (Москва) посвятил выступление рассмотрению эволюции иммуномодулирующих препаратов в лечении ММ и режимам их назначения.

На сегодняшний день гематолог имеет в арсенале 3 препарата этого класса: талидомид, леналидомид и помалидомид. Все они значительно различаются по активности и параметрам фармакодинамики/фармакокинетики. Докладчик привел их сравнительную характеристику в практическом аспекте. Так, талидомид, несмотря на то что его применяют в дозе 200 мг, имеет наименьший показатель максимальной концентрации (C_{max}) в крови среди лекарственных средств этой группы; пиковая концентрация препарата также меньше. Это связано с тем, что он очень быстро вступает в метаболические реакции, подвергаясь гидролизу непосредственно в кровотоке. Кроме этого, талидомид сильно уступает остальным иммуномодуляторам по активности; в России до настоящего времени он не зарегистрирован. Сегодня этот препарат может применяться лишь при недоступности других иммуномодуляторов, представляя в целом скорее исторический интерес.

Что касается помалидомида, то после принятия 1 капсулы внутрь C_{max} в крови определяется через 3 ч, а его период полувыведения составляет около 7,5 ч. Основной метаболизм осуществляется при взаимодействии с цитохромами P450 двух типов (CYP1A2 и CYP3A4); в неизменном виде препарат с мочой практически не выделяется. Напротив, талидомид выводится почками на 92 %, причем в неметаболизированной форме — всего на 2 %. Его основные метаболиты представлены продуктами гидролиза (в печени практически не образуются). Среди последних присутствует большое количество веществ с биологической активностью (в основном различные производные глутаминовой кислоты). Именно за счет их циркуляции имеет место целый ряд характерных НЯ. Это прежде всего периферическая нейропатия, седативный эффект («первоначальный» для талидомида). При этом профиль образования продуктов гидролиза весьма непредсказуемый и слабоконтролируемый: у разных пациентов могут образовываться различные соединения. С леналидомидом ситуация в этом отношении значительно лучше: он выделяется с мочой на 90 %, главным образом в неизменном виде (продуктов метаболизма практически нет). Таким образом, его фармакокинетика имеет понятный и предсказуемый характер, и проблемы возникают лишь при отклонениях в работе почек.

Наконец, помалидомид имеет показатель мочевой экскреции, равный 73 %, в основном это метаболиты; на долю же неизменного вещества приходится 2 %. Остальные 25 % также образуются в результате гидролитического процесса и обладают потенциальной биологической активностью. Тем не менее количество их не столь велико в отличие от образующихся P450-метаболитов, экскретируемых с мочой (41 %). Идентифицировано около 20 подобных молекул, что отражает активность взаимодействия исходного вещества лекарственного средства с системой цитохрома.

Примечательно, что ни один из этих метаболитов сам по себе не активен, т.е. не подавляет пролиферацию миеломных клеток в культуре, не усиливает продукцию Т-лимфоцитами интерлейкина 2, не воздействует на мононуклеары в плане выработки фактора некроза опухоли и реализации противовоспалительного действия и т.д.

Активность леналидомида и помалидомида практически одинакова. Последний может несколько отличаться более значительной стимуляцией Т-клеток. Однако перспективы его применения связаны с тем, что препарат эффективен у пациентов, которые перестали отвечать на леналидомид, причем «обратное правило» не реализуется. Поэтому помалидомид представляет собой основу последующей (после леналидомида) линии лечения. Он важен в рамках концепции непрерывного длительного лечения ММ, когда так или иначе со временем происходит смена терапевтических линий.

Выступающий указал, что относительно наблюдавшихся (в частности, в исследовательском протоколе ММ-003) на фоне приема помалидомида НЯ следует назвать прежде всего нейтропению III–IV степеней, имеющую высокую частоту (48 % случаев). При этом нейтропения развивается очень быстро, уже через 0,7 мес (3 нед) лечения. Частота случаев ФН в ММ-003 была менее 10 %, пневмонии III–IV степеней тяжести — около 13 %. Примечательно, что ее возникновение не коррелировало с нейтропеническими эпизодами и в 60 % случаев имело место вне нейтропении IV степени. Отсюда возникла рекомендация проводить как минимум первые 3–4 цикла на фоне пероральных антибактериальных препаратов. Чаще всего это непрерывный прием фторхинолонов 3–4-го поколений.

С.В. Сёмочкин рассказал о том, что через некоторое время после опубликования результатов ММ-003 была проведена расширенная ПИВ фаза того же исследования. Участники без рандомизации сразу получали комбинацию Pd, чтобы в одной большой когорте максимально собрать сведения о потенциальных НЯ. Получены близкие к приведенным выше значения частоты нейтропении III–IV степеней (48–49 %), возникавшей через 3 нед, т.е. в конце 1-го цикла. В этом исследовании перерывы в терапии имели место у 61 % больных, конечное снижение дозы помалидомида — у 18,5 %. Г-КСФ получали 77 % пациентов, антибактериальные препараты по всем показаниям (в том числе с профилактической целью) — 94 %.

Таким образом, в качестве важнейших дозолимитирующих факторов выступают нейтропения и частота развития пневмонии (в меньшей степени — тромбоцитопения).

Необходимо учитывать, что в России в настоящее время зарегистрированы только 2 дозировки помалидомида — 4 и 2 мг. В случае развития токсичности это заставляет пропускать опцию 3 мг/сут, сразу уменьшая дозу наполовину.

Спикер затронул также немаловажную и неоднозначную тему оценки лечения и его эффективности с фармакоэкономических позиций. По данным за 2017 г., в США 1 мес терапии помалидомидом обошелся в 13 700 долларов, в Швейцарии — в 12 400 франков (12 896 долларов). В российских условиях эти цифры тоже весьма высоки. Кроме этого, одна упаковка препарата стоит везде практически одинаково, т.е. фактически оплачивается стоимость 1 мес лечения. Однако и здесь имеется нюанс: на комбинацию, включающую препарат, ответят не все пациенты, при том что пролечены все.

Поскольку комбинация Pd легла в основу новых триплетов с моноклональным антителом (элотузумабом, даратумумабом), в реальности с каждым новым режимом стоимость схемы лечения возрастает. Поэтому, принимая во внимание постоянное появление новых терапевтических протоколов, необходимо учитывать так называемую финансовую токсичность для системы здравоохранения.

К проблеме терапевтической модуляции дозы помалидомида докладчик подошел несколько с иной стороны, сформулировав 2 вопроса:

- Верно ли, что режим Pd с дозой помалидомида 4 мг/сут действительно оптимален?
- Можно ли при отсутствии лекарственной формы 3 мг и при необходимости снижения дозы назначать препарат по 4 мг через день (аналогично тому, как назначается леналидомид в случае нарушения почечной функции — режим 15 мг/сут через день имитирует ежедневный прием 7,5 мг/сут); возможно ли за счет этого снизить медикаментозную и финансовую токсичность без утраты эффекта?

С.В. Сёмочкин подробно рассмотрел фармакокинетику леналидомида у больных с нарушением экскреторной функции почек, получающих разные его дозы. У пациентов с нормальным состоянием почечной экскреции при ежедневной стандартной дозе 25 мг/сут к концу 1-х суток концентрация препарата снижается практически до нуля. В случае выраженной почечной недостаточности при приеме 7,5 мг/сут ежедневно резкого снижения концентрации не происходит, на следующие сутки наблюдается ее пик и т.д. Таким образом, имеет место зубчатая (волнообразная) фармакокинетическая кривая, отражающая сохранение в организме леналидомида и наличие его остаточного количества.

У пациентов, получающих леналидомид 15 мг 1 раз в 2 дня, на 1-е сутки наблюдается очень высокий пик концентрации, сменяющийся плавным снижением, к концу 1-х суток некоторое количество препарата в организме сохраняется, а к концу 2-х суток — отсутствует. Площадь под фармакологической кривой (AUC) при назначении 7,5 мг/сут ежедневно несколько больше. Однако нужно учитывать, что леналидомид в значительной мере выводится почками и на 2-е сутки определенная часть его остается в организме. Поэтому на фоне

почечной депривации этот режим можно рассматривать как тождественный ежедневному приему.

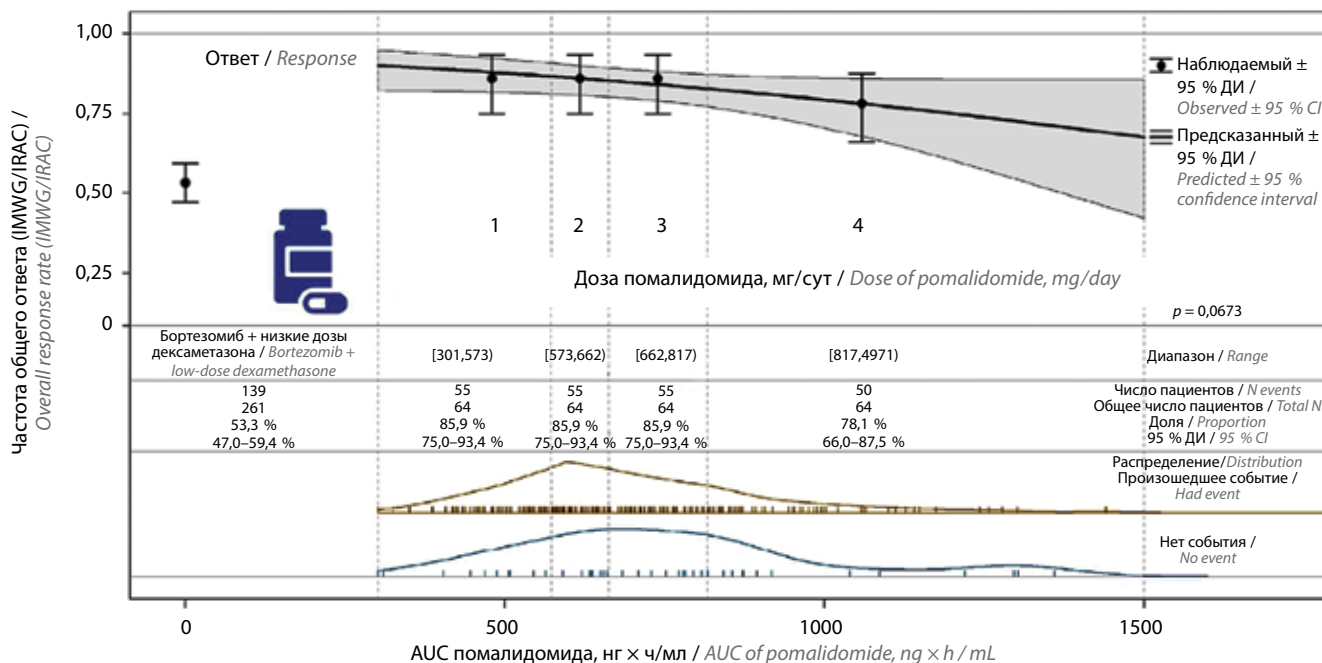
С.В. Сёмочкин привел в качестве примера результаты еще одного исследования, оценивавшего фармакокинетику помалидомида у здоровых мужчин. Участники однократно принимали 2 мг радиоактивно меченного препарата; уже через 24 ч он полностью отсутствовал в плазме крови.

Таким образом, не представляется возможным напрямую экстраполировать актуальную для леналидомида рекомендацию на помалидомид при нарушении функции почек. Если на протяжении первых 12 ч препарат еще присутствует в кровеносном русле, то в последующие 1,5 сут (до очередного введения) он уже не определяется.

Докладчик отметил, что во многих РКИ I и II фаз, повторявшихся в различных комбинациях, целью было определение максимально переносимой дозы помалидомида с выбором оптимального режима. Частота ответа на лечение помалидомидом в дозе 2 мг/сут составляла 21–63 % (в исследовательском протоколе ММ-003 – 30 %), что в принципе представляет собой неплохой результат. Однако следует принимать во внимание, что в эти протоколы набирались другие пациенты (без двойной рефрактерности, иногда при отсутствии предлеченности леналидомидом). В то же время

в протоколах ММ-005 и ММ-007 (исследование OPTIMISM схемы Pd + бортезомиб) AUC для дозы помалидомида 2 мг/сут равнялась 282 нг × ч/мл, для 3 мг/сут – 481 нг × ч/мл, для 4 мг/сут – 683 нг × ч/мл. Медиана вероятности достижения ответа (как минимум ЧР) начиная от 2 мг/сут существенно не зависела от самой дозы (см. рисунок). Гораздо более важное значение, в том числе для AUC, по-видимому, имеют метаболические особенности организма. На этот параметр могут оказывать воздействие различные факторы, и у каждого конкретного пациента какой-либо один из них будет в наибольшей степени влиять на вероятность достижения ответа.

В одном из проведенных РКИ в 2 когортах участников, получавших 4 и 2 мг/сут помалидомида соответственно, частота ОО ($n = 20$) в первом случае была выше, но кривые бессобытийной выживаемости оказались одинаковыми. Особенность этого исследования заключалась в попытке определить, одинаковы ли молекулярные механизмы для 2 разных доз помалидомида. Оказалось, что нет различий в степени деплеции белка IKZF-1, являющегося фактором транскрипции В-лимфоцитов и основной мишенью противоопухолевого эффекта иммуномодуляторов. Также в обоих случаях не различались характер/степень активации НК- и Т-лимфоцитов.



Взаимосвязь между экспозицией помалидомида (AUC) и вероятностью достижения ответа (IMWG/IRAC) (адаптировано из Li Y., Kassir N., Wang X. et al. Population pharmacokinetics and exposure response analysis of pomalidomide in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma from the novel combination treatment of pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone. J Clin Pharmacol 2020;60(8):1061–75. DOI: 10.1002/jcph.1602). AUC – площадь под фармакологической кривой; IMWG – Международная рабочая группа по изучению множественной миеломы; IRAC – Независимый комитет по оценке ответа; ДИ – доверительный интервал

Relationship between pomalidomide exposure (AUC) and probability of a overall response rate (IMWG/IRAC) (adapted from Li Y., Kassir N., Wang X. et al. Population pharmacokinetics and exposure response analysis of pomalidomide in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma from the novel combination treatment of pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone. J Clin Pharmacol 2020;60(8):1061–75. DOI: 10.1002/jcph.1602). AUC – area under the concentration-time curve; IMWG – International Myeloma Working Group; IRAC – Independent Response Adjudication Committee; CI – confidence interval

При анализе фармакокинетики препаратов целесообразно попытаться установить, какие факторы определяют необходимость/достаточность дозы 2 мг/сут для одних категорий пациентов и 4 мг/сут — для других. Показательно, что концентрация помалидомида в общем кровотоке у здоровых лиц и больных РРММ одинакова, а распределение препарата в периферических тканях весьма значительно различается. При ММ концентрация препарата в тканях высока; вещество задерживается в них на некоторое время, а у здоровых лиц практически сразу элиминируется.

На концентрацию помалидомида при ММ может также оказывать влияние объем опухолевой массы, т. е. стадия заболевания. При I стадии (по классификации Durie—Salmon), малом объеме опухоли концентрация меньше, и наоборот.

Можно сформулировать еще одну закономерность: больной с «ранним», нераспространенным заболеванием с наибольшей долей вероятности сможет перенести дозу помалидомида 4 мг/сут без серьезных осложнений и выраженной нейтропении (среди прочего за счет нормоклеточности костного мозга). У пациента с продвинутым заболеванием тканевая концентрация препарата будет высокой, распределение в тканях — выраженным, в связи с чем при использовании препарата в дозе 4 мг/сут возрастает опасность развития инфекционных осложнений, пневмонии, нейтропении (включая ФН) и т. д. Возможно, имеет смысл ориентироваться на эти критерии, хотя всегда было принято считать, что чем выше доза, тем больше вероятность быстрого наступления эффекта. В то же время состояние функции почек на метаболизме помалидомида практически не сказывается.

С. В. Сёмочкин обратил внимание на любопытный факт: инструкция по применению помалидомида содержит рекомендации по оптимизации лечения, включая предписание первые 4 мес назначать пациенту антибактериальные препараты в целях профилактики пневмонии. Подробно описываются причины, по которым фторхинолоны, подавляющие активность СYP1A2, нельзя использовать одновременно с помалидомидом — они не всегда предсказуемо вмешиваются в процессы метаболизма. Однако так указано в русскоязычном варианте документа. В англоязычной же версии указывается, что в случаях, подобных вышеописанным, необходимо (и достаточно) снизить дозу на 50 %. Кроме этого, пациент может принимать и другие препараты, активно взаимодействующие с цитохромами P450 СYP1A2 (например, антидепрессант флуоксетин). В частности, возможны комбинации помалидомида 2 мг и ципрофлоксацина (дешевле; относительно проще по химической структуре) или помалидомида 4 мг и моксифлоксацина (дороже; более продвинутая молекула); результаты должны быть идентичными.

Еще одно интересное наблюдение касается курящих, поскольку составляющие табачного дыма тоже взаимодействуют с системой цитохрома P450. Среди

этого контингента клиренс помалидомида на 30 % превышает таковой у лиц с отрицательным статусом курения. Поэтому он метаболизируется и выводится в этом случае также гораздо быстрее, что необходимо учитывать при индивидуализации лечения.

Подводя итог, спикер заключил, что схема Pd с дозой помалидомида 4 мг в 1–21-й дни, низкими дозами дексаметазона 1 раз в неделю, 7-дневным перерывом и возобновлением цикла на 29-й день остается стандартным режимом с учетом необходимости ориентироваться на результаты больших проспективных клинических исследований III фазы, а также на все увеличивающийся клинический опыт (включая собственный). Доза препарата снижается наполовину при одновременном использовании селективных ингибиторов СYP1A2, например ципрофлоксацина. Характер фармакокинетики помалидомида свидетельствует в пользу того, что его назначение через день нерационально. При соблюдении конвенциональной схемы ожидаемая частота случаев снижения дозы помалидомида будет составлять около 18,5 % (по сравнению с ~40 % для триплетов).

Отвечая на вопрос С. С. Бессмельцева об изначальной целесообразности назначения помалидомида в дозе 4 мг через день в сравнении с режимом 2 мг ежедневно (в случае если он показан какой-либо категории больных), С. В. Сёмочкин указал, что с учетом экономических соображений нет необходимости использовать 4 мг через день, поскольку помалидомид 2 мг дешевле в 2 раза. Согласно его мнению, с дозы 2 мг можно начинать лечение пациентам старше 70–75 лет, а также имеющим исходно большую опухолевую массу, когда высока вероятность развития тяжелых инфекций.

Т. И. Пospelova затронула важную тему потенциальной зависимости выбора дозы помалидомида от характера полиморфизма цитохромов СYP1A2/3A4 и необходимости учитывать этот феномен при назначении лечения. Докладчик отметил, что определение полиморфизма цитохромов сопряжено со значительными сложностями, однако было бы интересно и полезно провести подобное исследование.

Относительно доз ципрофлоксацина, рекомендованных при одновременном применении с помалидомидом, С. В. Сёмочкин подчеркнул, что антибиотик должен назначаться по стандартной схеме (500 мг 2 раза в сутки), при этом доза помалидомида должна быть снижена соответственно указаниям в инструкции по применению препарата до 2 мг.

Итоги дискуссии подвела Т. И. Пospelova. Результаты проведенных РКИ однозначно свидетельствуют о предпочтительности режима 2 мг ежедневно перед назначением 4 мг через день для помалидомида. Кроме этого, перед началом лечения препаратом следует определить одну из потенциальных целей: излечение

пациента и назначение полных доз или проведение паллиативной терапии в меньших дозах ввиду высокой токсичности.

С.С. Бессмельцев добавил, что необходим индивидуальный подход к выбору дозы помалидомида. Важно помнить, что доза 2 мг так же эффективна, как и доза 4 мг. Как показал анализ особенностей фармакокинетики, чем больше масса опухоли, тем выше концентрация помалидомида, но и выше частота осложнений. Что же касается непосредственно терапевтических программ, то в настоящее время согласно результатам современных исследований высокоэффективно назначение триплетов (а не дуплетов), содержащих помалидомид.

Заключение

В соответствии с клиническими рекомендациями пациентам с рецидивом ММ, ранее получавшим ингибиторы протеасом и леналидомид, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии, рекомендуется назначение в том числе помалидомидсодержащих программ. В настоящее время в клинической практике применяются 3 схемы на основе помалидомида:

- Pd (помалидомид + дексаметазон);
- EloPd (элотузумаб + помалидомид + дексаметазон);
- IsaPd (изатуксимаб + помалидомид + дексаметазон).

Однако для больных РРММ возможны также комбинации:

- DaraPd (даратумумаб + помалидомид + дексаметазон);
- KPd (карфилзомиб + помалидомид + дексаметазон);
- PVd (помалидомид + бортезомиб + дексаметазон);
- PCd (помалидомид + циклофосфамид + дексаметазон).

Помалидомид метаболизируется в печени; лишь около 2 % активных метаболитов экскретируется почками, что свидетельствует о возможности использования препарата (обычно в комбинации с дексаметазоном) у пациентов с почечной недостаточностью. Это является важным преимуществом помалидомида перед имеющим в основном почечный механизм выведения леналидомидом, для которого необходима коррекция дозы в зависимости от скорости клубочковой филь-

рации. Таким образом, в качестве терапии рецидива на фоне снижения функции почек может рассматриваться помалидомидсодержащая схема, поскольку в отличие от леналидомида коррекция дозы помалидомида у больных с любой степенью почечной недостаточности не требуется.

При развитии НЯ тактика включает перерыв в терапии и снижение дозы (согласно инструкции на 1 мг, т.е. 4 мг → 3 мг), однако в России на сегодняшний день зарегистрированы и коммерчески доступны 2 дозировки — 4 и 2 мг. Имеющийся клинический опыт демонстрирует допустимость перехода с дозы препарата 4 мг на 2 мг. Режим 2 мг ежедневно более обоснован, чем назначение дозы 4 мг через день. Фармакокинетика помалидомида свидетельствует в пользу того, что применять его через день нерационально.

Сниженная стартовая доза помалидомида 2 мг/сут может обсуждаться у пациентов с цитопенией, обусловленной истощением костномозговых резервов. В случае миелосупрессии, являющейся результатом выраженной инфильтрации костного мозга миеломными клетками ($\geq 50\%$), следует придерживаться общепринятой стартовой дозы 4 мг/сут. Важным критерием снижения дозы любого химиотерапевтического или биологического препарата является возраст. Если возраст больного ММ превышает 75 лет, следует сначала рассматривать возможность/целесообразность снижения дозы помалидомида. Однако у достаточно молодого и соматически сохранного пациента любое терапевтическое вмешательство должно начинаться с оптимальных рекомендованных доз для достижения быстрого эффекта, который будет иметь дозозависимый характер.

Достигнутый за последние 15 лет прорыв в терапии ММ реализован в немалой степени благодаря применению препаратов класса иммуномодуляторов. Оптимизация их назначения, разработка новых режимов на основе этих лекарственных средств наряду с созданием новых терапевтических молекул позволят добиться дальнейшего улучшения в терапии ММ.

*Материал подготовил Ю.А. Никулин,
ООО «ИД «АБВ-пресс»*

Председатели: Бессмельцев Станислав Семенович, академик РАЕ, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Менделеева Лариса Павловна, д.м.н., профессор (Москва)
Поспелова Татьяна Ивановна, д.м.н., профессор (Новосибирск)

Эксперты: Волошин Сергей Владимирович, к.м.н., доцент (Санкт-Петербург)
Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н., профессор (Москва)
Сёмочкин Сергей Вячеславович, д.м.н., профессор (Москва)
Соловьёв Максим Валерьевич, к.м.н. (Москва)

Комбинированная иммунохимиотерапия у больных рефрактерной/рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина как лечение 2-й линии перед аутологичной трансплантацией кроветворных стволовых клеток (предварительные результаты)

А.А. Мамедова¹, Н.Е. Мочкин¹, В.О. Саржевский¹, Е.А. Дёмина¹, В.С. Богатырев¹, А.А. Спорник¹, А.А. Самойлова¹, А.А. Рукавицын¹, Е.Г. Смирнова¹, А.Е. Банникова¹, В.Я. Мельниченко¹, Н.Б. Михайлова², Е.С. Борзенкова², Л.В. Стельмах², Ю.Р. Залялов², А.А. Семенова³, Г.С. Тумян³, М.А. Данилова⁴, О.А. Конова⁴, Н.А. Фалалеева⁴, А.Ю. Терехова⁴, М.А. Вернюк⁵, А.М. Червонцева⁵, Л.С. Хайруллина⁵, А.А. Маслов⁶, И.Б. Лысенко⁶, Ю.А. Алексеева⁷, Е.С. Павлюченко⁸, А.А. Мирсайтов⁸, А.А. Зверькова⁹, И.В. Ишматова⁹, С.А. Волченков⁹, М.С. Моталкина⁹, И.С. Зюзгин⁹

¹ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203 Москва, Нижняя Первомайская ул., 70;

²НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12;

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

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

⁵Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63;

⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 8;

⁸ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский пр-кт, 47;

⁹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Айсель Акифовна Мамедова aysel.mamedova.a@mail.ru

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность комбинированной иммунохимиотерапии по протоколу DHAP + ниволумаб у больных с рефрактерной/рецидивирующей формой классической лимфомы Ходжкина на этапе предтрансплантационной терапии перед аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы. Исследование состояло из 2 этапов: 1-й – иммунотерапия ниволумабом (2 введения в монорежиме в дозе 240 мг/сут с интервалом 14 дней); 2-й – комбинированная иммунохимиотерапия по протоколу DHAP + ниволумаб (через 14 дней после 2-го введения ниволумаба): ниволумаб 480 мг/сут в 1-й день в сочетании с химиотерапией по протоколу DHAP, всего 4 цикла. Оценка эффективности терапии проводили после 2 введений ниволумаба, после 2 и 4 циклов комбинированной терапии. С марта 2020 г. по ноябрь 2021 г. в исследование были включены 32 пациента. Медиана возраста составила 34 (18–55) года.

Результаты. По данным на ноябрь 2021 г. оценен результат у 32 больных после 1-го этапа лечения (монотерапии ниволумабом). Полный ответ получен у 4 (12,5 %) пациентов, частичный ответ – у 20 (62,5 %), стабилизация заболевания отмечена у 5 (16 %), неопределенный ответ – у 3 (9 %). На 2-м этапе эффективность после 2-го цикла DHAP + ниволумаб оценили у 31 больного (полный ответ получен у 19 (61 %), частичный ответ – у 11 (36 %)), конечная оценка эффективности (после 4-го цикла DHAP + ниволумаб) проведена у 30 больных, при этом у всех больных получен ответ на терапию (полный ответ – у 25 (83 %), частичный ответ – у 5 (17 %)). Из исследования выбыли 2 больных.

Заключение. Предварительные результаты комбинации иммунотерапии и химиотерапии по протоколу DHAP показали высокую эффективность и относительно низкую токсичность у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина перед проведением аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, ниволумаб, иммунотерапия, химиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Мамедова А.А., Мочкин Н.Е., Саржевский В.О. и др. Комбинированная иммунохимиотерапия у больных рефрактерной/рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина как лечение 2-й линии перед аутологичной трансплантацией кроветворных стволовых клеток (предварительные результаты). Онкогематология 2022; 17(3):40–7. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-40-47

Combined immunochemotherapy in patients with refractory/relapsed classical Hodgkin's lymphoma as a 2nd line treatment before autologous hematopoietic stem cell transplantation (preliminary results)

A.A. Mamedova¹, N.E. Mochkin¹, V.O. Sarzhevskiy¹, E.A. Demina¹, V.S. Bogatyrev¹, A.A. Spornik¹, A.A. Samoylova¹, A.A. Rukavitsin¹, E.G. Smirnova¹, A.E. Bannikova¹, V.Ya. Melnichenko¹, N.B. Mikhaylova², E.S. Borzenkova², L.V. Stelmakh², Yu.R. Zalyalov², A.A. Semenova³, G.S. Tumyan³, M.A. Danilova⁴, O.A. Konova⁴, N.A. Falaleeva⁴, A.Yu. Terekhova⁴, M.A. Vernyuk⁵, A.M. Chervontseva⁵, L.S. Khayrullina⁵, A.A. Maslov⁶, I.B. Lysenko⁶, Yu.A. Alekseeva⁷, E.S. Pavlyuchenko⁸, A.A. Mirsaitov⁸, A.A. Zverkova⁹, I.V. Ishmatova⁹, S.A. Volchenkov⁹, M.S. Motalkina⁹, I.S. Zyuzgin⁹

¹N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia; 70 Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia;

²Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint-Petersburg 197022, Russia;

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

⁴National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;

⁵P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁶National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Liniya, Rostov-on-Don 344037, Russia;

⁷V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 8 Akkuratova St., Saint-Petersburg 197341, Russia;

⁸I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 47 Piskarevskiy Prospekt, Saint-Petersburg 195067, Russia;

⁹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint-Petersburg 197758, Russia

Contacts: Aysel' Akifovna Mamedova aysel.mamedova.a@mail.ru

Aim. To study the efficacy and safety of combined immunochemotherapy according to the DHAP protocol + nivolumab in patients with refractory/relapsed classical Hodgkin's lymphoma before autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Materials and methods. The study consisted of 2 phases: 1st – immunotherapy with nivolumab (2 injections as monotherapy at a dose of 240 mg/day with 14 days interval); 2nd – combined immunochemotherapy according to the DHAP protocol + nivolumab (14 days after the 2nd administration of nivolumab): nivolumab 480 mg/day on day 1 in combination with chemotherapy according to the DHAP protocol, 4 cycles in total. The effectiveness of therapy was evaluated after 2 injections of nivolumab, after 2 and 4 cycles of combination therapy. From March 2020 to November 2021, 32 patients were included in the study. The median age was 34 (18–55) years.

Results. As of November 2021, the result was evaluated in 32 patients after the 1st stage of treatment (nivolumab monotherapy). A complete response was obtained in 4 (12.5 %) patients, a partial response in 20 (62.5 %) patients, disease stabilization was noted in 5 (16 %) patients, an indeterminate response in 3 (9 %) patients. At the 2nd phase, the efficacy after the 2nd cycle of DHAP + nivolumab was evaluated in 31 patients (complete response was obtained in 19 (61 %), partial response in 11 (36 %)); the final efficacy evaluation (after the 4th cycle of DHAP + nivolumab) was performed in 30 patients, and all patients achieved response to therapy (complete response in 25 (83 %), partial response in 5 (17 %)). 2 patients were excluded from the study.

Conclusion. Preliminary results of combined immuno- and chemotherapy according to the DHAP protocol showed high efficacy and relatively low toxicity in patients with refractory/relapsed classical Hodgkin's lymphoma before autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, nivolumab, immunotherapy, chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation

For citation: Mamedova A.A., Mochkin N.E., Sarzhevskiy V.O. et al. Combined immunochemotherapy in patients with refractory/relapsed classical Hodgkin's lymphoma as a 2nd line treatment before autologous hematopoietic stem cell transplantation (preliminary results). Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(3):40–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-40-47

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — одно из наиболее часто встречающихся злокачественных заболеваний лимфатической системы, составляющее 30–40 % от общего числа лимфом, хотя в структуре общей онкологической заболеваемости на ее долю приходится около 0,5 %. Болеют ЛХ лица любого возраста, но пик заболеваемости приходится на молодой возраст 16–35 лет, что обуславливает высокую социальную значимость данной патологии. Среди молодых больных преобладают женщины, среди старших возрастных групп — мужчины. Заболеваемость ЛХ в России составляет 2,2 случая на 100 тыс. населения в год (3129 впервые выявленных случаев в России в 2016 г.) [1]. Классическая ЛХ (кЛХ) — наиболее распространенный подтип ЛХ — составляет 70–95 % ЛХ, при этом 2/3 случаев представлены вариантом с нодулярным склерозом.

Лимфома Ходжкина — прогностически один из наиболее благоприятных вариантов злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. В настоящее время применение терапии 1-й линии позволяет достичь излечения большинства пациентов с кЛХ [2]. При использовании современных методов лечения 5-летней выживаемости можно добиться более чем у 95 % больных даже при распространенных стадиях заболевания [3]. Однако у 15–25 % больных применение только химиотерапии не позволяет достичь полной ремиссии (первичная рефрактерность) либо развивается ранний рецидив заболевания [4]. Несмотря на разнообразие новых методов лечения, применение высокодозной

химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) остается стандартом лечения для этой группы больных [5, 6].

Наиболее часто используемые режимы химиотерапии на этапе индукции ремиссии перед трансплантацией у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ЛХ представлены в табл. 1 [7–12].

До настоящего времени не проводились какие-либо рандомизированные исследования по сравнению эффективности данных протоколов. Указанные схемы обладают сопоставимой эффективностью, и выбор использования той или иной схемы определяется предпочтениями трансплантационного центра. Однако большинство авторов рекомендуют схему по протоколу DHAP, позволяющую получить общий объективный ответ почти у 90 % больных.

Введение в клиническую практику ингибиторов иммунных контрольных точек (ингибиторов PD-1 (programmed cell death-1)) позволило совершить прорыв в лечении кЛХ. В настоящее время ингибиторы иммунных контрольных точек широко применяются в лечении рефрактерной/рецидивирующей кЛХ. По данным международных исследований с использованием ниволумаба и пембролизумаба при рефрактерной/рецидивирующей кЛХ, частота общего объективного ответа у пациентов данной группы составляет 60–80 % при умеренной токсичности (табл. 2) [13–17].

В попытке увеличить частоту полного ответа у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей кЛХ были

Таблица 1. Основные схемы химиотерапии и их эффективность при рефрактерной/рецидивирующей лимфоме Ходжкина

Table 1. Basic chemotherapy regimens and their efficacy in refractory/relapsed Hodgkin's lymphoma

Режим, автор исследования, год Therapy regimen, author, year	n	Полный ответ, % Complete response, %	Частичный ответ, % Partial response, %	Общий объективный ответ, % Overall objective response, %	Летальность, связанная с лечением, n Treatment related mortality, n
Dexa-BEAM N. Schmitz и соавт., 2002 [7] N. Schmitz et al., 2002 [7]	56	31	29	60	4
ESHAP J. Aparicio и соавт., 1999 [8] J. Aparicio et al., 1999 [8]	22	41	32	73	1
DHAP A. Josting и соавт., 2002 [9] A. Josting et al., 2002 [9]	102	21	68	89	0
ICE С.Н. Moskowitz и соавт., 2001 [10] С.Н. Moskowitz et al., 2001 [10]	65	26	59	85	0
IGEV A. Santoro и соавт., 2007 [11] A. Santoro et al., 2007 [11]	91	54	28	81	0
GDP T. Baetz и соавт., 2003 [12] T. Baetz et al., 2003 [12]	23	17	52	70	0

Таблица 2. Использование ингибиторов PD-1 у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина

Table 2. Use of PD-1 inhibitors in patients with refractory/relapsed classical Hodgkin's lymphoma

Ингибитор PD-1 PD-1 inhibitor	Общий объективный ответ, % Overall objective response, %	Полный ответ, % Complete response, %	Исследование/фаза Trial/phase	Автор исследования, год Author, year
Ниволумаб Nivolumab	87	17	I	S.M. Ansell и соавт., 2015 [15] S.M. Ansell et al., 2015 [15]
Ниволумаб Nivolumab	69	16	CheckMate 205 Trial II	P. Armand и соавт., 2018 [13] P. Armand et al., 2018 [13]
Пембролизумаб после неудачи лечения брентуксимабом ведотином Pembrolizumab after brentuximab vedotin treatment failure	65	16	I	P. Armand и соавт., 2015 [16] P. Armand et al., 2015 [16]
Пембролизумаб Pembrolizumab	69	22	II	R. Chen и соавт., 2017 [14] R. Chen et al., 2017 [14]

изучены различные комбинации ингибиторов PD-1, в том числе с химиотерапией. Так, в исследовании А.Ф. Неггега и соавт. оценивалась эффективность применения ниволумаба в монорежиме и в комбинации с лечением по протоколу ICE. Частота общего объективного ответа составила 94 %, 1-годовая выживаемость без прогрессирования — 79 %, общая выживаемость — 97 % [18].

А.А. Moskowicz и соавт. показали эффективность комбинации пембролизумаба и протокола GVD. По результатам исследования частота общего объективного ответа составила 100 % [19].

Накопление новых данных об эффективности и токсических эффектах комбинации иммунотерапии и химиотерапии перед ауто-ТГСК позволит определить оптимальный подход к предтрансплантационной терапии и повысить долю пациентов, излеченных с помощью трансплантации.

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность комбинированной иммунохимиотерапии по протоколу DHAP + ниволумаб у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей формой КЛХ на этапе индукции ремиссии перед ауто-ТГСК.

Материалы и методы

С марта 2020 г. по ноябрь 2021 г. в исследование были включены 32 пациента (20 (62,5 %) мужчин, 12 (37,5 %) женщин), получающих лечение в НМХЦ им. Н.И. Пирогова, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НМИЦ радиологии, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиале НМИЦ радиологии, НМИЦ онкологии, НМИЦ им. В.А. Алмазова, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в рамках клинической апробации Минздрава России 2019-44-6 КА; Clinical-Trials.gov, NCT04091490 «Комбинация иммунотерапии

и химиотерапии для лечения рефрактерной и рецидивирующей лимфомы Ходжкина».

Критериями включения в исследование явились возраст 18–65 лет, гистологически верифицированный диагноз ЛХ, рентгенологически задокументированный рецидив или прогрессирование заболевания, функциональный статус по критериям Всемирной организации здравоохранения ≤ 2 , отсутствие иммунотерапии и химиотерапии по протоколу DHAP. В исследование не включали больных с декомпенсированной тяжелой органной патологией, инфекционными заболеваниями, активными аутоиммунными заболеваниями, наличием другого злокачественного заболевания, беременных женщин и лиц, страдающих психическими расстройствами.

Из исследования выбыли 2 больных: у 1 пациента лечение прервано в связи с заболеванием коронавирусной инфекцией COVID-19, 2-й пациент умер по неустановленной причине.

Медиана возраста составила 34 (18–55) года. Медиана линий химиотерапии до включения в протокол — 1,5.

Морфологические варианты КЛХ были представлены следующими подтипами: нодулярный склероз 1-го, 2-го типов, смешанно-клеточный вариант, вариант с лимфоидным истощением.

Распределение больных по стадиям при первичной диагностике представлено в табл. 3.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Больные, включенные в исследование, получали 2 введения иммунотерапии ниволумабом в дозе 240 мг/сут с интервалом 14 дней и 4 цикла комбинированной иммунохимиотерапии: ниволумаб (480 мг/сут в 1-й день) в сочетании с химиотерапией по протоколу DHAP (цисплатин 100 мг/м² в 1-й день цикла, цитарабин 2000 мг/м² дважды во 2-й день цикла, дексаметазон 40 мг в 1–4-й дни цикла). Комбинированные

курсы проводились каждые 28 дней. Общая продолжительность лечения по протоколу — 20 нед. Оценку эффективности терапии выполняли трижды: после 2 введений иммунотерапии в монорежиме, после 2 и 4 циклов комбинированного лечения.

Таблица 3. Распределение больных по стадиям при первичной диагностике

Table 3. Distribution of patients by stages at primary diagnosis

Стадия Stage	n (%)
Локальная: Local:	
II	14 (44)
II bulky	3 (10)
Распространенная: Advanced:	
III	2 (6)
IV	13 (40)

Результаты

По данным на ноябрь 2021 г. эффективность оценена у 32 больных (после 2 введений ниволумаба в монорежиме). Полный ответ получен у 4 (12,5 %) больных, частичный ответ — у 20 (62,5 %), стабилизация заболевания отмечена у 5 (16 %), неопределенный ответ — у 3 (9 %).

Промежуточную оценку эффективности (после 2 циклов иммунохимиотерапии) провели у 31 больного. Полный ответ получен у 19 (61 %), частичный ответ — у 11 (36 %). Конечная оценка эффективности (после 4-го цикла DHAP + ниволумаб) проведена у 30 больных, при этом частота общего ответа составила 100 % (полный ответ — у 25 (83 %), частичный ответ — у 5 (17 %)) (рис. 2).

Оценку нежелательных иммуноопосредованных явлений и токсических эффектов химиотерапии про-

водили в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака США (CTCAE v.5.0) (табл. 4).

Таблица 4. Токсические эффекты комбинации иммунотерапии ниволумабом в сочетании с химиотерапией по протоколу DHAP

Table 4. Toxicity of nivolumab immunotherapy combined with DHAP chemotherapy

Токсичность Toxicity	I–II степени по CTCAE v.5.0, n (%) CTCAE v.5.0 I–II grade, n (%)	III–IV степени по CTCAE v.5.0, n (%) CTCAE v.5.0 III–IV grade, n (%)
Кожная Skin	1 (3,1)	0
Инфузионные реакции (лихорадка) Infusion reactions (fever)	2 (6,2)	0
Нейротоксичность (шум в ушах) Neurotoxicity (tinnitus)	4 (12,5)	0
Гематологическая (нейтропения, лимфопения, анемия, тромбоцитопения) Hematologic (neutropenia, lymphopenia, anemia, thrombocytopenia)	5 (15,6)	10 (31,2)
Эндокринная (гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит) Endocrine (hypothyroidism, autoimmune thyroiditis)	3 (9,3)	0
Нефротоксичность (повышение уровня креатинина) Nephrotoxicity (increased creatinine levels)	5 (15,6)	0

Примечание. Здесь и в табл. 5: CTCAE — общие терминологические критерии нежелательных явлений.

Note. Here and in table 5: CTCAE — common terminological criteria for adverse events.

Пациенты с рефрактерной/рецидивирующей лимфомой Ходжкина / Patients with refractory/relapsed Hodgkin's lymphoma

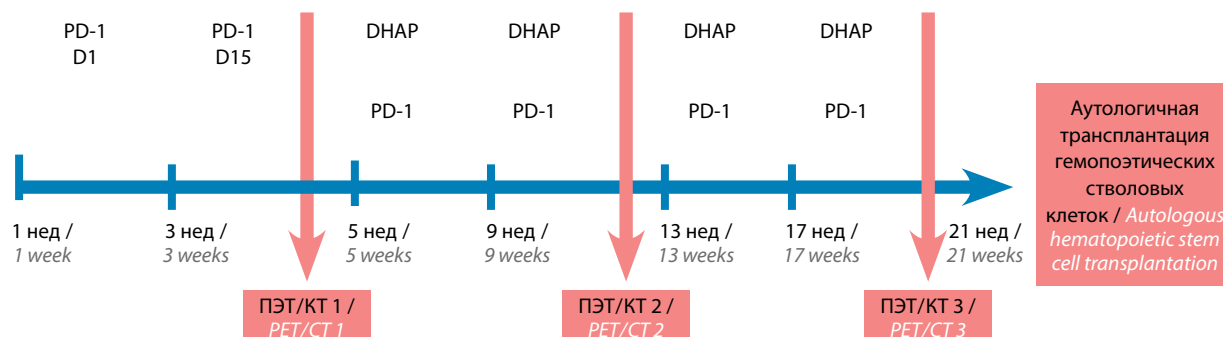


Рис. 1. Дизайн клинического исследования. ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
Fig. 1. Clinical study design. PET/CT — positron emission tomography combined with computed tomography

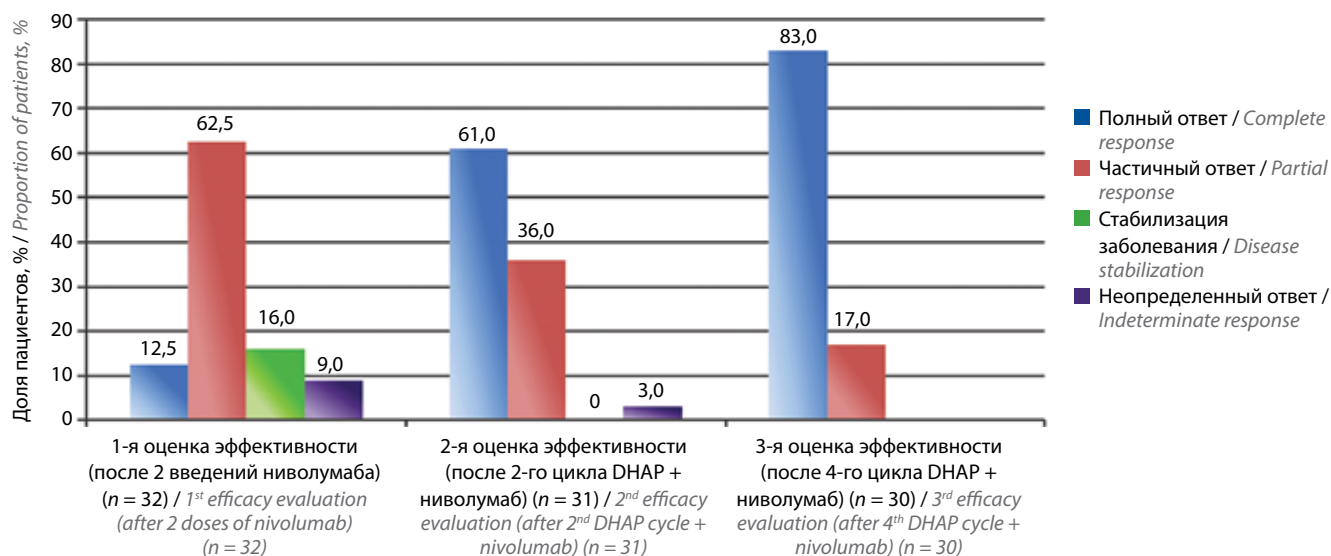


Рис. 2. Оценка эффективности комбинации иммунотерапии ниволумабом в сочетании с химиотерапией по протоколу DHAP
Fig. 2. Efficacy evaluation of combined nivolumab immunotherapy and DHAP chemotherapy

Всего зарегистрировано 30 эпизодов побочных эффектов терапии (у 1 больного могли развиваться несколько осложнений). Наиболее частыми были гематологические нежелательные явления III–IV степеней тяжести, зарегистрированные у 10 больных. У части больных в связи с развитием нежелательных явлений были редуцированы дозы цитостатиков (табл. 5).

Мобилизация периферических стволовых кроветворных клеток выполнена 24 пациентам. Успешная мобилизация и сбор периферических стволовых кроветворных клеток — у 21 больного (табл. 6). Ауто-ТГСК проведена 16 (50 %) пациентам.

Заключение

Предварительные результаты комбинации иммунотерапии и химиотерапии по протоколу DHAP показали высокую эффективность и относительно низкую токсичность у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей КЛХ как этап индукционного лечения перед проведением ауто-ТГСК.

Таблица 5. Редукция дозы препаратов

Table 5. Drugs dose reduction

Токсичность Toxicity	Редукция дозы цитостатиков Cytostatics dose reduction	n (%)
Ототоксичность I–II степеней по СТCAE CTCAE grade I–II ototoxicity	Цисплатин на 20 % Cisplatin by 20 % Цисплатин на 40 % Cisplatin by 40 %	3 (9,3) 1 (3,1)
Нефротоксичность I–II степеней по СТCAE CTCAE grade I–II nephrotoxicity	Цитарабин на 50 % Cytarabine by 50 %	2 (6,2)

Комбинированная иммунохимиотерапия не ухудшает (не снижает эффективность) мобилизацию и сбор стволовых кроветворных клеток для проведения ауто-ТГСК.

Таблица 6. Эффективность мобилизации и сбора ПСКК

Table 6. Efficiency of PBSC mobilization and collection

Общее число больных на этапе мобилизации ПСКК Total number of patients at the stage of PBSC mobilization	Число больных с успешным сбором ПСКК, режим мобилизации Number of patients with successful PBSC collection, mobilization regimen		Количество неудачного сбора ПСКК Number of PBSC collection failure
24	21	19 Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор Granulocyte colony stimulating factor	3
		1 Циклофосфамид 4 г/м ² Cyclophosphamide 4 g/m ²	
		1 Этопозид 200 мг/м ² 1–3-й дни Etoposide 200 mg/m ² 1–3 rd days	

Примечание. ПСКК — периферические стволовые кроветворные клетки.
Note. PBSC — peripheral blood stem cells.

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

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М., 2018. С. 28–38. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Eds.: I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. Moscow, 2018. Pp. 28–38. (In Russ.)].
2. Демина Е.А. Лимфома Ходжкина. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2015;8(4):463–70. [Demina E.A. Hodgkin's lymphoma. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2015;8(4):463–70. (In Russ.)].
3. Skoetz N., Trelle S., Rancea M. et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14(10):943–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70341-3
4. Kuruvilla J., Keating A., Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;117(16):4208–17. DOI: 10.1182/blood-2010-09-288373
5. Mohty R., Dulery R., Bazarbachi A.H. et al. Latest advances in the management of classical Hodgkin lymphoma: the era of novel therapies. *Blood Cancer J* 2021;11(7):126. DOI: 10.1038/s41408-021-00518-z
6. Мочкин Н.Е., Саржевский В.О., Дубинина Ю.Н. и др. Результаты лечения классической лимфомы Ходжкина, включающего высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, в НМХЦ им. Н.И. Пирогова. Клиническая онкогематология. 2018;11(3):234–40. [Mochkin N.E., Sarzhetskii V.O., Dubinina Yu.N. et al. Outcome of classical Hodgkin's lymphoma treatment based on high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: the experience in the N.I. Pirogov Russian National Medical Center of Surgery. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2018;11(3):234–40. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-234-240
7. Schmitz N., Pfistner B., Sextro M. et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359(9323):2065–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08938-9
8. Aparicio J., Segura A., Garcerá S. et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1999;10(5):593–5. DOI: 10.1023/a:1026454831340
9. Josting A., Rudolph C., Reiser M. et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002;13(10):1628–35. DOI: 10.1093/annonc/mdf221
10. Moskowit C.H., Nimer S.D., Zelenetz A.D. et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001;97(3):616–23. DOI: 10.1182/blood.v97.3.616
11. Santoro A., Magagnoli M., Spina M. et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007;92(1):35–41. DOI: 10.3324/haematol.10661
12. Baetz T., Belch A., Couban S. et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 2003;14(12):1762–7. DOI: 10.1093/annonc/mdg496
13. Armand P., Engert A., Younes A. et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol* 2018;36(14):1428–39. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.0793
14. Chen R., Zinzani P.L., Fanale M.A. et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35(19):2125–32. DOI: 10.1200/JCO.2016.72.1316
15. Ansell S.M., Lesokhin A.M., Borrello I. et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372(4):311–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1411087
16. Armand P. Immune checkpoint blockade in hematologic malignancies. *Blood* 2015;125(22):3393–400. DOI: 10.1182/blood-2015-02-567453
17. Саржевский В.О., Демина Е.А., Мочкин Н.Е. и др. Ингибиторы контрольных точек и классическая лимфома Ходжкина: эффективность и безопасность пембролизумаба при рецидивах и рефрактерном течении опухоли (опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России). Клиническая онкогематология 2021;14(1):53–62. [Sarzhetskii V.O., Demina E.A., Mochkin N.E. et al. Checkpoint inhibitors and classical Hodgkin's lymphoma: efficacy and safety of pembrolizumab in relapsed/refractory tumor (experience at the N.I. Pirogov Russian National Medical Center of Surgery). *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2021;14(1):53–62. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-53-62
18. Herrera A.F., Chen R., Palmer J. et al. PET-adapted Nivolumab +/- ICE (NICE) as first salvage therapy in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol* 2019. DOI: 10.1002/hon.102_2630
19. Moskowitz A.J., Shah G., Schöder H. et al. Phase II trial of pembrolizumab plus gemcitabine, vinorelbine, and liposomal doxorubicin as second-line therapy for relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2021;39(28):3109–17. DOI: 10.1200/JCO.21.01056

Вклад авторов

А.А. Мамедова, В.О. Саржевский, В.Я. Мельниченко: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи;
 Н.Е. Мочкин: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи;
 Е.А. Демина: предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи;
 В.С. Богатырев, А.А. Спорник, А.А. Самойлова, А.А. Рукавицын, Е.Г. Смирнова, А.Е. Банникова, Н.Б. Михайлова, Е.С. Борзенкова, Л.В. Стельмах, Ю.Р. Залялов, А.А. Семенова, Г.С. Тумян, М.А. Данилова, О.А. Конова, Н.А. Фалалеева, А.Ю. Терехова, М.А. Вернюк, А.М. Червонцева, Л.С. Хайруллина, А.А. Маслов, И.Б. Лысенко, Ю.А. Алексеева, Е.С. Павлюченко, А.А. Мирсаитов, А.А. Зверькова, И.В. Ишматова, С.А. Волченков, М.С. Моталкина, И.С. Зюзгин: предоставление материалов исследования, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

A.A. Mamedova, V.O. Sarzhevskiy, V.Ya. Melnichenko: concept and design development, data collection and analysis, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;
N.E. Mochkin: data collection and analysis, provision of research materials, data analysis and interpretation, final article approval;
E.A. Demina: provision of research materials, data analysis and interpretation, final article approval;
V.S. Bogatyrev, A.A. Spornik, A.A. Samoylova, A.A. Rukavitsin, E.G. Smirnova, A.E. Bannikova, N.B. Mikhaylova, E.S. Borzenkova, L.V. Stelmakh, Yu.R. Zalyalov, A.A. Semenova, G.S. Tumyan, M.A. Danilova, O.A. Konova, N.A. Falaleeva, A.Yu. Terekhova, M.A. Vernyuk, A.M. Chervontseva, L.S. Khayrullina, A.A. Maslov, I.B. Lysenko, Yu.A. Alekseeva, E.S. Pavlyuchenko, A.A. Mirsaitov, A.A. Zverkova, I.V. Ishmatova, S.A. Volchenkov, M.S. Motalkina, I.S. Zyuzgin: provision of research materials, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.A. Мамедова / A.A. Mamedova: <https://orcid.org/0000-0002-7296-9190>
Н.Е. Мочкин / N.E. Mochkin: <https://orcid.org/0000-0001-5622-0828>
В.О. Саржевский / V.O. Sarzhevskiy: <https://orcid.org/0000-0001-7164-6595>
В.С. Богатырев / V.S. Bogatyrev: <https://orcid.org/0000-0001-6061-9428>
В.Я. Мельниченко / V.Ya. Melnichenko: <https://orcid.org/0000-0002-6728-6264>
А.А. Семенова / A.A. Semenova: <https://orcid.org/0000-0003-4951-3053>
Н.А. Фалалеева / N.A. Falaleeva: <https://orcid.org/0000-0002-0023-4216>
М.А. Вернук / M.A. Vernyuk: <https://orcid.org/0000-0003-1497-2436>
А.М. Червонцева / A.M. Chervontseva: <https://orcid.org/0000-0002-8498-6289>
Л.С. Хайруллина / L.S. Khayrullina: <https://orcid.org/0000-0001-8520-0711>
И.Б. Лысенко / I.B. Lysenko: <https://orcid.org/0000-0003-4457-3815>
Ю.А. Алексеева / Yu.A. Alekseeva: <https://orcid.org/0000-0003-4453-5616>
Е.С. Павлюченко / E.S. Pavlyuchenko: <https://orcid.org/0000-0001-7196-7866>
А.А. Мирсаитов / A.A. Mirsaitov: <https://orcid.org/0000-0001-9204-6441>
С.А. Волченков / S.A. Volchenkov: <https://orcid.org/0000-0002-2463-2024>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Протокол заседания № 9 от 21.05.2020.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the local ethical committee of N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 9 dated 21.05.2020.

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

Статья поступила: 11.02.2022. **Принята к публикации:** 29.04.2022.

Article submitted: 11.02.2022. **Accepted for publication:** 29.04.2022.

Применение помалидомида у пациентов с рефрактерным и рецидивирующим течением множественной миеломы: многоцентровое ретроспективное исследование

В.Г. Потапенко¹, Е.В. Баумерт², А.А. Боброва³, Р.В. Ващенко¹, Н.В. Дорофеева¹, К.Д. Капланов³, Е.В. Карягина², А.Н. Леванов⁴, А.С. Лучинин⁵, С.И. Моисеев⁶, А.В. Новицкий², А.С. Низамутдинова⁷, О.В. Пирогова⁸, С.А. Повзун⁹, М.В. Платонов⁶, В.В. Порунова⁸, Д.А. Пташников¹⁰, В.В. Рябчикова¹, С.Я. Сименив¹¹, И.А. Скороход¹, Е.А. Украинченко⁷, Д.А. Чагинская¹, Т.В. Шелехова⁴, М.Н. Широкова³, А.А. Шутылев¹², Н.В. Медведева¹

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

²СПб ГБУЗ «Городская больница № 15»; Россия, 198205 Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 4;

³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

⁴ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Россия, 410012 Саратов, ул. Большая Казачья, 112;

⁵ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 610027 Киров, ул. Красноармейская, 72;

⁶ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никитина» МЧС России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2;

⁷СПб ГБУЗ «Городская Александровская больница»; Россия, 193312 Санкт-Петербург, пр-кт Солидарности, 4, корп. 3;

⁸НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

⁹ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»; Россия, 192242 Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3;

¹⁰ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России; Россия, 195427 Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8;

¹¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

¹²ГБУЗ Пермского края «Ордена «Знак почета» Пермская краевая клиническая больница»; Россия, 614990 Пермь, ул. Пушкина, 85

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

Введение. Возможности терапии пациентов с множественной миеломой при развитии двойной рефрактерности к бортезомибу и леналидомиду ограничены. Помалидомид – иммуномодулятор, зарегистрированный для лечения пациентов с двойной рефрактерностью множественной миеломы.

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость помалидомида в повседневной клинической практике при лечении пациентов с двойной рефрактерностью множественной миеломы.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ лечения 71 пациента (36 женщин и 35 мужчин) с двойной рефрактерностью множественной миеломы; медиана возраста – 61 (35–79) год. У 53 (79,1 %) пациентов диагностирована III стадия заболевания по классификации Durie–Salmon, у 13 (19,4 %) – II стадия, у 1 (1,5 %) – I стадия, у 4 пациентов стадия заболевания неизвестна. Нефропатия в дебюте отмечена у 10 (15 %) пациентов, функция почек в норме – у 57 (85 %), данных о 4 пациентах нет. Большая часть пациентов ($n = 68$; 95,8 %) получали помалидомид в одной линии терапии, 3 (4,2 %) пациентам препарат назначали в составе двух линий терапии. Всего помалидомид применялся 74 раза. Медиана количества препаратов до назначения помалидомида составила 4 (2–9), в том числе таргетных препаратов – 2 (2–5). У 31 (43,6 %) пациента в 1-й ремиссии проведена высокодозная химиотерапия с поддержкой собственными стволовыми клетками. Помалидомид применяли либо в комбинации с низкими дозами дексаметазона (схема «помалидомид + дексаметазон»; $n = 44$; 59,4 %), либо в составе трехкомпонентных схем терапии ($n = 30$; 40,6 %). В составе комбинированных схем назначали препараты, к которым ранее была констатирована рефрактерность ($n = 22$; 73,3 %), или полученные пациентом впервые ($n = 8$; 26,7 %). У 44 (61,9 %) пациентов

продолжительность заболевания перед назначением помалидомидсодержащих схем составила 3 года и более, медиана – 63,5 (37–184) мес. У 27 (38,1 %) пациентов помалидомид был назначен в течение менее 3 лет от начала заболевания, медиана – 21 (6–36) мес. Первичной конечной точкой исследования была оценка выживаемости без прогрессирования. В качестве вторичных конечных точек проанализированы переносимость помалидомид и частота ответа. Исследована также значимость пола, стадии по Международной системе стадирования и классификации Durie–Salmon, иммунохимического варианта, предлеченности и выбора 3-го препарата в прогнозировании ответа, нежелательных явлений и выживаемости без прогрессирования.

Результаты. Медиана общей выживаемости от начала терапии помалидомидом составила 6 (0,5–42) мес при медиане наблюдения 12 (1–50) мес. Медиана времени от верификации диагноза до назначения помалидомидом – 44,5 (6–184) мес. Медиана числа курсов терапии с помалидомидом составила 3 (1–30) (межквартильный диапазон 2–7 курсов). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 4 (1–30) мес. Нежелательные явления зарегистрированы в 34 (46,5 %) эпизодах помалидомидсодержащей терапии. Наиболее частыми нежелательными явлениями были нейтропения III–IV степеней ($n = 14$; 41,3 %), инфекционные осложнения ($n = 7$; 20,7 %), а также астенический синдром с ограничением повседневной активности ($n = 6$; 20,6 %). Частота нежелательных явлений оказалась выше у пациентов, получавших трехкомпонентные схемы, по сравнению с двухкомпонентными: 43,3 % ($n = 13$) и 27,2 % ($n = 12$) соответственно ($p = 0,008$). Частота ответа на противоопухолевую терапию составила 70 % ($n = 52$). Статистически значимых различий в выживаемости без прогрессирования в зависимости от варианта терапии с помалидомидом (двух- или трехкомпонентная схема) не выявлено.

Заключение. Схема «помалидомид + дексаметазон» менее токсична и одинаково действенна по сравнению с трехкомпонентной терапией, включающей препарат с констатированной ранее рефрактерностью. В повседневной клинической практике помалидомидсодержащие схемы эффективны у большинства пациентов, в том числе тяжело предлеченных.

Ключевые слова: множественная миелома, помалидомид, двойная рефрактерность, триплет, леналидомид, бортезомиб

Для цитирования: Потапенко В.Г., Баумерт Е.В., Боброва А.А. и др. Применение помалидомидом у пациентов с рефрактерным и рецидивирующим течением множественной миеломы: многоцентровое ретроспективное исследование. Онкогематология 2022;17(3):48–61. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-48-61

Pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma: multicenter retrospective study

V.G. Potapenko¹, E.V. Baumert², A.A. Bobrova³, R.V. Vashchenkov¹, N.V. Dorofeeva¹, K.D. Kaplanov³, E.V. Karyagina², A.N. Levanov⁴, A.S. Luchinin⁵, S.I. Moiseev⁶, A.V. Novitskii², A.S. Nizamutdinova⁷, O.V. Pirogova⁸, S.A. Povzun⁹, M.V. Platonov⁶, V.V. Porunova⁸, D.A. Ptashnikov¹⁰, V.V. Ryabchikova¹, S.Ya. Simeniv¹¹, I.A. Skorokhod¹, E.A. Ukrainchenko⁷, D.A. Chaginskaya⁴, T.V. Shelekhova⁴, M.N. Shirokova³, A.A. Shutylev¹², N.V. Medvedeva¹

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

²City Hospital No. 15; 4 Avangardnaya St., Saint-Petersburg 198205, Russia;

³S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁴V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 112 Bol'shaya Kazachya St., Saratov 410012, Russia;

⁵Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological Agency; 72 Krasnoarmeyskaya St., Kirov 610027, Russia;

⁶A.M. Nikiforov Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, Ministry of Emergency Situations of Russia; 4/2 Akademika Lebedeva St., Saint-Petersburg 194044, Russia;

⁷City Alexander Hospital; Build. 3, 4 Prospekt Solidarnosti, Saint-Petersburg 193312, Russia;

⁸Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint-Petersburg 197022, Russia;

⁹I.I. Dzhaneldidze Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Medicine; 3 Budapeshtskaya St., Saint-Petersburg 192242, Russia;

¹⁰R.R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia; 8 Akademika Baykova St., Saint-Petersburg 195427, Russia;

¹¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

¹²Perm Regional Clinical Hospital; 85 Pushkina St., Perm 614990, Russia

Contacts: Vsevolod Gennadievich Potapenko potapenko.vsevolod@mail.ru

Background. The treatment options for patients with multiple myeloma who refractory to previous bortezomib and lenalidomide therapy are limited. Pomalidomide is an immunomodulatory agent that was registered for the treatment of patients with double refractory multiple myeloma.

Aim. To evaluate efficacy, safety and optimal course of the therapy with pomalidomide in routine practice in patients with double refractory multiple myeloma.

Materials and methods. Overall, 71 patients with double refractory multiple myeloma were included in the retrospective analysis. There were 36 males and 35 females. The median age was 61 years (range 35–79). According to Durie–Salmon staging system, there were 53 (79.1 %) patients in stage III, 13 (19.4 %) – stage II, and 1 (1.5 %) – stage I.

The stage was unknown in 4 patients. Kidney impairment at the onset was in 10 (15 %) patients, the normal function was in 57 (85 %) patients and 4 patients had no data. Most patients ($n = 68$, 95.8 %) received pomalidomide in one therapy line, in 3 (4.2 %) patients – drug was given in two lines, totally 74 episodes of use. Median number of drugs prescribed prior to pomalidomide were 4 (2–9) drugs, including target ones – 2 (2–5). In the first remission 31 (43.6 %) patients received high-dose therapy with autologous stem cell transplantation. Pomalidomide was administered in combination with low doses of dexamethasone (PomDex, $n = 44$; 59.4 %) and as a part of triple regimens ($n = 30$; 40.6 %). Previously exposed ($n = 22$; 73.3 %) and new drugs ($n = 8$; 26.7 %) were used in the combination treatment. In 44 (61.9 %) patients pomalidomide was administered more than 3 years after the onset of the disease, median 63.5 (37–184) months. In 27 (38.1 %) patients it was given within less than 3 years after the onset, median 21 (6–36) months. The primary endpoint was progression-free survival. Secondary endpoints – pomalidomide tolerability, response rate and optimal third drug in the triple regimen. The dependence of progression-free survival, frequency of response and adverse events from the pretreatment, the choice of the third drug, gender, age, immunochemical variant, stage according to the International Staging System and to Durie–Salmon classification was studied.

Results. The median time from the diagnosis to the start of pomalidomide therapy was 44.5 (6–184) months. The median of cycles with pomalidomide was 3 (1–30). The response was achieved in 52 (70 %) patients. The median progression-free survival was 4 (1–30) months, overall survival – 6 (0.5–42) months. Adverse effects were noted in 34 (46.5 %) patients. The most frequent adverse events were neutropenia grade III–IV ($n = 14$; 41.3 %), infection ($n = 7$; 20.7 %) and fatigue with limitation of daily activity ($n = 6$; 20.6 %). The rate of adverse events was higher in patients with triplets than doublets regimens of therapy: 43.3 % ($n = 13$) and 27.2 % ($n = 12$) respectively ($p = 0.008$). There were no statistically significant differences in progression-free survival between pomalidomide treatment options (two- or three-component regimen).

Conclusion. Compared to the three-component therapy consisting of drugs to which refractoriness was previously diagnosed the PomDex scheme is less toxic and equally effective. Therapy with pomalidomide is effective in the majority of patients with double refractory multiple myeloma even in heavily pretreated. The toxicity is acceptable.

Keywords: multiple myeloma, pomalidomide, double refractory, triplet, lenalidomide, bortezomib

For citation: Potapenko V.G., Baumert E.V., Bobrova A.A. et al. Pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma: multicenter retrospective study. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(3):48–61. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-48-61

Введение

Множественная миелома (ММ) — одно из самых частых злокачественных заболеваний системы крови. Частота ММ достигает более 1,5 % в структуре всех злокачественных заболеваний и составляет до 10 % всех опухолей кроветворной и лимфоидной тканей [1]. В России в 2017 г. заболеваемость ММ составила 1,8–2,7 случая на 100 тыс. населения, летальность — 2587 случаев [2, 3]. Заболевают ММ преимущественно лица старшей возрастной группы, медиана возраста — 69 лет [1].

Впервые ММ была описана Самуэлем Солли в 1844 г., однако первое лекарство с доказанной эффективностью — сарколизин (мелфалан) — появилось лишь в 1958 г. [4, 5]. С 70-х годов прошлого века началось развитие технологии высокодозной химиотерапии с поддержкой собственными стволовыми клетками, а появление в 90-х годах новых препаратов — ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов — значительно улучшило результаты лечения [4, 6].

В настоящее время применение бортезомиба и леналидомида одобрено большинством экспертных сообществ в качестве начальной терапии ММ [7, 8]. Однако со временем развивается устойчивость, так называемая двойная рефрактерность ММ (ДРММ), что ухудшает прогноз. Медианы общей выживаемости (ОВ) и бессобытийной выживаемости при ДРММ составляют 9 и 5 мес соответствен-

но [9]. Число пациентов с двойной рефрактерностью в повседневной практике гематологического отделения при медиане наблюдения 43,5 мес может составлять 17 % [10].

С появлением новых препаратов прогноз при ДРММ улучшился. В практику входят новые лекарственные средства, при этом по результатам исследований трехкомпонентные схемы лечения эффективнее двухкомпонентных. Результаты оценки эффективности различных лекарственных комбинаций при лечении пациентов с ДРММ приведены в табл. 1.

К препаратам, способным преодолеть двойную рефрактерность, относится помалидомид — производное талидомида. Антипролиферативный эффект у леналидомида и помалидомида одинаков, при этом перекрестной рефрактерности у них нет [11]. По силе воздействия на микроокружение, иммуномодулирующей и противовоспалительной активности помалидомид превосходит талидомид и леналидомид [11, 12]. В исследовании I фазы частота общего ответа на терапию комбинацией помалидомида и низких доз дексаметазона при ДРММ составила 29 %, медиана ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) — 18,3 и 4,6 мес соответственно [13].

Цель исследования — анализ эффективности и переносимости помалидомида у больных с ДРММ в условиях повседневной клинической практики.

Таблица 1. Эффективность различных лекарственных комбинаций у пациентов с ДРММ

Table 1. Efficacy of various drug combinations in patients with DRMM

Автор, год Author, year	Курс Course	Общее число пациентов Total number of patients	Число пациентов с ДРММ Number of patients with DRMM	Ответ на уровне стабилизации и выше, % Response at the level of stabilization and above, %	Медиана выживаемости без прогресси- рования, мес Median progression- free survival, months	Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months
О. Десаух и соавт., 2019 [14] O. Decaux et al., 2019 [14]	Помалидомид + НДД Pomalidomide + LDD	2099	2036	Не указано No data	6,2*	24,6*
J.S. Miguel и соавт., 2013 [15] J.S. Miguel et al., 2013 [15]	Помалидомид + НДД Pomalidomide + LDD	225		82	3,7	11,1
А.В. Петров и соавт., 2017 [16] A.V. Petrov et al., 2017 [16]	Помалидомид + НДД Pomalidomide + LDD	10		100	7,8	Не достигну- та Not achieved
М. Dimopoulos и соавт., 2021 [17] M. Dimopoulos et al., 2021 [17]	Изатуксимаб + НДД Isatuximab + LDD	66	42	54,5*	10,2	17,3
Z. Gross и соавт., 2018 [18] Z. Gross et al., 2018 [18]	Элотузумаб + НДД Elotuzumab + LDD	21	11	81,8	1,8*	Не указано No data
S. Ailawadhi и соавт., 2020 [19] S. Ailawadhi et al., 2020 [19]	Карфилзомиб + НДД Carfilzomib + LDD	121	Не указано No data	83*	5–8**	22–26*
S. Lonial и соавт., 2016 [20] S. Lonial et al., 2016 [20]	Даратумумаб Daratumumab	106	101	77,6*	3,7*	17,5*
М. Attal и соавт., 2019 [21] M. Attal et al., 2019 [21]	Помалидомид + НДД Pomalidomide + LDD	153		93	6,5	Не достигну- та Not achieved
	Изатуксимаб + помалидомид + НДД Isatuximab + Pomalidomide + LDD	154		78	11,5	Не достигну- та Not achieved
М. Dimopoulos и соавт., 2016 [22] M. Dimopoulos et al., 2016 [22]	Помалидомид + НДД Pomalidomide + LDD	682	547	82,3	4,2	11,9
М. Dimopoulos и соавт., 2018 [23] M. Dimopoulos et al., 2018 [23]	Элотузумаб + помалидомид + НДД Elotuzumab + Pomalidomide + LDD	60	59	81*	10,3*	Не достигну- та Not achieved
А. Ларосса и соавт., 2013 [24] A. Larocca et al., 2013 [24]	Циклофосфан + помалидомид + НДД Cyclophosphamide + pomalidomide + LDD	69	Не указа- но No data	58*	8,6*	Не достигну- та Not achieved
Н.С. Lee и соавт., 2020 [25] H.S. Lee et al., 2020 [25]	Циклофосфамид + помалидомид + НДД Cyclophosphamide + pomalidomide + LDD	55	39	72,7*	6,9*	18,5*

*Указано для всей группы. **Исследованы 2 дозы карфилзомиба, разница в группах статистически не значима.

Примечание. ДРММ – двойная рефрактерность множественной миеломы; НДД – низкие дозы дексаметазона.

*Indicated for total group. **Two doses of carfilzomib were studied; the difference between the groups was not statistically significant.

Note. DRMM – double refractory multiple myeloma; LDD – low doses of dexamethasone.

Материалы и методы

Условия проведения исследования. Представленное исследование ретроспективное и неинтервенционное. В анализ включены данные 71 пациента. Большая часть больных ($n = 51$; 72 %) получали лечение под наблюдением участников исследования в Кировском научно-исследовательском институте гематологии и переливания крови ФМБА, Саратовском государственном медицинском университете им. В.И. Разумовского, Ордена «Знак почета» Пермской краевой клинической больницы, Волгоградском областном клиническом онкологическом диспансере, Городской клинической больницы им. С.П. Боткина ДЗМ, а также в учреждениях здравоохранения Санкт-Петербурга: Городской клинической больницы № 31, Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова, Городской Александровской больнице, Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, Городской больницы № 15. Информация о части пациентов была получена из медицинской документации, присланной для заочной консультации ($n = 10$; 14 %), а также при анализе региональных регистров ($n = 10$; 14 %). Терапию проводили в период с июля 2017 г. по январь 2021 г.

Большая часть пациентов ($n = 68$; 95,8 %) получали помалидомид в составе одной линии терапии, 3 (4,2 %) пациентам препарат назначали в составе двух линий терапии. Всего проанализировано 74 эпизода применения помалидомида.

Критерии включения. В исследование включены данные пациентов с диагнозом ММ, установленным на основании критериев Международной рабочей группы по изучению множественной миеломы (IMWG) [26]. У всех пациентов на момент включения в исследование констатирована неэффективность минимум 2 препаратов: леналидомида и бортезомида.

Режим дозирования помалидомида, действия при развитии нежелательных явлений (НЯ), сопроводительная терапия. Помалидомид назначали в дозе 4 мг/сут ежедневно в течение 21 дня 28-дневного цикла. Все пациенты получали дексаметазон по 20–40 мг еженедельно. Дозу подбирали в зависимости от переносимости и коморбидности. Третий препарат из числа используемых ранее или применяемых впервые был добавлен 30 (42,2 %) пациентам. В составе трехкомпонентных схем назначали бортезомиб (1,3 мг/м² в дни цикла 1, 4, 8 и 11), карфилзомиб (20 мг/м² в дни цикла 1 и 2; 27 мг/м² в дни цикла 8, 9, 15 и 16), даратумумаб (16 мл/кг в дни цикла 1, 8 и 15), иксазомиб (4 мг в дни цикла 1, 8 и 15), кларитромицин (500 мг 2 раза с 1-го дня цикла по день 21), элутузумаб (10 мг/кг в дни цикла 1, 8 и 15)¹. Дозы корректировали в зависимости от токсичности в соответствии с инструкцией к препаратам. При не-

обходимости снижения дозы в связи с недоступностью лекарственной формы с меньшим содержанием помалидомида дозу снижали за счет кратности приема препарата.

Все пациенты получали первичную антитромботическую профилактику ацетилсалициловой кислотой, низкомолекулярным гепарином или пероральными ингибиторами фактора Ха в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями [24].

Конечные точки исследования. Первичной конечной точкой исследования была оценка ВБП. В качестве вторичных конечных точек проанализированы переносимость помалидомида и частота ответа. Исследованы также зависимости выживаемости от предлеченности, выбора 3-го препарата, пола, иммунохимического варианта, стадии по Международной системе стадирования (ISS) и классификации Durie–Salmon, длительности терапии от начала заболевания до назначения помалидомида (исследуемые периоды 24 и 36 мес).

Для оценки ОВ рассчитывали период от назначения помалидомида до последнего контакта с пациентом или смерти по любой причине, а ВБП — от даты назначения до прогрессирования или смерти по любой причине.

Ответ на терапию оценивали с помощью критериев IMWG, принятых в 2014 г. [9, 27]. В связи с тем, что часть пациентов были недообследованы, авторами введен термин «клиническое улучшение». Клиническое улучшение диагностировали, если уменьшалась слабость, разрешались симптомы опухолевой интоксикации и не было объективных или лабораторных признаков прогрессирования: усиления боли, увеличения или появления новых плазмочитом, нарастания анемии, нефропатии, гиперкальциемии и гиперпротеинемии.

Статистическая обработка. При статистическом анализе для оценки нормальности распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро–Уилка. Статистическую значимость различных значений для бинарных показателей определяли с помощью критерия Фишера. Сравнения 2 групп по количественным переменным проводили с использованием критерия Манна–Уитни. Сравнение выживаемости выполняли с применением логарифмического рангового критерия. Различия считали достоверными при статистической значимости менее 5 % ($p < 0,05$). Для описания количественных показателей рассчитаны медианы, минимальные и максимальные значения, межквартильный диапазон. Для представления выживаемости использовали метод Каплана–Майера. Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Statistica 10.

Этическая экспертиза. Проведение ретроспективного анализа одобрено этическим комитетом АНО

¹Комбинации препаратов, не зарегистрированные в России, назначали по решению врачебной комиссии.

«Научно-исследовательский институт общественного здоровья». Выписка из протокола № 3, заседания № 25-01/2021 от 25 января 2021 г.

Характеристика больных. В исследование были включены данные 71 пациента: 36 женщин и 35 мужчин.

Формирование выборки исследования приведено рис. 1.

Медиана возраста составила 61 (35–79) год. Общая характеристика группы приведена в табл. 2.

Медиана периода от верификации диагноза до начала лечения помалидомидом составила 44,5 (6–184) мес. У 44 (61,9 %) пациентов продолжительность заболевания при назначении схем, содержащих помалидомид, составила 3 года и более, медиана – 63,5 (37–184) мес. У 27 (38,1 %) пациентов помалидомид назначали в течение менее 3 лет от начала заболевания, медиана – 21 (6–36) мес.

Все пациенты в составе предшествующей терапии получали лечение бортезомибом и леналидомидом. Препараты предшествующей терапии, на фоне которых было прогрессирование, приведены в табл. 3.

Медиана количества препаратов составила 4 (2–9), медиана таргетных препаратов – 2 (2–5).

Результаты

Медиана ВБП составила 4 (1–30) мес (рис. 2). Медиана ОВ от начала терапии помалидомидом – 6 (0,5–42) мес при медиане наблюдения 12 (1–50) мес (рис. 3).

За период наблюдения умерли 36 пациентов. Большая часть погибли от прогрессирования заболевания ($n = 21$; 58,3 %), тяжелые инфекционные осложнения (бактериальный сепсис – у 1, инфекция SARS-CoV – у 2) были причиной смерти у 3 (8,3 %) больных, декомпенсация хронической обструктивной болезни легких – у 1 (2,7 %). Об 11 (30,6 %) пациентах данных нет.

Ответ на лечение при назначении терапии, включающей помалидомид, зарегистрирован в 72 эпизодах. Положительный эффект достигнут в 51 (69,4 %) наблюдении. Частота общего ответа составила 23 % ($n = 17$), из них у 1 больного отмечен очень хороший частичный ответ, у 1 – полный ответ; стабилизация заболевания зарегистрирована у 29 % ($n = 21$) пациентов, минимальный ответ – у 1 % ($n = 1$), клиническое улучшение – у 15 % ($n = 11$). У 22 (30 %) пациентов ответа на терапию не получено. Нет данных об 1 (1 %) пациенте (рис. 4).

Помалидомид назначали в комбинации с низкими дозами дексаметазона (схема «помалидомид + дексаметазон» (ПомДекс); $n = 44$; 59,4 %), а также в составе трехкомпонентных схем ($n = 30$; 40,6 %). Препараты, применявшиеся в комбинированной терапии, приведены в табл. 4.

Частота ответа после трехкомпонентных схем составила 72,4 % ($n = 21$), после ПомДекс – 67,4 % ($n = 29$). Медиана ВБП – 3 (1–10) и 5 (1–30) мес соответственно

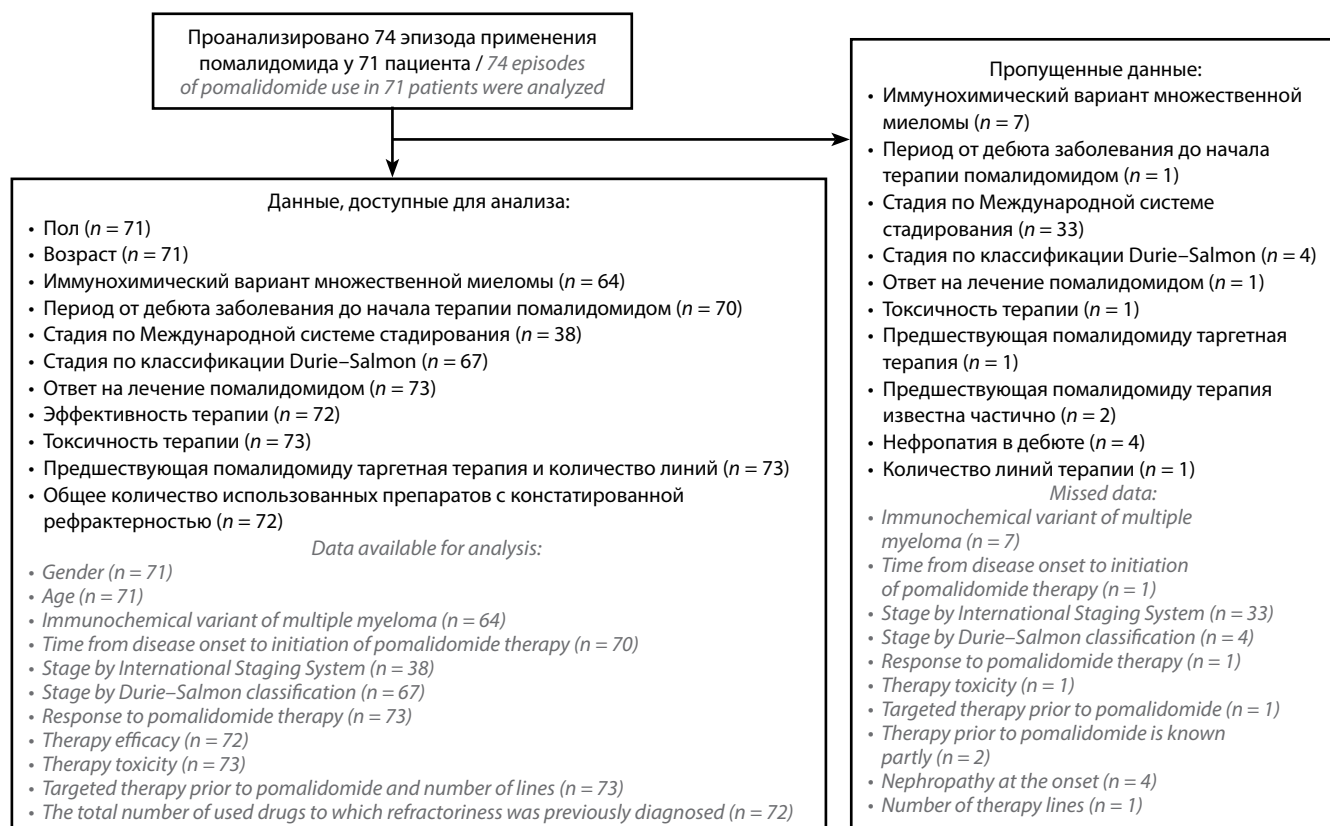


Рис. 1. Формирование выборки исследования

Fig. 1. Formation of data sampling for analysis

Таблица 2. Общая характеристика группы

Table 2. General characteristics of the group

Характеристика Characteristic	n	%
Иммунохимический вариант множественной миеломы: Immunochemical variant of multiple myeloma:		
IgA	12	18,7
IgG	41	64,1
IgD	1	1,6
несекретирующая non-secreting	1	1,6
легких цепей light chains	9	14
всего total	64	100
нет данных no data	7	
Стадия по классификации Durie–Salmon: Stage by Durie–Salmon classification:		
I	1	1,5
II	13	19,4
III	53	79,1
всего total	67	100
нет данных no data	4	
Нефропатия в дебюте: Nephropathy at the onset:		
да yes	10	15
нет no	57	85
нет данных no data	4	
Стадия по Международной системе стадирования: Stage by International Staging System:		
I	10	25,0
II	9	22,5
III	21	52,5
всего total	40	100
нет данных no data	31	

Таблица 3. Предшествующая терапия

Table 3. Previous therapy

Характеристика Characteristic	n	%
Препараты Drugs		
Ингибиторы протеасом: Proteasome inhibitors:		
бортезомиб bortezomib	74	100
карфилзомиб carfilzomib	10	14,0
иксазомиб ixazomib	4	5,4

Иммуномодуляторы: Immunomodulators:		
леналидомид lenalidomide	74	100
талидомид thalidomide	5	7
Моноклональные антитела: Monoclonal antibodies:		
даратумумаб daratumumab	6	8,1
изатуксимаб isatuximab	2	2,7
элотузумаб elotuzumab	1	1,3
ниволумаб nivolumab	1	1,3
Алкилирующие агенты: Alkylating agents:		
циклофосфан cyclophosphamide	63	85,1
мелфалан melphalan	25	33,7
бендамустин bendamustine	7	9,5
Другие: Other:		
этопозид etoposide	8	10,8
доксорубин doxorubicin	3	4,0
цитарабин cytarabine	3	4,0
ломустин lomustine	2	2,6
соединения платины platinum preparations	2	2,6
прокарбазин procarbazine	1	1,3
курс неизвестен course unknown	10	14,0
Объем предшествующей терапии Volume of prior therapy		
Количество линий терапии: Number of therapy lines:		
2	25	34,2
3	20	27,4
4	5	6,9
5	11	15,0
более 6 more than 6	12	16,5
Общее количество препаратов в составе химиотерапии: Total number of drugs in chemotherapy:		
≥4	34	49,3
<4	35	50,7
нет данных no data	5	
Количество примененных таргетных препаратов: Number of targeted drugs used:		
2	73	100
3	19	26,0
3 и более 3 or more	28	38,3
4 и более 4 or more	9	12,3
нет данных no data	1	
Аутологичная трансплантация стволовых клеток крови Autologous blood stem cell transplant	31	43,6

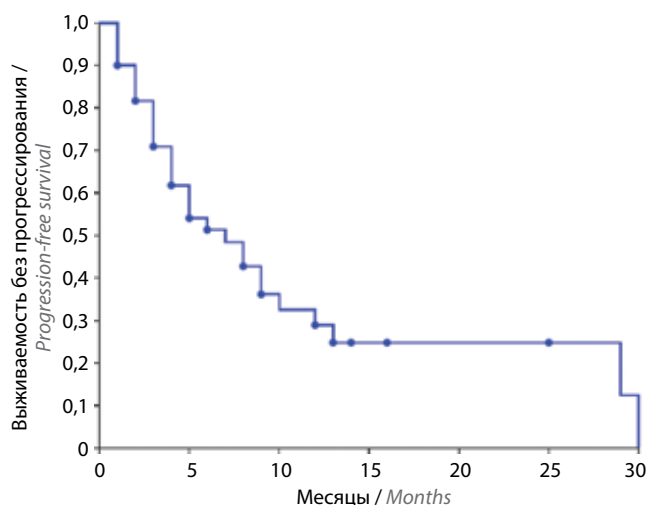


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования
Fig. 2. Progression-free survival

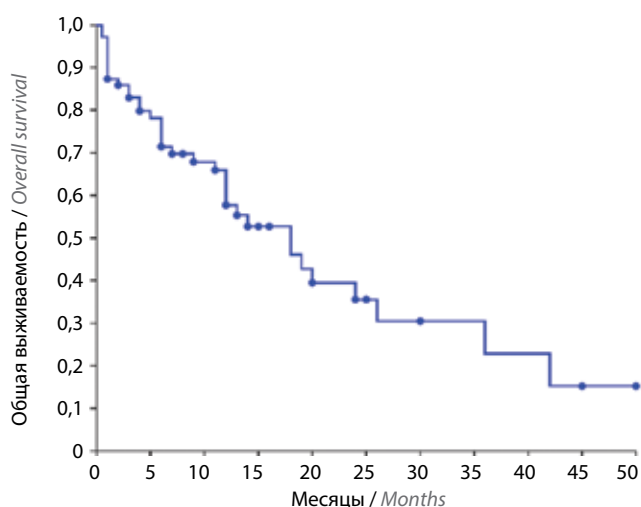


Рис. 3. Общая выживаемость
Fig. 3. Overall survival

(рис. 5). Различия статистически недостоверны ($p = 0,79$ и $0,77$ соответственно).

Медиана количества курсов терапии с помалидомом составила 3 (1–30) (межквартильный диапазон 2–7 курсов). НЯ зарегистрированы в 34 (46,5 %) эпизодах применения препарата (табл. 5).

У 3 (8,3 %) больных инфекционные осложнения (бактериальный сепсис ($n = 1$) и инфекция SARS-CoV ($n = 2$)) привели к гибели. У 2 (2,8 %) пациентов терапия была прекращена из-за возникновения НЯ: делирия ($n = 1$) и анасарки ($n = 1$). Остальные больные продолжили лечение до прогрессирования.

Частота НЯ оказалась выше у пациентов, получавших трехкомпонентные схемы, по сравнению с двухкомпонентными: 43,3 % ($n = 13$) и 27,2 % ($n = 12$) соответственно ($p = 0,008$).

Частота ответа на терапию у пациентов, получивших 4 и более цитостатических препарата, была ниже, чем у пациентов, получавших меньшее число препа-

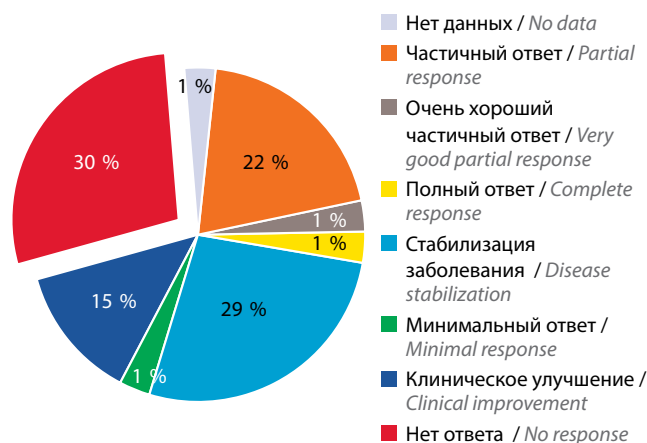


Рис. 4. Эффективность помалидомидсодержащих курсов химиотерапии у пациентов с двойной рефрактерностью множественной миеломы
Fig. 4. Efficacy of pomalidomide-containing chemotherapy courses in patients with double refractory multiple myeloma

Таблица 4. Комбинированные схемы терапии с помалидомидом
Table 4. Combination regimens with pomalidomide

Препарат Drug	n	%
Препараты с зафиксированной рефрактерностью Drugs to which refractoriness was previously diagnosed		
Циклофосфан Cyclophosphamide	9	30,0
Бортезомиб Bortezomib	6	20,0
Даратумумаб Daratumumab	5	16,7
Элотузумаб Elotuzumab	1	3,3
Карфилзомиб Carfilzomib	1	3,3
Всего Total	22	73,3
Препараты, полученные пациентами впервые Drugs received for the first time		
Даратумумаб Daratumumab	4	13,3
Карфилзомиб Carfilzomib	2	6,7
Кларитромицин Clarithromycin	1	3,3
Иксазомиб Ixazomib	1	3,3
Всего Total	8	26,7

ратов: 54,2 % ($n = 19$) и 82,8 % ($n = 29$) соответственно ($p = 0,019$).

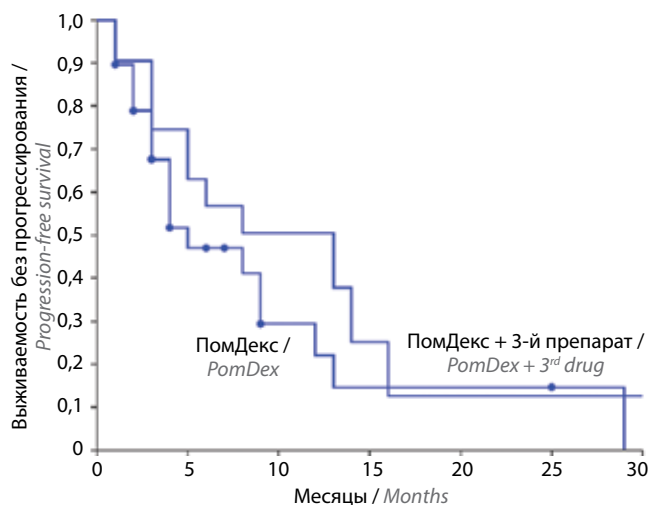


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования после двух- и трехкомпонентных схем химиотерапии. ПомДекс — схема «помалидомид + дексаметазон»

Fig. 5. Progression-free survival after two- and three-component chemotherapy regimens. PomDex — pomalidomide + dexamethasone

Таблица 5. Нежелательные явления, зарегистрированные при проведении помалидомидсодержащих курсов химиотерапии

Table 5. Adverse events during pomalidomide-containing chemotherapy courses

Нежелательное явление Adverse event	n	%
Гематологические Hematological		
Нейтропения Neutropenia	14	41,3
Сочетание тромбоцитопении и нейтропении Combination of thrombocytopenia and neutropenia	1	2,9
Панцитопения Pancytopenia	1	2,9
Негематологические Non-hematological		
Инфекционные осложнения Infectious complications	7	20,7
Слабость Weakness	6	17,7
Делирий Delirium	1	2,9
Полинейропатия Polyneuropathy	1	2,9
Отек мягких тканей и лихорадка Soft tissue edema and fever	1	2,9
Сыпь Rash		
Уртикарная сыпь Urticarial rash	1	5,8
Васкулитическая сыпь Vasculitic rash	1	
Всего Total	34	100

Статистически значимых различий в достижении ответа на терапию и в показателях ВБП в зависимости от пола, стадии по классификации Durie—Salmon и ISS, линий химиотерапии, количества таргетных препаратов в предшествующем лечении не выявлено.

В качестве иллюстрации эффективности комбинации помалидомида с низкими дозами дексаметазона приводим клиническое наблюдение пациента с ДРММ.

Клиническое наблюдение

У пациента Н. ММ дебютировала в возрасте 54 лет с распространенного остеодеструктивного синдрома, боли в костях и плазмоцитомы левого VI ребра.

После верификации диагноза больному было проведено 2 курса по программе «винкристин + доксорубицин + дексаметазон», 3 курса «бортезомиб + доксорубицин + дексаметазон», 2 курса «бортезомиб + леналидомид + дексаметазон», по 1 курсу «бортезомиб + мелфалан + циклофосфан + преднизолон» и «бортезомиб + дексаметазон». Несмотря на проводимое лечение, отмечалось неуклонное прогрессирование заболевания, в том числе с появлением плазмоцитом позвоночника столба, а также пальпируемых плазмоцитом лобной кости.

К 6-му месяцу после верификации диагноза из-за миелокомпрессии в шейном отделе развился тетрапарез. Нейрохирургическое вмешательство не было проведено по причине тяжелого состояния из-за активного прогрессирования, интоксикационной энцефалопатии, сонливости, эпизодов дезориентации, роста плазмоцитом.

Пациенту начата терапия по схеме ПомДекс. В связи с сахарным диабетом общая доза дексаметазона была снижена до 80 мг на курс. Первый цикл осложнился развитием нозокомиальной пневмонии. В дальнейшем переносимость была удовлетворительной.

В течение 1-го месяца приема отмечены регресс плазмоцитом лобных костей и появление чувствительности в правой верхней конечности. Через 2 мес терапии пациент мог самостоятельно сидеть и держать ложку. В дальнейшем состояние не менялось.

Результаты магнитно-резонансной томографии шейного отдела позвоночника до лечения и через 2 мес после начала терапии помалидомидом приведены на рис. 6, 7.

В связи с нерегулярным обеспечением пациент препарат принимал с перерывами. Всего в течение 15 мес проведено 11 курсов по программе ПомДекс, после чего возобновилось прогрессирование и наступил летальный исход.

Обсуждение

Развитие неизбежной устойчивости к проводимому лечению относится к нерешенным проблемам терапии пациентов с ММ. В представленной работе показано значение помалидомида в лечении больных с рефрактерными формами ММ.

Частота ответа, ОВ и ВБП после помалидомидсодержащих схем в представленной работе уступают данным других авторов [17, 28]. Вероятнее всего, это



Рис. 6. Магнитно-резонансная томография шейного отдела позвоночника пациента Н., 54 лет, с множественной миеломой с очагами мягкотканного роста перед началом терапии помалидомидом. Видна плазмоцитома, сдавливающая спинной мозг

Fig. 6. Cervical spine magnetic resonance imaging of patient N., 54 years old, with multiple myeloma with soft tissue foci before pomalidomide therapy. Visible plasmacytoma compressing the spinal cord

связано с тем, что в приведенных работах предлеченность пациентов была значительно меньше. Например, моноклональные антитела отсутствовали в терапии перед назначением помалидомидом. Также необходимо учесть, что из-за низкой доступности препарата часть пациентов получали его с задержкой.

По данным проведенного анализа и результатам других исследований, предлеченность относится к факторам отрицательного прогноза [15, 16, 29]. Так, в работе А.В. Петрова и соавт. показано снижение частоты противоопухолевого ответа в группе больных после 4 и более линий химиотерапии [16]. Наиболее вероятная причина рефрактерности — эволюция с появлением устойчивых опухолевых клонов.

Профиль НЯ в целом соответствовал результатам других исследований. Наиболее частыми НЯ помалидомидом в представленном анализе, а также в исследованиях других групп были нейтропения и слабость. Так, в одном из крупнейших исследований MIROIR, в котором рассмотрены результаты лечения 2099 пациентов, частота НЯ составила 55,5 %, из них 24,9 % — нейтропения, 8,5 % — тромбоцитопения, 7,5 % — астения. Тяжесть НЯ была причиной смены терапии у 15,2 % пациентов [14]. Частота НЯ в представленной работе ниже, чем в исследованиях других групп, однако это связано, наиболее вероятно, с ретроспективным характером исследования и отсутствием очного контакта с частью пациентов. Тем не менее невысокая частота НЯ позволяет говорить о в целом удовлетворительной переносимости помалидомидом.

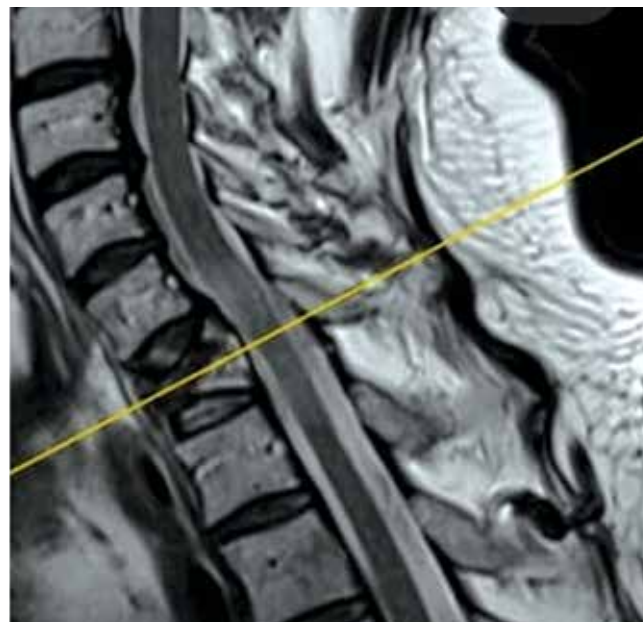


Рис. 7. Магнитно-резонансная томография шейного отдела позвоночника того же пациента через 2 мес после начала терапии помалидомидом. Плазмоцитома регрессировала

Fig. 7. Cervical spine magnetic resonance imaging of the same patient 2 months after the start of pomalidomide therapy. Plasmacytoma regressed

В представленной работе при развитии НЯ проводилось уменьшение дозы помалидомидом за счет кратности приема. В связи с тем, что до недавнего времени в России была доступна только доза 4 мг, эта мера была вынужденной. С учетом фармакокинетики препарата предпочтительнее не уменьшение кратности, а снижение ежедневной дозы препарата, что указано в протоколах лечения [7, 8, 30]. С ноября 2020 г. в России зарегистрирована лекарственная форма с содержанием помалидомидом 2 мг.

К настоящему времени работ, в которых в одном исследовании проведено сравнение эффективности помалидомидом в суточных дозах 4 и 2 мг, мало. По данным работ, проведенных в разных группах больных, можно судить о сравнимых результатах. Так, в исследовании II фазы М.С. Ласу и соавт. в группе из 60 пациентов была проанализирована переносимость схемы ПомДекс с суточной дозой помалидомидом 2 мг. При применении дозы 2 мг ответ на уровне стабилизации и выше достигнут у 79 % пациентов, а частота нейтропении III–IV степеней составила 19 % [31]. Однако в проспективном исследовании той же группы, в котором проведено сравнение эффективности терапии по схеме ПомДекс с использованием доз 4 мг ($n = 35$) и 2 мг ($n = 35$) у больных с ДРММ, получены одинаковые результаты как по эффективности, так и по токсичности: частота общего ответа составила 43 и 49 % соответственно [32]. Возможно, дальнейшие исследования приведут к снижению стандартной дозы помалидомидом.

Появление плазмоцитом относится к факторам отрицательного прогноза [33, 34]. Так, в работе

R. Jiménez-Segura и соавт. рассмотрена эффективность схемы ПомДекс у 21 пациента с плазмочитами и ДР-ММ. Медиана ВБП составила 1,7 мес [35]. Длительный эффект лечения у представленного пациента, вероятно, был обусловлен коротким временем от дебюта заболевания и небольшим количеством опухолевых субклонов. Возможно, присутствовали и не идентифицированные пока биологические особенности, которые привели к длительному противоопухолевому эффекту помалидомида.

В представленном исследовании помалидомид применяли в сочетании с низкими дозами дексаметазона и 3-м препаратом, однако эффективность трех- и двухкомпонентных схем оказалась одинаковой. В то же время результаты многих других исследований показывают, что эффективность лечения при включении 3-го препарата выше. Так, в исследовании ICARIA-ММ добавление изатуксимаба приводило к двукратному увеличению медианы ВБП: с 6,5 до 11,5 мес [21]. Однако частота тяжелых НЯ в группе с изатуксимабом была выше, чем у пациентов, получавших ПомДекс: 62 и 54 % соответственно [25]. В исследовании M. Dittoroulos и соавт., посвященном использованию комбинации помалидомида с элутузумабом, тоже показано значимое увеличение медианы ВБП с 4,7 до 10,3 мес при одинаковой частоте НЯ [23]. В обеих работах указано, что в лечении всех пациентов препараты моноклональных антител были использованы впервые. Циклофосфан в качестве 3-го препарата тоже может быть эффективным. Так, в исследовании A. Lagossa и соавт. у пациентов без предшествующей терапии циклофосфаном комбинация помалидомида, циклофосфана и низких доз дексаметазона позволила достичь медианы ВБП 10,4 мес [24]. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях [28, 36].

В представленном исследовании к большинству препаратов, применяемых в составе трехкомпонентных схем, уже была ранее констатирована рефрактерность. Последнее, наиболее вероятно, оказалось причиной низкой эффективности комбинированных режимов. Аналогичные результаты получены и в других наблюдениях. Так, в исследовании OPTIMISM изучена эффективность комбинации помалидомида, бортезомиба и низких доз дексаметазона у 64 пациентов, рефрактерных к леналидомиду, из них только 9,4 % были рефрактерны к бортезомибу. Медиана ВБП составила 17,8 мес [37]. В исследовании H.S. Lee и соавт. число пациентов с ДРММ, устойчивой к бортезомибу, было больше (70,9 %), что привело к уменьшению выживаемости: медиана ВБП составила 6,9 мес ($n = 55$) [25]. В работе A.K. Nooka и соавт. сравнивались

группы пациентов, которым была впервые проведена терапия помалидомидом, дексаметазоном и даратумумабом ($n = 12$), и пациентов, у которых уже была констатирована неэффективность помалидомида или даратумумаба ($n = 22$). Частота общего ответа составила 91,7 и 40,9 % соответственно. При медиане наблюдения 41 мес медиана ВБП в 1-й группе не достигнута, во 2-й составила 3,2 мес [29]. В обеих работах показано, что ВБП пациентов, получивших трехкомпонентную терапию с включением препарата с уже известным исчерпанным эффектом, оказалась аналогичной выживаемости больных с ДРММ после стандартного режима ПомДекс — 3,7–6,2 мес [14, 15]. Преимущество трехкомпонентных схем определяется использованием новых препаратов, которые не применялись ранее.

Несмотря на то что выживаемость при применении трехкомпонентных схем статистически значимо выше, у таких схем есть недостатки: необходимость в стационарном лечении, частом лабораторном контроле, токсичность, в том числе усугубление иммунодефицита. Перечисленные минусы ухудшают качество жизни пациентов, заставляют их чаще обращаться в медицинские учреждения. Последнее стало особенно актуально в период пандемии инфекции SARS-CoV, когда крупными медицинскими сообществами рекомендовано максимально амбулаторное и щадящее ведение больных [38–40]. Эффективность большинства новых препаратов, в том числе помалидомида, у пациентов с ДРММ схожа: медианы ВБП составляют от 1,8 до 10,2 мес (см. табл. 1). Возможно, пациенты с вялотекущим течением ММ нуждаются не в агрессивном лечении трехкомпонентными схемами, а в последовательной смене препаратов, что снизит общий период пребывания в стационаре, улучшит качество жизни больных и снизит риск инфекционных осложнений. Такой подход требует проведения исследований.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что в повседневной клинической практике помалидомидсодержащие схемы эффективны у большинства пациентов, в том числе тяжело предлеченных. Удобство использования и удовлетворительная переносимость позволяют применять препарат амбулаторно, что способствует повышению качества жизни. Схема ПомДекс менее токсична и одинаково действенна по сравнению с трехкомпонентной терапией, состоящей из препаратов, к которым ранее была диагностирована рефрактерность. Использование помалидомида с ранее не применявшимися препаратами может улучшить прогноз пациентов с ДРММ.

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

- SEER stat fact sheets: myeloma. National Institutes of Health, National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html> (accessed January 16, 2016).
- Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
- Лучинин А.С., Семочкин С.В., Минаева Н.В. и др. Эпидемиология множественной миеломы по данным анализа популяционного регистра Кировской области. Онкогематология 2017;12(3):50–6. [Luchinin A.S., Semochkin S.V., Minaeva N.V. et al. Epidemiology of multiple myeloma according to the Kirov region population registers. Onkogematologiya = Oncohematology 2017;12(3):50–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-50-56
- Kyle R.A., Steensma D.P. History of multiple myeloma. Recent Results Cancer Res 2011;183:3–23. DOI: 10.1007/978-3-540-85772-3_1
- Blokhin N., Larionov L., Perevodchikova N. et al. Clinical experiences with sarcolysin in neoplastic diseases. Ann N Y Acad Sci 1958;68(3):1128–32.
- Стволовые клетки – от трансплантации костного мозга к клеточной терапии. Актовая речь Б.В. Афанасьева к 115-летию ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (20.12.2012). [Stem cells – from bone marrow transplantation to cell therapy. B.V. Afanasiev Commencement Address dedicated to the 115th anniversary of the I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University (20.12.2012). (In Russ.)].
- Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P. et al. ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28(Suppl 4):iv52–61. DOI: 10.1093/annonc/mdx096
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний. Под руководством И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2018. 324 с. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Under the guidance of I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. Moscow: Buki Vedi, 2018. 324 p. (In Russ.)].
- Kumar S.K., Lee J.H., Lahuerta J.J. et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. Leukemia 2012;26(1):149–57. DOI: 10.1038/leu.2011
- Потапенко В.Г., Котова Н.А., ЗабUTOва Ю.В. и др. Частота развития резистентности к бортезомибу и леналидомиду у больных с множественной миеломой. Опыт одного центра. Тезисы XIV симпозиума памяти Р.М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная клеточная терапия». Клеточная терапия и трансплантация 2021;10(3):35–6. [Potapenko V.G., Kotova N.A., Zabutova Yu.V. et al. The incidence of bortezomib and lenalidomide resistance in patients with multiple myeloma. Single center experience. Abstracts of the XIV Symposium in memory of R.M. Gorbacheva “Transplantation of hematopoietic stem cells. Gene and Cell Therapy”. Kletochnaya terapiya i transplantatsiya = Cellular Therapy and Transplantation 2021;10(3):35–6. (In Russ.)].
- Ocio E.M., Fernández-Lázaro D., San-Segundo L. et al. *In vivo* murine model of acquired resistance in myeloma reveals differential mechanisms for lenalidomide and pomalidomide in combination with dexamethasone. Leukemia 2015;29(3):705–14. DOI: 10.1038/leu.2014.238
- Quach H., Ritchie D., Stewart A.K. et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. Leukemia 2010;24(1):22–32. DOI: 10.1038/leu.2009.236
- Richardson P.G., Siegel D., Baz R. et al. Phase 1 study of pomalidomide MTD, safety, and efficacy in patients with relapsed multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib. Blood 2013;121(11):1961–7. DOI: 10.1182/blood-2012-08-450742
- Decaux O., Macro M., Gourgou S. et al. Four-year interim analysis of Miroir, a French multicenter, non-interventional study of pomalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma. Blood 2019;134(Suppl 1):1836. DOI: 10.1182/blood-2019-124484
- Miguel J.S., 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 3 trial. Lancet Oncol 2013;14(11):1055–66. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70380-2
- Петров А.В., Моторин Д.В., Покровская О.С. и др. Опыт применения помалидомида в комбинации с низкими дозами дексаметазона при множественной миеломе с «двойной рефрактерностью». Клиническая онкогематология 2017;10(3):372–80. [Petrov A.V., Motorin D.V., Pokrovskaya O.S. et al. Pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone as the treatment of “double refractory” multiple myeloma. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2017;10(3):372–80. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-372-380
- Dimopoulos M., Brinthen S., Anttila P. et al. Isatuximab as monotherapy and combined with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Blood 2021;137(9):1154–65. DOI: 10.1182/blood.2020008209
- Gross Z., Rahbari A., Wirtschafter E. et al. Elotuzumab and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma patients: a retrospective study. Eur J Haematol 2018;100(6):621–3. DOI: 10.1111/ejh.13058
- Ailawadhi S., Sexton R., Lentzsch S. et al. Low-dose versus high-dose carfilzomib with dexamethasone (S1304) in patients with relapsed-refractory multiple myeloma. Clin Cancer Res 2020;26(15):3969–78. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1997
- Lonial S., Weiss B.M., Usmani S.Z. et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2016;387(10027):1551–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01120-4
- Attal M., Richardson P.G., Rajkumar S.V. et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. ICARIA-MM study group. Lancet 2019;394(10214):2096–107. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32556-5
- Dimopoulos M.A., Palumbo A., Corradini P. et al. Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. Blood 2016;128(4):497–503. DOI: 10.1182/blood-2016-02-700872
- Dimopoulos M.A., Dytfield D., Grosicki S. et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. Engl J Med 2018;379(19):1811–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1805762
- Larocca A., Montefusco V., Brinthen S. et al. Pomalidomide, cyclophosphamide, and prednisone for relapsed/refractory

- multiple myeloma: a multicenter phase 1/2 open-label study. *Blood* 2013;122(16):2799–806. DOI: 10.1182/blood-2013-03-488676
25. Lee H.S., Kim K., Kim S.J. et al. Pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone for elderly patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a study of the Korean Multiple Myeloma Working Party (KMMWP-164 study). *Am J Hematol* 2020;95(4):413–21. DOI: 10.1002/ajh.25726
 26. Swerdlow S., Campo E., Harris N. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th revise. Lyon, France: IARC Press, 2017.
 27. Kumar S., Paiva B., Anderson K. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17(8):e328–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6
 28. Baz R.C., Martin T.G.^{3rd}, Lin H.Y. et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood* 2016;127(21):2561–8. DOI: 10.1182/blood-2015-11-682518
 29. Nooka A.K., Joseph N.S., Kaufman J.L. et al. Clinical efficacy of daratumumab, pomalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory myeloma: utility of re-treatment with daratumumab among refractory patients. *Cancer* 2019;125(17):2991–3000. DOI: 10.1002/cncr.32178
 30. Инструкция к препарату «Помалидомид». [Pomalidomide Instructions for use. (In Russ.)].
 31. Lacy M.Q., Hayman S.R., Gertz M.A. et al. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009;27(30):5008–14. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.6802
 32. 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
 33. Порунова В.В. Результаты терапии пациентов с множественной миеломой в сочетании с костными и/или экстрамедуллярными плазмочитомами. Гематология и трансфузиология 2020;65(прил. 1):204. [Porunova V.V. Therapy results of multiple myeloma patients with bone and/or extramedullary plasmacytomas. *Gematologiya i transfuziologiya* = Hematology and Transfusiology 2020;65(Suppl 1):204. (In Russ.)].
 34. Short K.D., Rajkumar S.V., Larson D. et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia* 2011;25(6):906–8. DOI: 10.1038/leu.2011.29
 35. Jiménez-Segura R., Granell M., Gironella M. et al. Pomalidomide-dexamethasone for treatment of soft-tissue plasmacytomas in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2019;102(5):389–94. DOI: 10.1111/ejh.13217
 36. Soekojo C.Y., Kim K., Huang S.Y. et al. Pomalidomide and dexamethasone combination with additional cyclophosphamide in relapsed/refractory multiple myeloma (AMN001) – a trial by the Asian Myeloma Network. *Blood Cancer J* 2019;9(10):83. DOI: 10.1038/s41408-019-0245-1
 37. Dimopoulos M., Weisel K., Moreau P. et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): outcomes by prior treatment at first relapse. *Leukemia* 2021;35(6):1722–31. DOI: 10.1038/s41375-020-01021-3
 38. Поддубная И.В., Тумян Г.С., Трофимова О.П. и др. Особенности ведения онкогематологических пациентов в условиях пандемии COVID-19. Современная онкология 2020;22(3):45–58. [Poddubnaya I.V., Tumyan G.S., Trofimova O.P. et al. Features of management of oncohematological patients in the context of the COVID-19 pandemic. *Sovremennaya onkologiya* = Journal of Modern Oncology 2020;22(3):45–58. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200152
 39. Terpos E., Engelhardt M., Cook G. et al. Management of patients with multiple myeloma in the era of COVID-19 pandemic: a consensus paper from the European Myeloma Network (EMN). *Leukemia* 2020;34(8):2000–11. DOI: 10.1038/s41375-020-0876-z
 40. Malard F., Mohty M. Management of patients with multiple myeloma during the COVID-19 pandemic. *Lancet Haematol* 2020;7(6):e435–7. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30124-1

Благодарность. Авторский коллектив благодарит заведующего патологоанатомическим отделением клинической молекулярной морфологии клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России профессора Юрия Александровича Криволапова за помощь в подготовке статьи.

Acknowledgment. The authors would like to thank Professor Yuri Aleksandrovich Krivolapov, Head of Clinical Molecular Morphology Department of Clinic named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, for his help in preparing the article.

Вклад авторов

В.Г. Потапенко: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, подготовка рукописи;
Е.В. Баумерт, А.А. Боброва, Р.В. Ващенко, Н.В. Дорофеева, К.Д. Капланов, Е.В. Карягина, А.Н. Леванов, А.С. Лучинин, С.И. Моисеев, А.В. Новицкий, А.С. Низамутдинова, О.В. Пирогова, С.А. Повзун, М.В. Платонов, В.В. Порунова, Д.А. Пташников, В.В. Рябчикова, С.Я. Сименив, И.А. Скороход, Е.А. Украинченко, Д.А. Чагинская, Т.В. Шелехова, М.Н. Широкова, А.А. Шутылев: сбор и обработка данных, подготовка рукописи;
Н.В. Медведева: сбор и обработка данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

V.G. Potapenko: concept and design development, data collection and analysis, article writing;
E.V. Baumert, A.A. Bobrova, R.V. Vashchenkov, N.V. Dorofeeva, K.D. Kaplanov, E.V. Karyagina, A.N. Levanov, A.S. Luchinin, S.I. Moiseev, A.V. Novitskii, A.S. Nizamutdinova, O.V. Pirogova, S.A. Povzun, M.V. Platonov, V.V. Porunova, D.A. Ptashnikov, V.V. Ryabchikova, S.Ya. Simeniv, I.A. Skorokhod, E.A. Ukrainchenko, D.A. Chaginskaya, T.V. Shelekhova, M.N. Shirokova, A.A. Shutylev: data collection and analysis, article writing;
N.V. Medvedeva: data collection and analysis, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Г. Потапенко / V.G. Potapenko: <https://orcid.org/0000-0003-2985-0503>

К.Д. Капланов / K.D. Kaplanov: <https://orcid.org/0000-0001-6574-0518>

А.Н. Леванов / A.N. Levanov: <https://orcid.org/0000-0003-4742-0881>

А.С. Лучинин / A.S. Luchinin: <https://orcid.org/0000-0002-5016-210X>

С.И. Моисеев / S.I. Moiseev: <https://orcid.org/0000-0002-2473-3175>
О.В. Пирогова / O.V. Pirogova: <https://orcid.org/0000-0003-4223-764X>
С.А. Повзун / S.A. Povzun: <https://orcid.org/0000-0001-9252-0852>
Д.А. Пташников / D.A. Ptashnikov: <https://orcid.org/0000-0001-5765-3158>
В.В. Рябчикова / V.V. Ryabchikova: <https://orcid.org/0000-0003-1492-5939>
С.Я. Сименив / S.Ya. Simeniv: <https://orcid.org/0000-0002-2867-2840>
Т.В. Шелехова / T.V. Shelekhova: <https://orcid.org/0000-0002-4737-7695>
Н.В. Медведева / N.V. Medvedeva: <https://orcid.org/0000-0002-4350-4204>

Конфликт интересов. В.Г. Потапенко: чтение лекций, поддержанных фирмами Sanofi, P-Фарм, Roche, Novartis.
Conflict of interest. V.G. Potapenko: lectures supported by Sanofi, R-Pharm, Roche, Novartis.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Проведение ретроспективного анализа одобрено этическим комитетом АНО «Научно-исследовательский институт общественного здоровья». Выписка из протокола № 3, заседания № 25-01/2021 от 25.01.2021.

Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The retrospective analysis was approved by the ethical committee of Research Institute of Public Health. Protocol No. 3, session No. 25-01/2021 dated 25.01.2021.

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

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-62-72



Молекулярные методы в идентификации истинной групповой принадлежности эритроцитов у пациентов с заболеваниями системы крови перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и их доноров

Л.Л. Головкина, А.Г. Стремоухова, Т.Д. Пушкина, Б.Б. Хасигова, Г.В. Агрощенко, Р.С. Каландаров, Л.А. Кузьмина, В.А. Васильева, Е.Н. Паровичникова

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

Контакты: Лариса Леонидовна Головкина largol@mail.ru

Введение. При трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) необходимо учитывать несовместимость донора и реципиента по антигенам эритроцитов для оценки возможности иммунологических осложнений при трансфузии ГСК и/или приживлении трансплантата (острый гемолиз, отсроченный гемолиз и др.). Результаты серологических методов исследования не всегда позволяют идентифицировать истинную групповую принадлежность вследствие посттрансфузионного химеризма у больных и/или присутствия аллельного полиморфизма антигенов.

Цель исследования – установить частоту ABO-несовместимых аллогенных трансплантаций ГСК в НМИЦ гематологии, определить молекулярными методами групповую принадлежность пациентов с ослабленной экспрессией антигенов и/или после множественных гемотрансфузий перед трансплантацией ГСК, уточнить группу крови доноров ГСК с ослабленной экспрессией антигенов.

Материалы и методы. Обследована кровь 270 пар реципиентов и доноров ГСК. Группу крови систем ABO, Резус, MNS, Kell определяли в реакции агглютинации на плоскости с применением соответствующих Цоликлонов класса иммуноглобулинов М и в гелевых картах. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции с праймерами для выявления генов систем ABO, Резус, Kell, MNS.

Результаты. В 2018–2020 гг. в НМИЦ гематологии было выполнено 270 трансплантаций ГСК. У 141 (52,22 %) пары выявлена несовместимость донора и реципиента по системе ABO: большая – 23,33 %, малая – 20,0 %, бинаправленная – 8,89 %. Проблемы оценки серологических результатов были у 97 (36,3 %) больных: у 78 с посттрансфузионным химеризмом и у 19 с ослабленной экспрессией антигенов; у 15 (5,56 %) доноров ГСК: у 4 из-за отсутствия сведений о группе крови при поступлении криоконсервированных клеток, у 10 вследствие ослабленной экспрессии антигенов, у 1 для поиска информативных маркеров мониторинга приживления ГСК. Результаты исследования продемонстрировали, что процент агглютинированных эритроцитов при посттрансфузионном химеризме не может быть надежным критерием для установления истинного фенотипа пациента. У доноров и больных с ослабленной экспрессией антигенов подтверждено присутствие генов *ABO*01, -A1, -A2, -B1, RHD weak type 1, RHD weak type 2, RHD weak type 3, RHCE*01.38* и впервые в России – ген *RHCE*01.38*.

Заключение. Отмечено преобладание ABO-несовместимых трансплантаций ГСК. Проблемы с серологическим определением группы крови у трети больных перед трансплантацией ГСК возникали из-за наличия посттрансфузионного химеризма и ослабления экспрессии антигенов. Определение генотипа доноров ГСК необходимо при ослаблении экспрессии антигенов и поступлении криоконсервированных клеток. Процент агглютинированных эритроцитов при посттрансфузионном химеризме не может быть надежным критерием для установления истинного фенотипа пациента. Обнаружение смешанного химеризма при определении групповых факторов крови серологическими методами является показанием к генотипированию, особенно в условиях преобладания несовместимых трансплантаций ГСК.

Ключевые слова: ослабление экспрессии антигенов, посттрансфузионный химеризм, антигены эритроцитов систем ABO, Резус, Kell, MNS, донор гемопоэтических стволовых клеток, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, генотипирование

Для цитирования: Головкина Л.Л., Стремоухова А.Г., Пушкина Т.Д. и др. Молекулярные методы в идентификации истинной групповой принадлежности эритроцитов у пациентов с заболеваниями системы крови перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и их доноров. Онкогематология 2022;17(3):62–72. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-62-72

Molecular methods in identifying the true grouping of erythrocytes in patients with blood system diseases before transplantation of hematopoietic stem cells and their donors

L.L. Golovkina, A.G. Stremoukhova, T.D. Pushkina, B.B. Khasigova, G.V. Atroshchenko, R.S. Kalandarov, L.A. Kuzmina, V.A. Vasilieva, E.N. Parovichnikova

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

Contacts: Larisa Leonidovna Golovkina largol@mail.ru

Background. When transplantation of hematopoietic stem cells (HSC) is performing, it is necessary to take into account the incompatibility of the donor and recipient in terms of erythrocyte antigens in order to assess the possibility of immunological complications during HSC transfusion and/or graft engraftment (acute hemolysis, delayed hemolysis, etc.). The results of serological research methods do not always allow identifying the true group affiliation due to post-transfusion chimerism in patients and/or the presence of antigen allelic polymorphism.

Aim. To establish the frequency of ABO-incompatible allo-HSC transplantations in the National Research Center for Hematology, to determine by molecular methods the group affiliation of patients with a weakened expression of antigens and/or after multiple blood transfusions before HSC transplantation, to clarify the blood type of HSC donors with a weakened expression of antigens.

Materials and methods. The blood of 270 HSC donor-recipient couples was examined. The blood group of the ABO, Rhesus, MNS, Kell systems was determined in a plane agglutination test using the corresponding IgM class Tsolicones and in gel cards. Genotyping was performed by polymerase chain reaction with primers to identify the genes of the ABO, Rhesus, Kell, and MNS systems.

Results. In 2018–2020 270 HSC transplantations were performed at the National Research Center for Hematology. In 141 (52.22 %) couples, incompatibility of the donor and recipient according to the ABO system was revealed: major – 23.33 %, minor – 20 %; bidirectional – 8.89 %. Problems in assessing of serological results were observed in 97 (36.3 %) patients: in 78 patients with post-transfusion chimerism and 19 patients with weakened antigen expression; in 15 (5.56 %) HSC donors: in 4 due to the lack of information about the blood group of cryopreserved cells, in 10 due to weakened antigen expression, in 1 to search for informative markers for monitoring HSC engraftment. The results of the study demonstrated that the percentage of agglutinated erythrocytes in post-transfusion chimerism cannot be a reliable criterion for establishing the true phenotype of a patient. In donors and patients with weakened expression of antigens, the presence of *ABO*01, -A1, -A2, -B1, RHD weak type 1, RHD weak type 2, RHD weak type 3, RHCE*C** genes was confirmed. For the first time in Russia gene *RHCE*01.38* was found.

Conclusion. The prevalence of ABO-incompatible HSC transplants was noted. Problems with serological determination of the blood group in a third of patients before HSC transplantation arose due to the presence of post-transfusion chimerism and weakened expression of antigens. Determining of the genotypes of HSC donors is necessary when the expression of antigens is weakened and cryopreserved cells are received. The percentage of agglutinated erythrocytes in post-transfusion chimerism cannot be a reliable criterion for establishing the true phenotype of a patient. Detection of mixed chimerism in the determination of group factors by serological methods is an indication for genotyping, especially in the context of the predominance of incompatible HSC transplantations.

Keywords: weakening of antigen expression, post-transfusion chimerism, erythrocyte antigens of the ABO, Rhesus, Kell, MNS systems, hematopoietic stem cell donor, hematopoietic stem cell transplantation, genotyping

For citation: Golovkina L.L., Stremoukhova A.G., Pushkina T.D. et al. Molecular methods in identifying the true grouping of erythrocytes in patients with blood system diseases before transplantation of hematopoietic stem cells and their donors. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2022;17(3):62–72. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-62-72

Введение

Трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) широко применяют в гематологии в качестве одного из этапов программного лечения больных с опухолями лимфоидной и кроветворной систем [1–4], миеломой [5, 6], а также с другими патологическими состояниями системы крови. Источником гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) могут быть костный мозг, периферическая или пуповинная кровь от HLA-идентичных/гаплоидентичных/частично совместимых доноров — родственников или совершенно чужих людей [7, 8]. Заселение клеток донора возможно после освобождения плацдарма и полного подавления иммунной системы хозяина-реципиента,

осуществляемого различными программами кондиционирования (интенсивными или пониженной интенсивности). После аллогенной ТГСК (алло-ТГСК) в организме реципиента происходят сложные иммунологические взаимодействия клеток донора и хозяина, влияющие на эффективность и исход трансплантации. Полное приживание клеток-предшественников способствует их длительной функциональной активности — восстановлению гемопоэза и появлению донорского типа кроветворения.

Больным ТГСК осуществляют исключительно с учетом генов главной системы совместимости тканей HLA (Human Leukocyte Antigens) реципиента и донора. Несовместимость по генам малого комплекса

гистосовместимости, к которым некоторые авторы относят гены тромбоцитарных (Human Platelet Antigens, HPA) [9] и эритроцитарных (ABO, Резус и др.) [10] систем, не является препятствием для проведения ТГСК. Так, расхождение реципиента и донора по антигенам эритроцитарных систем не препятствует алло-ТГСК, поскольку эти антигены не представлены на незрелых полипотентных стволовых клетках и ранних коммитированных предшественниках гемопоэтических клеток [11, 12].

Однако несовместимость донора и реципиента по антигенам эритроцитов необходимо учитывать для прогнозирования возможных иммунологических осложнений, которые могут развиваться непосредственно во время самой операции трансфузии ГСК или в процессе приживления трансплантата.

По варианту несовместимости донора ГСК и реципиента по антигенам системы ABO принято выделять большую, малую и бинаправленную несовместимость.

Под большой ABO-несовместимостью понимают сочетания антигенов и естественных антител (изогемагглютининов) у пар донор—реципиент, при которых у реципиента присутствуют изогемагглютинины (анти-А, анти-В, анти-А+В), направленные против антигенов эритроцитов донора ГСК. Большая несовместимость будет иметь место между донором с группой крови А, В или АВ и реципиентом с группой крови О (естественные антитела анти-А и анти-В) или между донором с группой крови АВ и реципиентом с группой крови А (в плазме присутствуют естественные антитела анти-В) или В (в плазме присутствуют естественные антитела анти-А).

Под малой ABO-несовместимостью понимают сочетания антигенов и естественных антител (изогемагглютининов) у пар донор—реципиент, при которых у донора ГСК присутствуют изогемагглютинины (анти-А, анти-В, анти-А+В), направленные против антигенов эритроцитов реципиента. Малая несовместимость будет иметь место между донором с группой крови О (естественные антитела анти-А и анти-В) и реципиентом с группой крови А и/или В и между донором с группой крови А (в плазме присутствуют естественные антитела анти-В) или В (в плазме присутствуют естественные антитела анти-А) и реципиентом с группой крови АВ.

Под бинаправленной ABO-несовместимостью понимают сочетания антигенов и естественных антител (изогемагглютининов) у пар донор—реципиент, при которых у реципиента присутствуют естественные изогемагглютинины, направленные к антигенам эритроцитов донора, и одновременно у донора присутствуют естественные изогемагглютинины, направленные к антигенам эритроцитов реципиента. Бинаправленная ABO-несовместимость будет иметь место между донором ГСК с группой крови А (в плазме присутствуют естественные антитела анти-В) и реципиентом с груп-

пой крови В и между донором ГСК с группой крови В (в плазме присутствуют естественные антитела анти-А) и реципиентом с группой крови А. Другими словами, бинаправленная ABO-несовместимость включает и большую, и малую ABO-несовместимость [13].

При введении аллогенных ГСК в организм пациента в случае несовместимости по системе ABO возможен острый гемолиз. Такое осложнение чаще встречается при высоком титре изогемагглютининов реципиента (при большой ABO-несовместимости) или донора и/или при малом объеме циркулирующей плазмы у реципиента по отношению к переливаемому вместе с ГСК объему плазмы (при малой ABO-несовместимости) [14–16]. Для профилактики подобного осложнения принято проводить больному сеансы плазмообмена для снижения активности естественных изогемагглютининов, а из трансплантата удалять максимально возможное количество эритроцитов.

На более поздних сроках алло-ТГСК могут развиваться отсроченный гемолиз, аллоиммунизация *de novo*, парциальная красно-клеточная аплазия [17, 18].

Прогнозирование развития отсроченного гемолиза имеет значение для прогнозирования сроков приживления красного роста гемопоэза и планирования необходимого количества доз эритроцитсодержащих компонентов для трансфузий. При большой ABO-несовместимости отсроченный гемолиз будет обусловлен взаимодействием изогемагглютининов реципиента, продуцируемых выжившими после кондиционирования плазматическими клетками, с антигенами эритроцитов донора. Он чаще встречается после немиелоаблативных режимов кондиционирования и приводит к отсроченному приживлению эритроцитов донора ГСК. Отсроченное приживление эритроцитов донора может иметь место в сочетании с парциальной красно-клеточной аплазией или без нее. Парциальная красно-клеточная аплазия возникает вследствие вторичной продукции изогемагглютининов персистирующими остаточными В-лимфоцитами реципиента и/или плазматическими клетками, перенесшими режим кондиционирования.

При малой ABO-несовместимости отсроченный гемолиз развивается вследствие сопутствующего лимфоцитарного синдрома. Это осложнение возникает из-за переноса с ГСК В-лимфоцитов донора, которые продуцируют изогемагглютинины, направленные к антигенам остаточных эритроцитов реципиента. Чаще встречается у больных после немиелоаблативных режимов кондиционирования. Гемолиз происходит между 5-м и 15-м днями после трансплантации. Отсроченный гемолиз обычно бывает средней степени тяжести, хотя в течение нескольких часов может произойти острое разрушение эритроцитов [19].

Осложнения бинаправленной ABO-несовместимости будут включать те же перечисленные осложнения, вместе взятые.

Вовлеченность антигенов системы Резус в развитие гемолиза после ТГСК занимает 2-е место после антигенов

системы ABO. Под большой и малой резус-несовместимостью при алло-ТГСК понимают состояния, при которых реципиент или донор ГСК имеют антитела (аллоиммунизированы предыдущими трансфузиями эритроцитов или во время беременности) к антигенам системы Резус. Большая несовместимость — аллоиммунизированный реципиент RhD— и донор RhD+; малая несовместимость — реципиент RhD+ и аллоиммунизированный донор RhD—. В остальных случаях говорят о несовпадении реципиента и донора по резусным антигенам: большое несовпадение — наличие антигена у донора и отсутствие такового у реципиента (возможность выработки антител реципиентом к антигенам донора); малое несовпадение — наличие антигена у реципиента и отсутствие такового у донора (возможность выработки антител донорскими В-лимфоцитами к антигенам реципиента в условиях смешанного химеризма) [20]. Антирезусные антитела могут образовываться *de novo* после трансплантации либо в ранние сроки В-лимфоцитами донора RhD— после приживления ГСК у реципиента RhD+, когда остаточные эритроциты больного стимулируют клетки иммунной системы трансплантата, либо в позднем посттрансплантационном периоде В-лимфоцитами донора RhD— после пересадки ГСК реципиенту RhD+ при смешанном химеризме (одновременном присутствии кроветворения донора и реципиента). Поэтому необходимы детекция антирезусных антител и правильное определение фенотипа антигенов системы Резус. Слабо экспрессированные антигены могут остаться не выявленными серологическими методами исследования [21–25]. При несовместимости реципиента и донора ГСК по антигену RhD системы Резус описано развитие парциальной красно-клеточной аплазии [26].

Подобные ситуации и осложнения могут возникать при несовместимости и несовпадении донора ГСК и реципиента по антигенам других эритроцитарных систем: Kell, Kidd, MNS, Duffy, Lewis.

Перед трансплантацией больным часто проводят заместительную терапию эритроцитосодержащими компонентами, которая способствует формированию у больных посттрансфузионного химеризма — присутствию в кровеносном русле собственных и аллогенных эритроцитов. Если антигенный профиль донорских эритроцитов отличался от антигенного профиля эритроцитов реципиента, то различия можно выявить серологическими методами по присутствию смешанной агглютинации эритроцитов, однако истинную групповую принадлежность реципиента идентифицировать проблематично [27–29]. При массивных гемотрансфузиях иногда происходит полное замещение эритроцитов на аллогенные, и у таких больных идентифицируют группу крови донора. В связи с этим возрастает роль генетического типирования [30]. В настоящее время молекулярные методы исследования аллельных вариантов антигенов разных эритроцитарных систем становятся важным дополнением к серологическим ме-

тодам идентификации групп крови разных антигенных систем эритроцитов.

Цель исследования — установить частоту ABO-несовместимых алло-ТГСК в НМИЦ гематологии, определить молекулярными методами групповую принадлежность пациентов с ослабленной экспрессией антигенов и/или после множественных гемотрансфузий перед ТГСК, уточнить группу крови доноров ГСК с ослабленной экспрессией антигенов.

Материалы и методы

Обследована кровь 270 пациентов и 270 доноров ГСК. Группу крови систем ABO, Резус, MNS доноров ГСК и реципиентов до трансплантации определяли серологическими методами. Эритроциты исследовали методом гемагглютинации на плоскости с использованием Цоликлонов фирмы «Гематолог» (Россия), а также с помощью гелевых карт DiaClon ABO/D + Reverse Grouping фирмы BioRad (Швейцария). Фенотипирование эритроцитов по системе Резус выполняли в реакции агглютинации на плоскости Цоликлонами класса иммуноглобулинов М со специфичностями анти-D, анти-C, анти-C^w, анти-c, анти-E, анти-e (Гематолог, Россия) и в гелевых картах DiaClon Rh-subgroups+K (BioRad, Швейцария). Антигены системы MNS определяли методом гемагглютинации на плоскости с использованием Цоликлонов фирмы «Гематолог» (Россия).

Геномную ДНК 70 больных и 15 доноров выделяли с помощью 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. Генотипирование выполняли с помощью набора для выявления генов систем ABO (ABO-Type kit), Резус (RH-TYPE kit, RHD weak Type kit), MNS (MNS-Type kit), Kell, Kidd, Duffy (KKD-Type kit) по методике производителя — фирмы BAG (Германия). Детекцию полученных результатов осуществляли посредством электрофореза продуктов амплификации в 2 % агарозном геле с визуализацией в ультрафиолетовом свете после окрашивания бромистым этидием (1 мкг/мл) в TBE буфере (pH 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. О корректности проведенной полимеразной цепной реакции (ПЦР) свидетельствовало наличие ПЦР-фрагментов внутреннего контроля.

Результаты

Анализировали совместимость 270 пар донор—реципиент ГСК по антигенам (генам) эритроцитарных

систем ABO, Резус, Kell, MNS после проведения серологических и/или молекулярных методов исследования у доноров ГСК и больных. Проблемы интерпретации результатов серологических методов исследования (присутствие смешанной агглютинации) отмечены у 97 (36,3 %) больных: у 78 больных с посттрансфузионным химеризмом и у 19 больных с ослабленной экспрессией антигенов. Генотипирование провели 56 больным с посттрансфузионным химеризмом, уточнение генотипа при ослабленной экспрессии антигенов — 14 больным. Уточнение генотипа выполнили 15 донорам ГСК по следующим причинам: ослабленная экспрессия эритроцитарных антигенов (у 10 доноров), отсутствие сведений о группе крови при поступлении криоконсервированных ГСК и невозможность выполнения серологических исследований из-за лизиса эритроцитов (у 4 доноров); уточнение генотипа для выявления информативных маркеров мониторинга приживления ГСК (у 1 донора по системе MNS).

Из 270 пар донор—реципиент в 129 (47,78 %) случаях выявлена одинаковая группа крови системы ABO, в 141 (52,22 %) случае установлена ABO-несовместимость донора и реципиента. Типы ABO-несовместимости были следующими: в 63 (23,33 % от общего числа пар донор—реципиент) случаях — большая, в 54 (20 %) — малая, в 24 (8,89 %) — бинаправленная (табл. 1).

Самой частой комбинацией при большой ABO-несовместимости было сочетание реципиент группы O и донор группы A (44,44 % случаев большой несовместимости и 19,86 % всех случаев несовместимости), при малой ABO-несовместимости — сочетание реципиент группы A и донор группы O (42,59 % случаев малой несовместимости и 16,3 % всех случаев несовместимости), при бинаправленной ABO-несовместимости — сочетание реципиент группы B и донор группы A (62,5 % случаев бинаправленной несовместимости и 10,64 % всех случаев несовместимости). Групповая

принадлежность доноров ГСК и реципиентов (141 пара) при ABO-несовместимой алло-ТГСК представлена в табл. 2.

Определение группы крови системы ABO молекулярными методами выполнено 32 первичным пациентам, интерпретировать результаты генотипирования можно было только у 30 (табл. 3). У 2 больных продукт специфической амплификации отсутствовал вследствие лейкопении.

У 7 больных отмечали отрицательную реакцию с Цоликлоном анти- A_1 и неполную агглютинацию с Цоликлонами анти-A и анти-A слабый (см. табл. 3, строка 1). Процент агглютинации эритроцитов с Цоликлонами анти-A и анти-A слабый у этих больных колебался от 80 до 90. У 5 пациентов подтверждена группа крови A_2 в генотипе ABO^*O1A2 , у 2 — группа крови A_2B в генотипе ABO^*A2B1 . Посттрансфузионный химеризм был обусловлен присутствием аллогенных эритроцитов группы крови O.

У 21 больного наблюдали неполную агглютинацию эритроцитов с Цоликлонами анти-A, анти-A слабый и анти- A_1 . У 4 больных процент агглютинированных эритроцитов с анти- A_1 колебался от 30 до 80, генотип у 3 пациентов был определен как ABO^*O1A2 , у 1 — как ABO^*A2A2 . Посттрансфузионный химеризм был обусловлен присутствием аллогенных эритроцитов группы крови A_1 (см. табл. 3, строка 2). У 17 больных процент агглютинированных эритроцитов с анти- A_1 колебался от 30 до 98. Генотип ABO^*O1A1 определен у 7 пациентов, ABO^*A1A1 — у 2, ABO^*A1A2 — у 2 и ABO^*A1B1 — у 6 (см. табл. 3, строка 3). Причиной неполной агглютинации с Цоликлоном анти- A_1 послужила циркуляция донорских эритроцитов группы A_2 , так как на станции переливания крови не проводят дифференцировку антигенов A_1 и A_2 у доноров.

Неполная агглютинация Цоликлоном анти-B обнаружена у 2 больных. Из них у 1 больного процент

Таблица 1. Количество алло-ТГСК (общее, ABO-идентичных и ABO-несовместимых) за 2018–2020 гг.

Table 1. Number of allo-HSCT (total, ABO-identical and ABO-incompatible) during 2018–2020

Год Year	Общее количество алло-ТГСК Total number of allo-HSCT	ABO-идентичные алло-ТГСК ABO-identical allo-HSCT		ABO-несовместимость алло-ТГСК ABO-incompatibility in allo-HSCT					
		n	%	большая major		малая minor		бинаправленная bidirectional	
				n	%	n	%	n	%
2018	66	29	43,94	18	27,27	13	19,70	6	9,09
2019	95	49	51,58	18	18,95	21	22,10	7	7,37
2020	109	51	46,79	27	24,77	20	18,35	11	10,09
Всего Total	270	129	47,78	63	23,33	54	20	24	8,89

Примечание. Алло-ТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Note. Allo-HSCT — allogeneic hematopoietic stem cells transplantation.

Таблица 2. Групповая принадлежность реципиента и донора гемопоэтических стволовых клеток при ABO-несовместимой аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (141 пара донор–реципиент)

Table 2. Group affiliation of the recipient and donor of hematopoietic stem cells in ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (141 donor–recipient pairs)

Донор Donor	Реципиент Recipient	n	% (процент всех случаев несовместимости) % (percentage of all incompatibility cases)	ABO-несовместимость (процент несовместимых случаев) ABO-incompatibility (percentage of incompatible cases)
A	O	28	19,86 (44,44)	Большая (44,68) Major (44.68)
B	O	15	10,64 (23,81)	
AB	O	2	1,42 (3,17)	
AB	A	13	9,22 (20,64)	
AB	B	5	3,55 (7,94)	
O	A	23	16,3 (42,59)	Малая (38,30) Minor (38.30)
O	B	11	7,8 (20,37)	
O	AB	5	3,55 (9,26)	
A	AB	5	3,55 (9,26)	
B	AB	10	7,09 (18,52)	
A	B	15	10,64 (62,5)	Бинаправленная (17,02) Bidirectional (17.02)
B	A	9	6,38 (37,5)	

Таблица 3. Посттрансфузионный химеризм по системе ABO и результаты генотипирования больных перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (n = 30)

Table 3. Post-transfusion chimerism according to the ABO system and genotyping results of patients before allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (n = 30)

№ строки Line number	Процент агглютинированных эритроци- тов с моноклональными антителами Percentage of agglutinated erythrocytes with monoclonal antibodies				Генотип ABO* (число больных) ABO* genotype (number of patients)	Причина посттрансфузионного химеризма Cause of post-transfusion chimerism
	Результат серологических методов исследования The result of serological methods					
	анти-A anti-A	анти-A _I anti-A _I	анти- A слабый anti-A weak	анти-B anti-B		
1	80—90	0	80—90	0	<i>OIA2</i> (5)	Присутствие аллогенных эритроцитов группы крови O Presence of allogeneic erythrocytes of O blood type
	80—90	0	80—90	100	<i>A2BI</i> (2)	
2	90—100	30—80	90—100	0	<i>OIA2</i> (3); <i>A2A2</i> (1)	Присутствие аллогенных эритроцитов группы крови A _I Presence of allogeneic erythrocytes of A _I blood type
3	100	30—98	100	100	<i>A1BI</i> (6)	Присутствие аллогенных эритроцитов группы крови A ₂ Presence of allogeneic erythrocytes of A ₂ blood type
	90—100	50—95	90—100	0	<i>OIAI</i> (7)	
	80—100	80—90	80—100	0	<i>AIAI</i> (2)	
	100	80	100	0	<i>AIA2</i> (2)	
4	0	0	0	5	<i>OIOI</i> (1)	Присутствие аллогенных эритроцитов группы крови B Presence of allogeneic erythrocytes of B blood type
5	0	0	0	98	<i>OIBI</i> (1)	Присутствие аллогенных эритроцитов группы крови O Presence of allogeneic erythrocytes of O blood type

агглютинированных эритроцитов составил 5, что позволило предположить присутствие слабого антигена В, тем более что изогемагглютинин анти-В отсутствовал, титр изогемагглютинина анти-А составил 4. Однако при молекулярном исследовании у данного пациента был выявлен генотип *ABO*O1O1* (см. табл. 3, строка 4). У 2-го пациента процент агглютинированных эритроцитов составил 98, молекулярным методом подтвержден генотип *ABO*O1B1* (см. табл. 3, строка 5).

Молекулярно-генетическое уточнение группы крови системы ABO выполнено 12 донорам ГСК: у 4 определили генотип *ABO*O1A1*, у 3 – *ABO*O1A2*, у 2 – *ABO*O1B1*, у 2 – *ABO*A2B1*, у 1 – *ABO*O1O1*.

Посттрансфузионный химеризм по антигенам системы Резус определяли у 21 больного, интерпретировать результат ПЦР можно было у 20. У 1 больной продукт специфической амплификации отсутствовал вследствие лейкопении и малой концентрации ДНК. Результаты серологического, молекулярного методов исследования и причины посттрансфузионного химеризма представлены в табл. 4.

По антигену RhD посттрансфузионный химеризм (70 %) выявлен только у 1 больной, имеющей редкий генотип *RHD+ RHCE*ccee*. Присутствие свободных эритроцитов в реакции агглютинации с Цоликлоном анти-D было связано с циркуляцией RhD– аллогенных

Таблица 4. Посттрансфузионный химеризм по системе Резус и результаты генотипирования больных перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток ($n = 20$)

Table 4. Post-transfusion chimerism according to the Rhesus system and genotyping results of patients before allogeneic hematopoietic stem cells transplantation ($n = 20$)

№ строки Line number	Процент агглютинированных эритроцитов с моноклональными антителами Percentage of agglutinated erythrocytes with monoclonal antibodies					Генотип системы Резус (число больных) Rhesus genotype (number of patients)	Причина посттрансфузионного химеризма Cause of post-transfusion chimerism
	Результат серологических методов исследования The result of serological methods						
	анти-D anti-D	анти-C anti-C	анти-c anti-c	анти-E anti-E	анти-e anti-e		
1	70	—	100	—	100	<i>RHD+</i> <i>RHCE*ccee</i> (1)	Присутствие RhD— аллогенных эритроцитов Presence of RhD— allogeneic erythrocytes
2	100	50—100	20—95	10—60	80—100	<i>RHD+</i> <i>RHCE*CCee</i> (5)	Присутствие Rhc+, RhE+ аллогенных эритроцитов Presence of Rhc+, RhE+ allogeneic erythrocytes
3	100	50—100	95—100	0—50	100	<i>RHD+</i> <i>RHCE*Ccee</i> (5)	Присутствие RhE+, RhCC+, Rhcc+ аллогенных эритроцитов Presence of RhE+, RhCC+, Rhcc+ allogeneic erythrocytes
4	100	80—99 В 1 случае анти-C* 80 In 1 case anti-C* 80	100	98—100	100	<i>RHD+</i> <i>RHCE*CcEe</i> (3)	Присутствие RhCw+, Rhcc+, Rhee+ аллогенных эритроцитов Presence of RhCw+, Rhcc+, Rhee+ allogeneic erythrocytes
5	100	90	100	95	100	<i>RHD+</i> <i>RHCE*CwCEe</i> (1)	Присутствие Rhcc+, Rhee+ аллогенных эритроцитов Presence of Rhcc+, Rhee+ allogeneic erythrocytes
6	100	95 Анти-C* 95 Anti-C* 95	20	0	100	<i>RHD+</i> <i>RHCE*CwCee</i> (1)	Присутствие Rhcc+ аллогенных эритроцитов Presence of Rhcc+ allogeneic erythrocytes
7	100	100 Анти-C* 95 Anti-C* 95	100	0	100	<i>RHD+</i> <i>RHCE*Cwcee</i> (1)	Присутствие RhC+ аллогенных эритроцитов Presence of RhC+ allogeneic erythrocytes
8	100	0	100	100	50—90	<i>RHD+</i> <i>RHCE*ccEe</i> (2)	Присутствие RhEE+ аллогенных эритроцитов Presence of RhEE+ allogeneic erythrocytes
9	0	30	100	0	100	<i>RHD—</i> <i>RHCE*ccee</i> (1)	Присутствие RhC+ аллогенных эритроцитов Presence of RhC+ allogeneic erythrocytes

эритроцитов (см. табл. 4, строка 1). У 5 больных с 20–95 % эритроцитов, агглютинированных Цоликлоном анти-с, и 10–60 % эритроцитов, агглютинированных Цоликлоном анти-Е (см. табл. 4, строка 2), молекулярным методом установлена гомозиготность по гену *RHCE*Ce* (генотип *RHCE*CCee*). У 1 больной с 30 % эритроцитов, агглютинированных Цоликлоном анти-С, выявлена гомозиготность по гену *RHCE*c* (см. табл. 4, строка 9).

Уточнение генотипа системы Резус было выполнено 12 пациентам и 13 донорам. У 2 больных подтверждали наличие гена *RHCE*e*, еще у 4 – *RHCE*С*Сee*. У 5 больных наблюдали ослабление экспрессии антигена RhD, у 1 из них идентифицировали ген *RHD weak type 2*, у 3 – *RHD weak type 3*, у 1 пациента по результатам генотипирования отклонений в гене *RHD* не обнаружено. Еще у 1 больной уточняли генотипы по системам ABO и RH для научной работы: определены генотипы *ABO*O. 01/O. 01*, *RHD*D+ RHCE*CCee*.

Ослабление экспрессии антигена RhD наблюдали у 4 доноров ГСК, у 1 из них генотипированием установлен генотип *RHD weak type 1*, у 2 – *RHD weak type 3*, у 1 донора отклонений в гене *RHD* не обнаружено. Еще у 4 доноров молекулярным методом подтверждены генотипы *RH*CCDee*, *RH*CCDee*, *RH*Ccdee*, *RH*CcDEe*. Также у 4 доноров определены гены *RHCE*CC*ee*. У 1 донора отмечалось снижение экспрессии антигена Rhe, обусловленное присутствием гена *RHCE*01.38*, имеющего мутацию в регионе промотора 5'UTR с.1–10С>Т.

Посттрансфузионный химеризм по антигенам системы MNS выявлен у 30 пациентов, генотипирование проведено 20 больным (табл. 5). У лиц с 50–90 % агглютинацией эритроцитов с Цоликлоном анти-М и 50–100 % агглютинацией эритроцитов с Цоликлоном анти-Н был генотип *NN*. У больных с 90–100 % агглютинацией эритроцитов с Цоликло-

ном анти-М и 5–95 % агглютинацией эритроцитов с Цоликлоном анти-Н – *MM*. У обследованных со 100 % агглютинацией эритроцитов с Цоликлоном анти-М и 30–80 % агглютинацией эритроцитов с Цоликлоном анти-Н – *MN*. Неполная (10 %) агглютинация с Цоликлоном анти-Н обнаружена у 1 донора, которому было проведено уточнение генотипа для выявления информативных маркеров мониторинга приживления ГСК (определен генотип *MM*).

Посттрансфузионный химеризм по антигенам системы Kell выявлен у 4 пациентов (табл. 6). У 1 больного определено по 50 % агглютинированных эритроцитов реактивами анти-К и анти-к, молекулярный метод выявил гомозиготность по гену *KEL*01.01*. Больному переливали эритроциты от доноров, гомозиготных по антигену k (Челлано). У 3 больных, у которых от 80–97 % эритроцитов агглютинировались Цоликлоном анти-К, в генотипе определено присутствие генов *KEL*01.01* и *KEL*02*.

Обсуждение

В 2018–2020 гг. в НМИЦ гематологии количество несовместимых по системе ABO ТГСК составило 52,22 % от общего числа ТГСК. Расхождение реципиента и донора по антигенам эритроцитарных систем, в том числе по системе ABO, не является препятствием для проведения ТГСК. Однако несовместимость донора и реципиента по антигенам эритроцитов необходимо учитывать для прогнозирования развития возможных иммунологических осложнений непосредственно при самой операции трансфузии ГСК и/или в процессе приживления трансплантата; для поиска маркеров, отличающих реципиента от донора ГСК, что важно для применения серологических методов в мониторинге приживления трансплантата; для прогнозирования необходимого объема трансфузионных сред в посттрансплантационном периоде. При введении

Таблица 5. Посттрансфузионный химеризм по системе MNS и результаты генотипирования больных перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (n = 20)

Table 5. Post-transfusion chimerism according to the MNS system and genotyping results of patients before allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (n = 20)

Процент агглютинированных эритроцитов с моноклональными антителами Percentage of agglutinated erythrocytes with monoclonal antibodies		Генотип Genotype	Причина посттрансфузионного химеризма Cause of post-transfusion chimerism
Результат серологических методов исследования The result of serological methods			
анти-М anti-M	анти-N anti-N		
90—100	5—95	MM	Присутствие NN+, MN+ аллогенных эритроцитов Presence of NN+, MN+ allogeneic erythrocytes
50—90	50—100	NN	Присутствие MM+, MN+ аллогенных эритроцитов Presence of MM+, MN+ allogeneic erythrocytes
100	30—80	MN	Присутствие MM+ аллогенных эритроцитов Presence of MM+ allogeneic erythrocytes

Таблица 6. Посттрансфузионный химеризм по системе Kell и результаты генотипирования больных перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток ($n = 4$)

Table 6. Post-transfusion chimerism according to the Kell system and genotyping results of patients before allogeneic hematopoietic stem cells transplantation ($n = 4$)

Процент агглютинированных эритроцитов с моноклональными антителами Percentage of agglutinated erythrocytes with monoclonal antibodies		Генотип Genotype	Причина посттрансфузионного химеризма Cause of post-transfusion chimerism
Результат серологических методов исследования The result of serological methods			
анти-K anti-K	анти-k anti-k		
50	50	<i>KEL*01.01/01.01</i>	Присутствие аллоген- ных эритроцитов с фенотипом kk Presence of allogeneic erythrocytes with kk phenotype
80	100	<i>KEL*01.01/02</i>	
97	100	<i>KEL*01.01/02</i>	
97	100	<i>KEL*01.01/02</i>	

аллогенных разнотипных ГСК случаев острого гемолиза у больных не наблюдали.

Полученные результаты наглядно демонстрируют, что процент агглютинированных эритроцитов при посттрансфузионном химеризме и/или ослабленной экспрессии антигенов эритроцитов не может предсказать истинный фенотип пациента. Количество собственных эритроцитов больного в кровеносном русле будет зависеть от объема перелитых аллогенных эритроцитов и показателей гематокрита у больного.

Чем меньше будут показатели гематокрита у больного, тем меньше будет количество собственных эритроцитов. Большие объемы перелитых эритроцитосодержащих компонентов иногда могут даже полностью заместить собственные эритроциты, которые невозможно будет определить серологическими методами детекции групп крови. При этом установление правильной групповой принадлежности, в том числе определение разных вариантов одного антигена, является важной задачей. Например, пациентам с группами крови A_1 и A_2 необходимы разные гемотрансфузионные

среды, но не все серологические методы и не всегда способны выявить и дифференцировать варианты антигена A [31].

Заключение

Показано, что уточнение генотипа доноров ГСК может оказаться необходимым при ослабленной экспрессии антигенов эритроцитов и поступлении криоконсервированных клеток (из-за лизиса эритроцитов).

Поскольку процент агглютинации при посттрансфузионном химеризме и присутствии слабых вариантов эритроцитарных антигенов не может быть надежным критерием для установления истинного фенотипа пациента, обнаружение неполной агглютинации при определении групповых факторов крови является показанием к применению молекулярных методов типирования, особенно в условиях преобладания АВО-несовместимых ТГСК. Поэтому необходимо дальнейшее внедрение генотипирования эритроцитарных структур в трансфузиологическую практику при сохранении исследований серологическими методами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Любимова Л.С. и др. Трансплантация костного мозга при острых миелоидных лейкозах. Терапевтический архив 1993;(7):7–15. [Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Lyubimova L.S. et al. Bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Terapevticheskiy arkhiv* = Therapeutic Archive 1993;(7):7–15. (In Russ.)].
2. Савченко В.Г., Любимова Л.С., Паровичникова Е.Н. и др. Трансплантация аллогенных и аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при острых лейкозах (итоги 20-летнего опыта). Терапевтический архив 2007;(7):30–5. [Savchenko V.G., Lyubimova L.S., Parovichnikova E.N. et al. Transplantation of allogeneic and autologous hematopoietic stem cells in acute leukemia (results of 20 years of experience). *Terapevticheskiy arkhiv* = Therapeutic Archive 2007;(7):30–5. (In Russ.)].
3. Савченко В.Г. Протоколы трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. М.: Практика, 2020. 320 с. [Savchenko V.G. Allogeneic hematopoietic stem cells transplantation protocols. Moscow: Praktika, 2020. 320 p. (In Russ.)].
4. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С. Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в терапии взрослых больных острыми лейкозами. Онкогематология 2006;(1–2):70–85. [Afanasyev B.V., Zubarovskaya L.S. The role of hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of adult patients with acute leukemia. *Onkogematologiya* = Oncohematology 2006;(1–2):70–85. (In Russ.)].
5. Паровичникова Е.Н., Васильева В.А., Довыденко М.В. и др. Протоколы

- трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. М., 2020. С. 218–224. [Parovichnikova E.N., Vasilieva V.A., Dovydenko M.V. et al. Allogeneic hematopoietic stem cells transplantation protocols. Moscow, 2020. Pp. 218–224. (In Russ.)].
6. Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Паровичникова Е.Н. и др. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток пациентам с множественной миеломой. Терапевтический архив 2021;93(7):778–4. [Firsova M.V., Mendeleva L.P., Parovichnikova E.N. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2021;93(7):778–4. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200929
 7. Bug G., Serve H. Stem cell and cord blood transplantation – state of the art. *ISBT Science Series* 2010;5:317–23.
 8. Васильева В.А., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н. и др. Выполнение трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от неродственных доноров из российского и зарубежного регистров в одном трансплантационном центре. Гематология и трансфузиология 2020;65(3):299–311. [Vasilieva V.A., Kuzmina L.A., Parovichnikova E.N. et al. Implementation of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors from Russian and foreign registries. *Genatologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2020;65(3):299–311. (In Russ.)]. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-3-299-311
 9. Golovkina L.L. Influence of donor/s and recipient/s HPA-differences on duration of aplasia after allo-myelotransplantation. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(S1):S324.
 10. 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
 11. Sieff C., Bicknell D., Caine G. et al. Changes in cell surface antigen expression during hemopoietic differentiation. *Blood* 1982;60(3):703–13.
 12. Kishino K., Murai K., Kawano C. et al. Evaluation of engraftment by ABO genotyping analysis of erythroid burst-forming units after bone marrow transplantation. *Leuk Res* 2002;26(1):13–7. DOI: 10.1016/s0145-2126(01)00090-x
 13. Booth G.S., Gehrie E.A., Bolan C.D., Savani B.N. Clinical guide to ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(8):1152–8. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.03.018
 14. Hows J., Beddow K., Gordon-Smith E. et al. Donor-derived red blood cell antibodies and immune hemolysis after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1986;67(1):177–81.
 15. Bolan C.D., Childs R.W., Procter J.L. et al. Massive immune haemolysis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with minor ABO incompatibility. *Br J Haematol* 2001;112(3):787–95. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02587.x
 16. Worel N., Greinix H.T., Keil F. et al. Severe immune hemolysis after minor ABO-mismatched allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation occurs more frequently after nonmyeloablative than myeloablative conditioning. *Transfusion* 2002;42(10):1293–301. DOI: 10.1046/j.1537-2995.2002.00209.x
 17. Franchini M., Gandini G., Aprili G. Non-ABO red blood cell alloantibodies following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(12):1169–72. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704524
 18. Tomac G., Bojanic I., Mazic S. et al. Haemolysis, pure red cell aplasia and red cell antibody formation associated with major and bidirectional ABO incompatible haematopoietic stem cell transplantation. *Blood Transfus* 2018;16(4):397–404. DOI: 10.2450/2017.0322-16
 19. Lee J.H., Gulbis A., De Padua S.L. et al. Rituximab for passenger lymphocyte syndrome associated with allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008;42(1):67–9. DOI: 10.1038/bmt.2008.79
 20. Cid J., Lozano H.G., Flegel W.A. Matching for D antigen in haematopoietic progenitor cell transplantation: definition and clinical outcomes. *Blood Transfus* 2014;12(3):301–6. DOI: 10.2450/2014.0238-13
 21. Головкина Л.Л., Стремouxова А.Г., Пушкина Т.Д. и др. Молекулярно-серологические характеристики типов слабого антигена D системы Резус. Терапевтический архив 2016;88(7):78–83. [Golovkina L.L., Stremoukhova A.G., Pushkina T.D. et al. Molecular serological characteristics of weak D antigen types of the Rhesus system. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2016;88(7):78–83. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201688778-83
 22. Golovkina L.L., Stremoukhova A., Vasiljeva M. et al. ABO*A and RHD variants in Russians. *Vox Sanguinis* 2017;112(suppl. 1):218 (Poster 494).
 23. Головкина Л.Л., Каландаров Р.С., Пшеничникова О.С. и др. Выявление распространенных и новых редких типов слабого антигена RHD у больных с заболеваниями системы крови и здоровых лиц. Онкогематология 2019;14(3):52–9. [Golovkina L.L., Kalandarov R.S., Pshenichnikova O.S. et al. Identification of common and new rare types of weak RhD anti-gen in patients with blood diseases and healthy person. *Onkohematologiya = Oncohematology* 2019;14(3):52–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-3-52-59
 24. Головкина Л.Л., Суринов В.Л., Пшеничникова О.С. и др. Выявление аллельных вариантов антигена RHC у гематологических больных по результатам серологического и молекулярного исследований. Трансфузиология 2019;20(4):315–22. [Golovkina L.L., Surin V.L., Pshenichnikova O.S. et al. Identification of RHC antigen allelic variants in hematological patients based on the results of serological and molecular studies. *Transfuziologiya = Transfusiology* 2019;20(4):315–22. (In Russ.)].
 25. Чумак А.А., Белякова В.В., Майорова О.А. и др. Идентификация групповых антигенов эритроцитов по системам ABO, RH и KEL серологическими тестами и методами генотипирования. Гематология и трансфузиология 2021;66(1):37–53. [Chumak A.A., Belyakova V.V., Mayorova O.A. et al. Identification of ABO, RH and KEL blood group antigens with serology and genotyping methods. *Genatologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2021;66(1):37–53. (In Russ.)]. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-1-37-53
 26. Dykes J.H., Lindmark A., Lenhoff S. et al. Autologous del(20q)-positive erythroid progenitor cells, re-emerging after DLI treatment of an MDS patient relapsing after allo-SCT, can provide a normal peripheral red blood cell count. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(5):559–63. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704383
 27. Golovkina L.L., Stremoukhova A., Vasiljeva M. et al. Erythrocyte's genomic in Russian multitransfused hematological patients. *Haematologica* 2016;101(s1):876–7.
 28. Каландаров Р.С., Головкина Л.Л., Васильева М.Н. и др. Генотипирование групп крови систем ABO и Резус у пациентов после множественных гемотрансфузий. Онкогематология 2017;12(2):70–9. [Kalandarov R.S., Golovkina L.L., Vasilieva M.N. et al. Genotyping of AB0 and Rh systems blood groups in patients after multiple hemotransfusions. *Onkohematologiya = Oncohematology* 2017;12(2):70–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-70-79
 29. Минеева Н.В., Кробинец И.И., Гавровская С.В. и др. Генотипирование групп крови эритроцитов для пациентов с множественными трансфузиями. Казанский медицинский журнал 2021;102(5):621–5. [Mineeva N.V., Krobintseva I.I., Gavrovskaya S.V. et al. Genotyping of erythrocyte blood groups in patients with multiple transfusions. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal* 2021;102(5):621–5. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/KMJ2021-621
 30. Головкина Л.Л., Стремouxова А.Г., Пушкина Т.Д. и др. Молекулярно-

генетические методы для определения групп крови эритроцитарных систем. Справочник заведующего КЛД 2018;(9):46–56. [Golovkina L.L., Stremoukhova A.G., Pushkina T.D. et al. Molecular genetic methods for determining blood groups of erythrocyte systems. Spravochnik zaveduyushchego KLD = Reference Book for the Head

of Clinical Diagnostic Laboratory 2018;(9):46–56. (In Russ.)].

31. Головкина Л.Л., Каландаров Р.С., Стремоухова А.Г. и др. Дифференциация подгрупп А1 и А2 антигена А системы АВО: биологическая основа и серологическая стратегия. Гематология и трансфузиология 2019;64(4):504–15. [Golovkina L.L., Kalandarov R.S.,

Stremoukhova A.G. et al. Differentiation of the A1 and A2 subgroups of the ABO system: biological background and serological strategy. Genatologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2019;64(4):504–15. (In Russ.)]. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-504-515

Вклад авторов

Л.Л. Головкина: разработка дизайна исследования, интерпретация данных, написание статьи;
А.Г. Стремоухова, Б.Б. Хасигова: выполнение серологического раздела работы;
Т.Д. Пушкина, Г.В. Атрошенко: выполнение полимеразной цепной реакции с коммерческими праймерами;
Р.С. Каландаров: участие в подготовке статьи для редакции;
Л.А. Кузьмина, В.А. Васильева, Е.Н. Паровичникова: выполнение клинического раздела исследования.

Authors' contributions

L.L. Golovkina: concept and design development, data interpretation, article writing;
A.G. Stremoukhova, B.B. Khasigova: serological part of the work;
T.D. Pushkina, G.V. Atroshchenko: polymerase chain reaction with commercial primers;
R.S. Kalandarov: article writing;
L.A. Kuzmina, V.A. Vasilieva, E.N. Parovichnikova: clinical part of the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Л. Головкина / L.L. Golovkina: <https://orcid.org/0000-0002-9423-2640>
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>
Б.Б. Хасигова / B.B. Khasigova: <https://orcid.org/0000-0002-3974-2189>
Г.В. Атрошенко / G.V. Atroshchenko: <https://orcid.org/0000-0001-6635-8791>
Р.С. Каландаров / R.S. Kalandarov: <https://orcid.org/0000-0002-7730-8367>
Л.А. Кузьмина / L.A. Kuzmina: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>
В.А. Васильева / V.A. Vasilieva: <https://orcid.org/0000-0003-0904-7385>
Е.Н. Паровичникова / E.N. Parovichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. 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: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-73-82



Лимфома Ходжкина у пациента с первичным иммунодефицитом: клинические особенности и подходы к лечению

К.И. Утешева¹, Е.С. Беляева¹, Т.Т. Валиев^{1,2}, А.А. Оджарова¹

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

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

Контакты: Кристина Игоревна Утешева kristinautesheva0@gmail.com

Первичные иммунодефициты (ПИД) – генетически детерминированные необратимые нарушения структуры и/или функций клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, сопровождающиеся частыми инфекционными заболеваниями и способствующие развитию злокачественных новообразований. У больных с ПИД лимфомы являются наиболее частым онкологическим заболеванием: неходжкинские лимфомы встречаются в 60 % случаев злокачественных новообразований, лимфома Ходжкина – в 20 %, лейкозы – в 10 %, солидные опухоли – в 10 %. Риск развития злокачественных лимфопролиферативных заболеваний при ПИД составляет 4–25 %, и в целом при ПИД частота развития онкологических заболеваний в 100–200 раз выше, чем в популяции иммунокомпетентных лиц. Результаты лечения злокачественных новообразований у детей с ПИД остаются неудовлетворительными в связи с высокой частотой рецидивов, рефрактерных форм, а также осложнений противоопухолевого лечения. В настоящей статье представлен клинический случай лечения лимфомы Ходжкина с нетипичной локализацией у пациентки с ПИД. Особенности данного случая – поражение мягких тканей орбиты, медленный ответ на лечение, высокая частота инфекционных осложнений при проведении стандартной химиотерапии.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, синдром Ниймеген, лимфома Ходжкина, химиотерапия, осложнение

Для цитирования: Утешева К.И., Беляева Е.С., Валиев Т.Т., Оджарова А.А. Лимфома Ходжкина у пациента с первичным иммунодефицитом: клинические особенности и подходы к лечению. Онкогематология 2022;17(3):73–82. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-73-82

Hodgkin lymphoma in patient with primary immunodeficiency: clinical features and treatment approaches

K.I. Utesheva¹, E.S. Belyaeva¹, T.T. Valiev^{1,2}, A.A. Odzharova¹

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

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

Contacts: Kristina Igorevna Utesheva kristinautesheva0@gmail.com

Primary immunodeficiencies (PID) are genetically determined irreversible disorders of structure and/or functions of the immune system's cellular and humoral components, accompanied by frequent infectious diseases and contributing to the development of malignant neoplasms. Lymphomas are the most frequent oncological disease in PID patients: non-Hodgkin's lymphomas occur in 60 % of malignant neoplasms cases, Hodgkin lymphoma – in 20 %, leukemias – in 10 %, solid tumors – in 10 %. The risk of malignant lymphoproliferative diseases in PID patients amounts to 4–25 %, with the overall incidence of cancer 100–200 times higher than in immunocompetent population. Results of malignant neoplasms treatment in children with PID remain unsatisfactory due to the high rate of relapsed, refractory disease and anticancer therapy complications.

This paper presents a clinical case of Hodgkin lymphoma with atypical localization in a female PID patient. Peculiarities of this case are eye socket soft tissue involvement, slow response to therapy, and a high rate of infectious complications.

Keywords: primary immunodeficiency, Nijmegen breakage syndrome, Hodgkin lymphoma, chemotherapy, complication

For citation: Utesheva K.I., Belyaeva E.S., Valiev T.T., Odzharova A.A. Hodgkin lymphoma in patient with primary immunodeficiency: clinical features and treatment approaches. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(3):73–82. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-73-82

Введение

Частота встречаемости первичных иммунодефицитов (ПИД) у детей составляет от 1:1000 до 1:5000 000 детского населения. ПИД крайне гетерогенная группа патологических состояний иммунной системы и включает нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Современная классификация ПИД в зависимости от поврежденного звена иммунитета представлена в таблице.

Гуморальные или В-клеточные иммунодефициты составляют 50 % от ПИД, комбинированные иммунодефициты – 30 %, дефекты фагоцитоза – 18 %, синдро-

мальные формы ПИД (в том числе дефекты репарации ДНК) – 14 %, дефекты комплемента – 2 % и др. [1].

В связи с нарушением функции противоопухолевого надзора со стороны иммунной системы больные с ПИД имеют вероятность развития злокачественных опухолей в 100–200 раз выше, чем иммунокомпетентные лица. Выделяют основные механизмы, способствующие развитию онкологических заболеваний при ПИД:

- рецидивирующие и хронические инфекции (как правило, вирусные), поддерживающие антигенную стимуляцию иммунной системы и, как следствие, лимфопролиферацию;

Классификация ПИД, предложенная IUIS [2]
The IUIS classification of PIDs [2]

Повреждение иммунной системы Immune system damage	ПИД PID
Дефекты клеточного и гуморального звеньев Cellular and humoral immunity defects	• Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность Т–В+ (при наличии В-лимфоцитов) • Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность Т–В– (при отсутствии В-лимфоцитов) • Синдром Оменна • Комбинированные дефекты • Severe combined immunodeficiency Т–В+ (if B-lymphocytes are present) • Severe combined immunodeficiency Т–В– (if B-lymphocytes are absent) • Omenn syndrome • Combined defects
Комбинированные ПИД, ассоциированные с синдромальными проявлениями Combined PID associated with syndromic features	• Врожденная тромбоцитопения • Дефекты репарации ДНК • Дефекты тимуса в сочетании с врожденными аномалиями • Иммунодефицит в сочетании с костными дисплазиями • Гипер-IgE-синдромы • Врожденный дискератоз • Дефекты витамина В₁₂ и метаболизма фолатов • Ангидротическая эктодермальная дисплазия • Дефекты кальциевых каналов • Congenital thrombocytopenia • DNA repair defects • Thymus defects with additional congenital anomalies • Immunodeficiency with additional osseous dysplasias • Hyper-IgE syndromes • Congenital dyskeratosis • Defects of vitamin B₁₂ and folate metabolism • Anhidrotic ectodermal dysplasia • Calcium channel defects
Преимущественно гуморальные дефекты Predominantly humoral defects	• Выраженное снижение содержания всех изотипов Ig со снижением уровня или полным отсутствием В-клеток • Выраженное снижение содержания 2 изотипов Ig с нормальным или сниженным уровнем В-клеток • Выраженное снижение IgG и IgA с нормальным/повышенным содержанием IgM и нормальным уровнем В-клеток • Гуморальные нарушения с нормальным уровнем В-клеток • Severe reduction of all Ig isotypes with decrease or complete absence of B cells • Severe reduction in 2 Ig isotypes with normal or reduced B cells levels • Severe decrease in IgG and IgA with normal/high IgM and normal B cells • Humoral defects with normal B-cell level

Окончание таблицы

End of table

Повреждение иммунной системы Immune system damage	ПИД PID
ПИД с иммунной дисрегуляцией PID with immune dysregulation	- Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз без гипопигментации - Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз с гипопигментацией - Дефекты Т-регуляторных клеток - Аутоиммунные состояния с лимфопролиферацией или без нее - Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром - Иммунная дисрегуляция с колитом - Интерферопатии 1-го типа - Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis without hypopigmentation - Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with hypopigmentation - Defects in T-regulatory cells - Autoimmune conditions with or without lymphoproliferation - Autoimmune lymphoproliferative syndrome - Immune dysregulation with colitis - Interferonopathy type 1
Количественные и качественные дефекты фагоцитов Quantitative and qualitative phagocytes defects	- Врожденные нейтропении - Дефекты адгезии лейкоцитов - Х-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь - Congenital neutropenias - Leucocyte adhesion defects - X-linked chronic granulomatous disease
Дефекты врожденного иммунитета Innate immunity defects	- Менделевская предрасположенность к микобактериальным инфекциям - Бородавчатая дисплазия эпидермиса - ПИД с предрасположенностью к тяжелым вирусным инфекциям (диссеминированная вакцинальная корь) - ПИД с предрасположенностью к герпетическим энцефалитам - ПИД с предрасположенностью к инвазивным микозам - Дефицит TLR-сигнального пути - Изолированная врожденная аспления - ПИД с повышенной восприимчивостью к трипаносомам - Mendelian susceptibility to mycobacterial disease - Epidermodysplasia verruciformis - PID with a predisposition to severe viral infections (disseminated vaccinated measles) - PID with a predisposition to herpetic encephalitis - PID with a predisposition to invasive fungal infections - Deficiency in the TLR signaling pathway - Isolated congenital asplenia - PID with increased susceptibility to trypanosomes
Аутовоспалительные заболевания Auto-inflammatory disorders	- ПИД, ассоциированные с дефектами инфламасомы - ПИД, не связанные с инфламмасомой - PIDs associated with inflammasome defects - PID not associated with inflammasome
Фенокопии ПИД, вызванные соматическими мутациями PID phenocopies associated with somatic mutations	- ПИД, ассоциированные с соматическими мутациями в генах <i>TNFRSF6</i>, <i>NRAS</i>, <i>KRAS</i>, <i>NLRP</i> - ПИД, ассоциированные с антителами (с герминальными мутациями в генах AIRE-аутоантител к IL-17 и/или IL-22, аутоантител к интерферону γ, IL-6, ГМ-КСФ, C1-ингибину, фактору H) - PIDs associated with somatic mutations in the <i>TNFRSF6</i>, <i>NRAS</i>, <i>KRAS</i>, <i>NLRP</i> genes - Antibody-associated PIDs (with germline mutations in genes of AIRE-autoantibodies to IL-17 and/or IL-22, autoantibodies to interferon-γ, IL-6, GM-CSF, C1-inhibin, factor H)

Примечание. ПИД — первичный иммунодефицит; UIIS — Международный союз иммунологических обществ; Ig — иммуноглобулин; IL — интерлейкин; ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

Note. PID — primary immunodeficiency; UIIS — International Union of Immunological Societies; Ig — immunoglobulin; IL — interleukin; GM-CSF — granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.

- более высокая вероятность инфицирования онкогенными вирусами (вирусом Эпштейна–Барр, вирусом герпеса человека 8-го типа);
- первичный дефект в иммунной системе, приводящий к нарушению Т-, НК-клеточной цитотоксичности, которая необходима для элиминации онкогенного клона;
- дефекты механизмов апоптоза, необходимого для элиминации опухолевых клеток;
- сочетание иммунодефицита с нарушением процессов репарации ДНК, приводящих к высокой частоте соматических мутаций, имеющих нередко протоонкогенный потенциал [1].

В зависимости от риска развития онкологических заболеваний среди ПИД выделяют следующие группы [3]:

- ПИД, при которых риск развития онкологических заболеваний высокий (20–50 %): синдромы хромосомных поломок (синдром Ниймеген (СН), синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиэктазия), дефицит ДНК-лигазы IV, синдром Блума, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1-го типа);
- ПИД, при которых риск развития онкологических заболеваний средний (5–20 %): общая вариабельная иммунная недостаточность, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, синдром Вискотта–Олдрича, гипер-IgM-синдром, селективный дефицит иммуноглобулина (Ig) A, синдром Мак-Кьюсика;
- ПИД, которые редко ассоциируются с онкологическими заболеваниями (<5 % случаев): ПИД с дефектами фагоцитоза (хроническая гранулематозная болезнь), гипер-IgE-синдром, X-сцепленная агаммаглобулинемия.

Среди ПИД выделяют группу заболеваний с хромосомной нестабильностью: анемия Фанкони, пигментная ксеродерма, синдром Блума, атаксия-телеангиэктазия и СН, при которых достаточно высока вероятность развития опухолей системы крови.

Синдром Ниймеген обусловлен мутациями в гене *NBN* и имеет высокую распространенность в славянской популяции, так как среди славян высока частота носителей мутации в гене *NBN* с.657_661del5. СН встречается повсеместно, но точная его частота в различных странах неизвестна [4]. Ряд авторов отмечают более высокую распространенность этого заболевания в странах Восточной Европы [2]. Более 90 % пациентов славянской популяции имеют в обеих аллелях гена *NBN* одну и ту же «славянскую мутацию» в экзоне 6 в виде делеции 5 пар оснований 657–661 del АСААА. Эта мутация вызывает сдвиг рамки считывания и приводит к полному отсутствию функции нибрина [4]. Также при СН описано еще 11 точечных мутаций, которые были выявлены в Германии, Канаде, Италии, Мексике, Великобритании, Нидерландах и России. Эти мутации располагаются как в экзоне 6, так и других экзонах и описаны лишь у отдельных семей.

Ген *СН* был картирован на длинном плече хромосомы 8 (8q21) в 1998 г. и первоначально назван *NBS1*, а в последующем переименован в *NBN* [5]. Этот ген кодирует синтез нибрина — белка с молекулярной массой 95 кДа. Нибрин участвует в образовании тримерного комплекса MRN с 2 другими белками — MRE11 и RAD50 — и контролирует репарацию парных разрывов двуспиральной ДНК, индуцированных ионизирующим излучением или возникающих в норме при митотической реаранжировке в зрелых лимфоцитах. На основе восстановленной ДНК впоследствии обеспечивается синтез разнообразных специфических антител и Т-клеточных рецепторов. Синтез антител и рецепторов обеспечивает не только иммунный ответ, но и созревание Т- и В-лимфоцитов.

С учетом хромосомной нестабильности у пациентов с СН невозможно проведение лучевой терапии ввиду крайне высокого риска развития осложнений. В связи с этим лечение пациентов с лимфомами, развившимися на фоне СН, представляет собой большую клиническую проблему. В литературе представлены случаи, в которых при своевременном назначении заместительной терапии Ig и профилактической противомикробной терапии удавалось провести противоопухолевое лечение, в том числе трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Тем не менее лечение лимфом у пациентов с ПИД представляет собой сложную клиническую проблему, поскольку в данной группе больных крайне высок риск инфекционных (часто фатальных) осложнений, высока частота рецидивов и рефрактерного течения лимфом. Около 40 % больных лимфомами на фоне ПИД погибают от прогрессирования, рецидивов лимфом, а 60 % — от инфекционных осложнений.

Клинический случай

У пациентки Ш., 17 лет, в январе 2020 г. были отмечены покраснение правого глаза, чувство жжения. По месту жительства пациентка была осмотрена врачом-педиатром, офтальмологом. По данным ультразвукового исследования мягких тканей орбиты (01.10.2020) в проекции слезного мешка определялась структура неправильной формы размером 23 × 17 мм. Отмеченные изменения мягких тканей правой орбиты расценены как проявления абсцесса слезного мешка справа, в связи с чем ребенок был госпитализирован в отделение гнойной хирургии. При обследовании в условиях стационара была заподозрена опухоль правой орбиты. Для уточнения диагноза и определения тактики лечения пациентка направлена в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 7-й беременности, 2-х срочных родов (родоразрешение на сроке 36–37 нед), масса при рождении 2100 г, рост 41 см. В раннем детском возрасте на основании фенотипических признаков (микроцефалия, «птичье» лицо) был установлен диагноз СН. По мере взросления ребенок отставал

в психическом и умственном развитии. Осмотрен врачом-генетиком, по данным генетического обследования выявлены генетические признаки СН — мутация *NBN* с.657_661del5. Пациентка наблюдалась педиатром, иммунологом, проводились контроль уровня сывороточных Ig, заместительная терапия внутривенными человеческими Ig (ВИГ) 1 раз в 2–3 мес.

В детстве и подростковом возрасте пациентка часто болела, перенесла инфекционный мононуклеоз, воспалительные рецидивирующие заболевания придаточных пазух носа, верхних и нижних дыхательных путей (гайморит, бронхит, пневмонии 1–2 раза в год, острые респираторные вирусные инфекции до 5 раз в год).

При физикальном осмотре в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина отмечались отечность верхнего века справа, объемное образование мягких тканей орбиты с выраженной гиперемией размером около 3×3 см, безболезненное при пальпации, без отделяемого (рис. 1). Выраженных признаков периферической лимфаденопатии не наблюдалось. Видимые слизистые оболочки не изменены. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, несколько ослаблено в нижних отделах слева. Частота дыхания 19 в минуту, артериальное давление 124/79 мм рт. ст. Живот правильной формы, мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень и селезенка при пальпации и перкуссии в пределах нормы. Мочеиспускание самостоятельное, безболезненное. Стул оформленный, регулярный.

По данным общего анализа крови (12.10.2020) без клинически значимых отклонений. В биохимическом анализе крови (12.10.2020) выявлено повышение уровня С-реактивного белка до 59,4 мг/л, уровень лактатдегидрогеназы в пределах референсных значений — 253 Ед/л; остальные показатели не изменены.

При анализе сывороточных Ig отмечено снижение уровня IgG до 4,850 г/л (норма 7,000–16,000 г/л), IgA до 0,279 г/л (норма 0,700–4,000 г/л), IgM до 0,188 г/л (норма 0,400–2,300 г/л).

По результатам компьютерной томографии (КТ) (12.10.2020) определялось уменьшение нижней доли левого легкого в объеме за счет наличия безвоздушного участка, расположенного преимущественно в S8, с распространением на S9; его контуры фестончатые, четкие не на всем протяжении. Прилежащая междолевая щель деформирована, смещена кзади. Частично в S9 снижена пневматизация по типу «матового стекла». В верхних отделах S10 визуализировалась воздушная булла ~1,0 см в диаметре. Наряду с этим в легочной ткани выявлялись множественные очажки 0,2–0,5 см в диаметре, часть из них неправильной формы, расположены перибронхиально. Просветы мелких бронхов расширены. На фоне тяжистой клетчатки средостения определялись множественные отдельно лежащие лимфатические узлы ретростернальной, паратрахеальной, парааортальной, паракавадной и бифуркационной групп от 0,5 до 2,0 см в наибольшем измерении. Селезенка увеличена, необычной Z-образной формы, состоящая из 2 объединенных фрагментов. Структура селезенки неоднородная, с множественными узловыми образованиями до 6–8 мм в диаметре. Выявленные изменения соответствовали двусторонней пневмонии, внутригрудной лимфаденопатии, спленомегалии.

Данные ультразвукового исследования (13.10.2020): по всей медиальной стенке правой орбиты прилежит объемное образование размером $37 \times 28 \times 25$ мм, структура солидная, форма неправильная, медиальный край опухоли не визуализируется (распространяется глубже?). Кровоток в опухоли высокой интенсивности. Окружающие мягкие ткани отечные, утолщенные. Глазное яблоко смещено вниз и вправо, деформировано опухолью по медиальной стороне. Структура глазного яблока не нарушена, среды прозрачные, сетчатка прилежит, зрительный нерв не изменен. Левая орбита, глазное яблоко без особенностей. Отмечаются увеличенные и измененные (гипоэхогенные, структура стертая, форма неправильная) лимфатические узлы шеи: нижние яремные справа размером до 16×8 мм; над- и подключичные справа и слева — до 21×15 мм; паратрахеальные множественные — до 18×12 мм. Другие группы лимфатических узлов (околоушные, верхние и средние яремные, аксиллярные, паховые) не увеличены, средней эхогенности, структура не изменена. Печень не увеличена (косой вертикальный размер 150 мм), в S6 единичный гипоэхогенный очаг размером 11×8 мм, сосудистый рисунок не изменен, контуры ровные, углы не закруглены. Воротная вена не расширена. Внутривенные желчные протоки не расширены. Селезенка размером 129×59 мм, Z-образной формы. В паренхиме селезенки отмечаются множественные гипоэхогенные очаги до 9 мм в диаметре.



Рис. 1. Опухолевое образование правой орбиты. Состояние после биопсии. Отек мягких тканей

Fig. 1. Tumor of the right orbit. Status after biopsy. Soft tissue edema

В брюшной полости и забрюшинном пространстве — множественные гипоехогенные лимфатические узлы до 25 мм в диаметре. Ультразвуковая картина в большей степени соответствует опухолевому образованию правой орбиты с поражением лимфатических узлов шеи, брюшной полости, забрюшинного пространства, печени, селезенки.

Результат исследования сердечной функции (электрокардиография и эхокардиография от 15.10.2020) — возрастная норма.

Проведена биопсия надключичного лимфатического узла слева и мягких тканей орбиты. По данным гистологического исследования в лимфатическом узле и опухолевом образовании орбиты — рост лимфомы из крупных лимфоидных клеток. Структура лимфатического узла изменена, центры размножения фолликулов редуцированы за счет диффузной пролиферации гистиоцитов и малых лимфоцитов. Среди клеток реактивного инфильтрата — крупные лимфоидные клетки с дольчатыми ядрами типа Березовского—Рид—Штернберга. При иммуногистохимическом исследовании в крупных лимфоидных клетках обнаружена экспрессия CD20, CD30, CD15, MUM1, Ki-67. Отсутствовала экспрессия CD3, CD4, ALK, EMA, CD10, Bcl-2, Bcl-6, TdT. Морфоиммунологические признаки лимфомы Ходжкина, смешанно-клеточный вариант.

Для уточнения распространенности опухолевого процесса проведена инициальная позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ), по данным которой определялись активные опухолевые очаги в образовании правой орбиты, лимфатических узлах по обе стороны диафрагмы (левом подчелюстном, над-, подключичных, внутригрудных, внутрибрюшных и забрюшинных), печени, селезенке. Дополнительно выявлены воспалительные изменения в легких (рис. 2).

На основании комплексного лабораторно-инструментального обследования установлен диагноз: лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант; поражение лимфатических узлов шеи, над- и подключичных, средостения, брюшной полости и забрюшинного пространства, мягких тканей правой орбиты, печени, селезенки; IV стадия.

С учетом отягощенного соматического статуса за счет ПИД, частых инфекционно-воспалительных заболеваний в анамнезе, течения пневмонии на момент начала противоопухолевого лечения принято решение о невозможности проведения интенсивной полихимиотерапии (ПХТ). Было решено провести ПХТ по схеме ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) с редукцией доз препаратов на 30 % при параллельном введении ВИГ с заместительной целью.

Проведено 4 курса ПХТ по схеме ABVD. Пациентка лечение переносила тяжело, с длительными периодами аплазии кроветворения, присоединением фебрильной нейтропении, необходимостью выполнения интенсивной сопроводительной терапии. По результатам контрольной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ отмечена положительная дина-

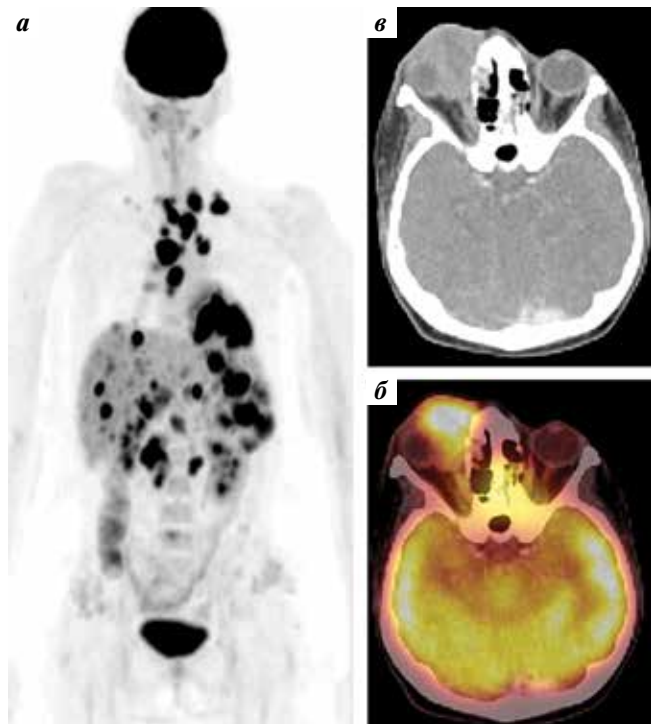


Рис. 2. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, до лечения: а — проекция максимальной интенсивности; б, в — совмещенные аксиальные срезы области орбит
Fig. 2. Positron emission tomography combined with computed tomography, before treatment: a — maximum intensity projection; б, в — combined axial slices of the orbit area

мика в виде уменьшения размера образования медиальных отделов правой орбиты на 33 % и метаболической активности (уменьшение стандартизированного уровня захвата с 24,24 до 3,04), выраженного снижения метаболической активности и уменьшения размеров других опухолевых очагов. По шкале Deauville ответ соответствовал DC4 (рис. 3).

По сравнению с данными инициальной ПЭТ/КТ отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения размеров и метаболической активности всех указанных ранее узлов и конгломератов, а также инфильтрата в нижней доле левого легкого (DC4).

При контрольном обследовании перед очередным курсом ПХТ по данным эхокардиографии от 16.04.2021 отмечено снижение фракции выброса с 62 до 53 %. Пациентка осмотрена кардиологом, установлен диагноз: вторичная кардиомиопатия, назначен убидекаренон. Кроме этого, пациентка стала предъявлять жалобы на снижение чувствительности в верхних и нижних конечностях. Осмотрена неврологом, клиническая картина расценена как проявления периферической полинейропатии, назначены витамины группы В, глутаминовая кислота. С учетом развившихся осложнений решено изменить схему терапии на CPD/ABV (циклофосфамид, преднизолон, дакарбазин/доксорубицин, блеомицин, винбластин).

Уровень сывороточных Ig (17.04.2022) был снижен: IgA — 0,279 г/л, IgG — 6,04 г/л, IgM — 0,188 г/л, в связи

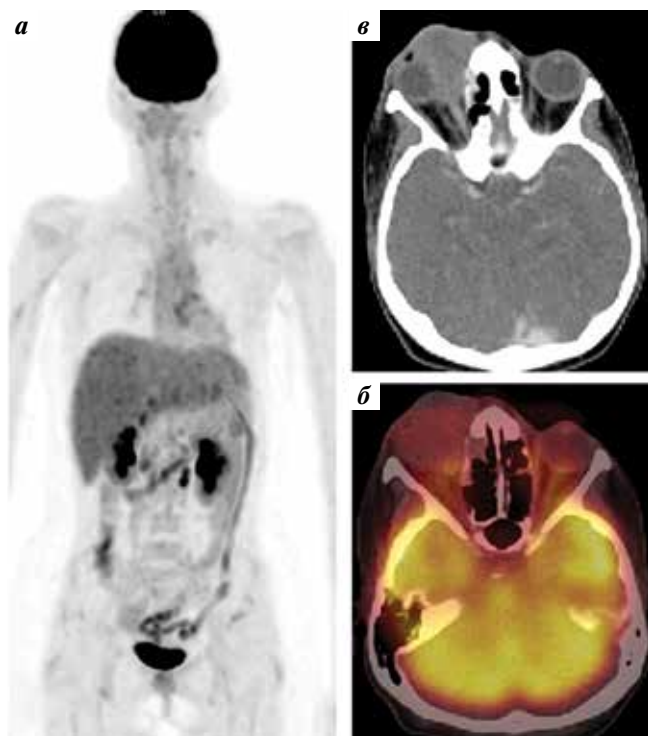


Рис. 3. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, после 4 курсов полихимиотерапии: а — проекция максимальной интенсивности; б, в — совмещенные аксиальные срезы области орбит

Fig. 3. Positron emission tomography combined with computed tomography, after 4 chemotherapy courses: а — maximum intensity projection; б, в — combined axial slices of the orbit area

с чем продолжена заместительная терапия ВИГ с положительным эффектом в виде повышения уровня Ig до нормальных значений.

На 7-й день перерыва после курса CPD/ABV в клиническом анализе крови отмечены лейкопения и нейтропения IV степени. Произошел эпизод фебрильной нейтропении с повышением температуры тела до 39,8 °C. По данным микробиологического исследования крови роста микроорганизмов не обнаружено, пациентка получала эмпирическую антибактериальную и противогрибковую терапию (пиперациллин + тазобактам, амикацин, ванкомицин, вориконазол). Сохранялся субфебрилитет. В целях стимуляции лейкопоза больная получала ГМ-КСФ в течение 5 дней. По данным КТ органов грудной клетки выявлены признаки двусторонней пневмонии, плеврит слева. С учетом картины сохраняющейся двусторонней пневмонии и появления плеврита слева решено провести бронхоальвеолярный лаваж. При микробиологическом исследовании бронхоальвеолярного лаважа обнаружен рост *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*. С учетом чувствительности идентифицированных микроорганизмов препарат пиперациллин + тазобактам был заменен на меропенем, добавлены полимиксин В, ингаляции с колестиметатом натрия. Проводимая терапия с умеренным эффектом — температура тела нормализовалась, но по данным КТ признаки пневмонии сохранялись.



Рис. 4. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, после 4 курсов полихимиотерапии. Отрицательная динамика в виде увеличения размеров и метаболической активности забрюшинных лимфатических узлов, появления метаболически активного участка в рукоятке грудины (DC5): а — проекция максимальной интенсивности; б — совмещенный аксиальный срез области орбит; в — совмещенный аксиальный срез области грудины; г — совмещенный аксиальный срез на уровне забрюшинных лимфатических узлов

По результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (15.06.2021) определялась отрицательная динамика. Отмечалось повышение метаболической активности в единичных забрюшинных лимфатических узлах на уровне L1–L2 с увеличением их размеров до 16 × 11 и до 21 × 13 мм (ранее до 13 × 8 мм), определялось увеличение участка уплотнения в рукоятке грудины с появлением метаболической активности (DC5). По сравнению с предыдущим исследованием в других ранее определяемых опухолевых очагах отмечалась стабилизация. Изменения в легких с отрицательной динамикой по данным КТ и увеличением метаболической активности (рис. 4).

В связи с отсутствием эффективности системной антибактериальной и противогрибковой терапии, отрицательной динамикой по данным ПЭТ/КТ нельзя исключить прогрессию лимфомы Ходжкина. Пациентке проводилась терапия ниволумабом, продолжена антибактериальная и противогрибковая терапия. Однако при контрольной КТ (02.08.2021) выявлена отрицательная динамика в виде увеличения количества очаговых и инфильтративных изменений в обоих легких, появления очагов деструкции. Повторное проведение бронхоальвеолярного

лаважа позволило выявить *Staphylococcus epidermidis* и *Stenotrophomonas maltophilia*. С учетом чувствительности микроорганизмов проводилась терапия линезолидом и ко-тримоксазолом. Тем не менее при контрольной КТ отмечена отрицательная динамика (без клинически значимых признаков). При попытке иммунологического исследования на *Mycobacterium tuberculosis* методом T-SPOT обнаружена недостаточная функциональная активность Т-лимфоцитов, в связи с чем выявить их сенсибилизацию к антигенам *M. tuberculosis* и предоставить однозначный результат исследования не представлялось возможным.

По данным контрольной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (23.08.2021) отмечалась дальнейшая отрицательная динамика со стороны опухолевых изменений в лимфатических узлах по обе стороны диафрагмы, селезенке, костном мозге. С учетом появления большого количества новых очагов, существенного увеличения уровней накопления радиофармацевтического препарата и размеров ранее определявшихся опухолевых очагов изменения с наибольшей вероятностью соответствовали истинному прогрессированию заболевания — DC5 (рис. 5).

Для морфологического подтверждения была рекомендована биопсия метаболически активных очагов, от которой пациентка и ее законные представители отказались. Больная была выписана из отделения под наблюдение врача-детского онколога по месту жительства для проведения метронушной терапии в объеме: преднизолон

20 мг/м² внутрь в 1–7-й дни, ломустин 80 мг/м² внутрь в 1-й день, этопозид 100 мг/циклофосфамид 50 мг внутрь в 1–3-й дни.

Рекомендованное лечение проводится по месту жительства. По данным на апрель 2022 г. пациентка жива.

Обсуждение

Одним из ПИД, ассоциированных со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями, является СН. Его клинические признаки — микроцефалия (определяемая обычно уже при рождении ребенка), типичные изменения лицевого скелета по типу «птичьего» лица (скошенный лоб, гипоплазия нижней челюсти, выступающая вперед средняя часть лица с большим носом), монголоидный разрез глаз, диспластичные уши, короткая шея, гипертелоризм. С возрастом развивается комбинированный иммунодефицит, результатом которого являются частые инфекционные заболевания [6]. Психомоторное развитие страдает незначительно, несмотря на прогрессирующую микроцефалию.

У пациентов с СН отмечается Т-клеточный дефицит, характеризующийся снижением абсолютного числа CD3⁺-лимфоцитов, количества CD4⁺-хелперов, соотношения CD4⁺/CD8⁺ (<1,0), снижением/отсутствием наивных CD4⁺-Т-клеток. В-клеточный иммунитет характеризуется снижением абсолютного количества В-клеток (CD19⁺, CD20⁺), дефицитом сывороточных Ig.

У большинства пациентов с СН не определяются поствакцинальные антитела (против столбняка, дифтерии, полиомиелита, гепатита В) [7].

Наиболее частым дефектом при СН является дефицит IgG4 и/или IgG2 с последующим дефицитом общего IgG и IgA. При нормальном содержании общих Ig сыворотки (IgM, IgG, IgA) показано, что может быть дефицит подклассов IgG, в основном IgG2 и/или IgG4 [6].

При диагностике СН возможно определение TREC/KREC. По данным литературы, низкие показатели TREC и KREC описаны у весьма небольшого числа пациентов с СН [4].

При наличии всех вышеперечисленных признаков основным методом диагностики СН считается молекулярно-генетическое исследование — определение мутации в гене *NBN*. Большинство пациентов с СН являются гомозиготными по мутации *NBN* с. 657_661del5. Все известные мутации находятся в экзонах 6–10 гена *NBN* [6].

Лечение больных с СН включает заместительную терапию ВИГ при уровне IgG <2,5–3,0 г/л. Детям с дефицитом IgG2 внутривенные Ig назначают в дозе 400–600 мг/кг 1 раз в месяц. Больным с рецидивирующими и хроническими инфекциями респираторного тракта назначают постоянные или периодические курсы антибактериальной терапии.

Больные СН находятся в группе высокого риска развития злокачественных новообразований, как правило

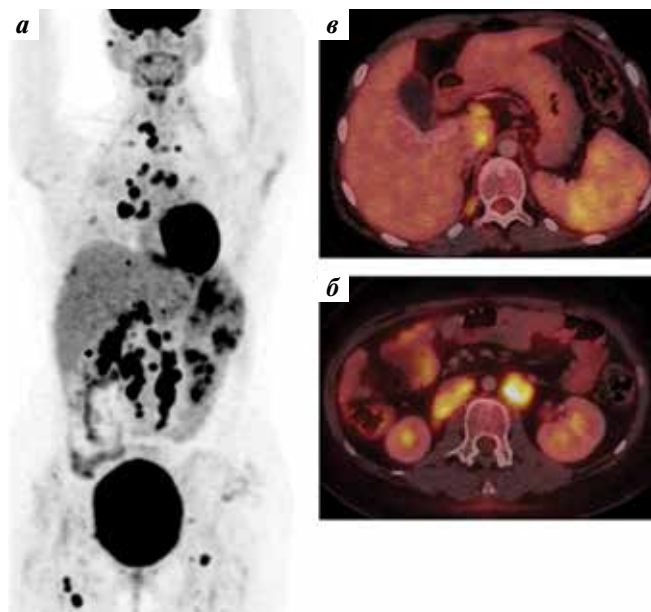


Рис. 5. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией. Дальнейшая отрицательная динамика: а — проекция максимальной интенсивности (множественные опухолевые очаги) — DC5; б — совмещенный аксиальный срез области селезенки; в — совмещенный аксиальный срез области забрюшинных лимфатических узлов

Fig. 5. Positron emission tomography combined with computed tomography. Continued negative dynamics: a — maximum intensity projection (multiple tumor foci) — DC5; б — combined axial slice of the spleen; в — combined axial slice at the level of retroperitoneal lymph nodes

лимфоидной природы. Не существует стандартных протоколов лечения опухолей у пациентов с СН, многие клиники используют редуцированные схемы ПХТ и избегают облучения. Снижение интенсивности химиотерапевтических режимов обусловлено высокой частотой инфекционных эпизодов, осложняющих постхимиотерапевтический период. Кроме этого, при лечении лимфом, ассоциированных с СН, отмечен повышенный риск антрациклиновой кардиомиопатии [7]. В связи с редукцией доз химиопрепаратов и высокой частотой осложнений терапии эффективность проводимого лечения низкая.

Представленный клинический пример демонстрирует развитие лимфомы Ходжкина у пациентки с СН на 17-м году жизни. Следует отметить нетипичную локализацию лимфомы Ходжкина — мягкие ткани правой орбиты, что стало сложной задачей для врачей первичного звена, и в результате от первых симптомов заболевания до установления клинического диагноза прошло 10 мес. Даже несмотря на редукцию доз химиопрепаратов в схеме ABVD, был получен частичный противоопухолевый ответ. Лечение осложнялось длительной аплазией кроветворе-

ния, развитием инфекционных осложнений, несмотря на проведение заместительной терапии ВИГ. По мере увеличения числа циклов ПХТ частота и степень тяжести инфекционных осложнений нарастали, межкурсовые интервалы были увеличены, и в результате возникло прогрессирование лимфомы Ходжкина. На фоне метрoномной терапии, включающей преднизолон, ломустин, этопозид/циклофосфамид, пациентка жива в течение 6 мес.

Заключение

Таким образом, при наблюдении за пациентами с СН следует иметь в виду высокий риск развития у них ЗНО. При первом подозрении на ЗНО обязательно следует направлять больного на консультацию к детскому онкологу-гематологу. Однако даже при своевременном выявлении ЗНО, применении менее интенсивных схем терапии лечение осложняется длительной лейко- и нейтропенией, пневмониями и другими инфекционными эпизодами. Поиск оптимальных по эффективности и токсичности схем лечения лимфом у пациентов с СН является актуальной и не решенной в настоящее время задачей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mueller B.U., Pizzo P.A. Cancer in children with primary or secondary immunodeficiencies. *J Pediatr* 1995;126(1):1–10.
- Ochs H.D., Hitzig W.H. History of primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12(6):577–87. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32835923a6
- Tran H., Nourse J., Hall S. et al. Immunodeficiency-associated lymphomas. *Blood Rev* 2008;22(5):261–81.
- Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 749 с. [Yarilin A.A. Immunology. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 749 p. (In Russ.)].
- Saar K., Chrzanowska K.H., Stumm M. et al. The gene for the ataxia-telangiectasia variant, Nijmegen breakage syndrome, maps to a 1-cM interval on chromosome 8q21. *Am J Hum Genet* 1997;60:605–10.
- Дерипапа Е.В., Швецов О.А., Абрамов Д.С. и др. Анализ частоты развития лимфом у детей с первичными иммунодефицитными состояниями. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2016;15(1):61–5. [Deripapa E.V., Shvets O.A., Abramov D.S. et al. Analysis of the incidence of lymphomas in children with primary immunodeficiencies. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2016;15(1):61–5. (In Russ.)]. DOI: 10.24287/1726-1708-2016-15-1-61-65
- Engel K., Rudelius M., Meinel F.G. et al. Cite this article as: Engel et al.: An adult patient with Nijmegen breakage syndrome and Hodgkin's lymphoma. *BMC Hematology* 2014;14(2):2. DOI: 10.1186/2052-1839-14-2

Вклад авторов

К.И. Утешева, Е.С. Беляева, Т.Т. Валиев, А.А. Оджарова: разработка концепции статьи, обзор литературы по теме статьи, предоставление материалов исследования, анализ результатов исследования, написание текста рукописи, окончательное одобрение текста рукописи.

Authors' contributions

K.I. Utesheva, E.S. Belyaeva, T.T. Valiev, A.A. Odzharaova: article concept, literature review, provision of research materials, results analysis, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.И. Утешева / K.I. Utesheva: <https://orcid.org/0000-0002-1268-2171>
 Е.С. Беляева / E.S. Belyaeva: <https://orcid.org/0000-0002-5303-8411>
 Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>
 А.А. Оджарова / A.A. Odzharaova: <https://orcid.org/0000-0003-3576-6156>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Соблюдение прав пациентов. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.
Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-83-88



Нейтрофильный гиперлейкоцитоз в дебюте множественной миеломы

И.Г. Рехтина, Л.Ю. Колосова, В.А. Хышова, А.М. Ковригина, Л.П. Менделеева

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

Контакты: Виктория Александровна Хышова viktoria2102@icloud.com

Нейтрофильный лейкоцитоз нехарактерен для множественной миеломы (ММ) и служит основанием для исключения конкурентного миелопролиферативного новообразования.

Представлено клиническое наблюдение пациента с ММ, у которого в дебюте заболевания отмечались нейтрофильный гиперлейкоцитоз ($75 \times 10^9/\text{л}$), гепато- и спленомегалия. При обследовании не обнаружено t(9;22), гена *BCR/ABL* и мутации *JAK2V617F*. Для исключения сочетания ММ с хроническим нейтрофильным лейкозом было выполнено исследование клинически значимой части гена *CSFR3R*. Отсутствие мутации гена *CSFR3R* позволило исключить хронический нейтрофильный лейкоз и с уверенностью начать лечение ММ. После 1-го курса терапии по программе «бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон» нормализовались показатели крови, уменьшились размеры печени и селезенки. После 6 курсов терапии была достигнута полная гематологическая ремиссия. Попытка мобилизации периферических стволовых клеток крови с введением циклофосфамада оказалась неудачной. Эффективность противомиеломной терапии доказала правильность диагноза и выбранной тактики лечения.

Нейтрофильный лейкоцитоз при ММ объясняется способностью плазматических клеток в ряде случаев синтезировать гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. При наличии плазмноклеточной опухоли исследование гена *CSFR3R* может иметь решающее значение в дифференциальном диагнозе реактивного нейтрофильного лейкоцитоза вследствие ММ и сочетания ММ с хроническим нейтрофильным лейкозом.

Ключевые слова: множественная миелома, гиперлейкоцитоз, хронический нейтрофильный лейкоз

Для цитирования: Рехтина И.Г., Колосова Л.Ю., Хышова В.А. и др. Нейтрофильный гиперлейкоцитоз в дебюте множественной миеломы. Онкогематология 2022;17(3):83–8. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-83-88

Neutrophilic hyperleukocytosis in the multiple myeloma onset

I.G. Rekhtina, L. Yu. Kolosova, V.A. Khyshova, A.M. Kovrigina, L.P. Mendeleeva

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

Contacts: Viktoriya Aleksandrovna Khyshova viktoria2102@icloud.com

Neutrophilic leukocytosis is not specific for multiple myeloma (MM) and is a reason for the exclusion of myeloproliferative neoplasm.

A clinical case of MM patient with neutrophilic hyperleukocytosis ($75 \times 10^9/\text{L}$), liver and spleen enlargement at the disease onset is presented. Examination did not reveal t(9;22), *BCR/ABL* gene and *JAK2V617F* mutation. To exclude the combination of MM with chronic neutrophilic leukemia, a study of the clinically significant part of the *CSFR3R* gene was performed. The absence of a *CSFR3R* gene mutation made it possible to exclude chronic neutrophilic leukemia and start MM treatment. After the 1st therapy course with bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone, blood counts returned to normal, liver and spleen size decreased. After 6 therapy courses, complete hematological remission was achieved. An attempt to mobilize peripheral blood stem cells with cyclophosphamide was unsuccessful. The effectiveness of antimyeloma therapy proved the correctness of the diagnosis and the chosen treatment tactics.

Neutrophilic leukocytosis in MM is explained by the ability of plasma cells to synthesize granulocyte colony-stimulating factor in some cases. In the presence of a plasma cell tumor, the analysis of the *CSFR3R* gene may be of decisive importance in the differential diagnosis of reactive neutrophilic leukocytosis due to MM and the combination of MM with chronic neutrophilic leukemia.

Keywords: multiple myeloma, hyperleukocytosis, chronic neutrophilic leukemia

For citation: Rekhtina I.G., Kolosova L.Yu., Khyshova V.A. et al. Neutrophilic hyperleukocytosis in the multiple myeloma onset. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(3):83–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-83-88

Нейтрофильный лейкоцитоз нехарактерен для множественной миеломы (ММ) и служит основанием для исключения сочетанного миелопролиферативного заболевания. Редкие случаи сочетания ММ с Ph^+ -хроническим миелоидным лейкозом и Ph^- -миелопролиферативными новообразованиями — истинной полицитемией, первичным миелофиброзом — описаны в литературе и, безусловно, представляют научный и практический интерес [1–9]. Трудности возникают при отсутствии специфичных молекулярно-цитогенетических маркеров миелопролиферативных новообразований, что требует проведения дифференциального диагноза ММ в сочетании с хроническим нейтрофильным лейкозом и гиперлейкоцитозом вследствие ММ.

Хронический нейтрофильный лейкоз — редкое *BCR-ABL1* негативное миелопролиферативное заболевание, характеризующееся пролиферацией преимущественно зрелых нейтрофилов, гранулоцитарной гиперплазией костного мозга и гепатоспленомегалией. До 2016 г. диагноз хронического нейтрофильного лейкоза основывался исключительно на клинических и лабораторных признаках. В 2016 г. в рекомендации по диагностике был включен молекулярный маркер — мутация гена *CSF3R*, который стал ключевым диагностическим критерием этого заболевания. Диагноз хронического нейтрофильного лейкоза устанавливают при наличии следующих признаков:

- в клиническом анализе крови: количество лейкоцитов $\geq 25 \times 10^9/\text{л}$, сегментоядерные нейтрофилы $\geq 80\%$, промиелоциты, миелоциты и метамиелоциты $< 10\%$, миелобласты (крайне редко), моноциты $< 1 \times 10^9/\text{л}$;
- в трепанобиоптате: гиперклеточный костный мозг, повышены число и процент нейтрофильных гранулоцитов, нормальное созревание нейтрофилов, миелобластов $< 5\%$ от ядросодержащих клеток;
- отсутствие *BCR-ABL1*⁺-хронического миелолейкоза, Ph^- -миелопролиферативного новообразования — истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии или первичного миелофиброза;
- отсутствие мутации генов *PDGFRA*, *PDGFRB*, или *FGFR1*, или *PCM1-JAK2*;
- наличие мутации *CSF3RT618I* или других активирующих мутаций *CSF3R*;
- при отсутствии мутации гена *CSFR3R* длительность нейтрофилеза более 3 мес, спленомегалия и отсутствие плазмоклеточной дискразии или доказательств клональности миелоидных клеток по данным цитогенетических или молекулярных исследований [4].

Случаи ММ, протекающей с гиперлейкоцитозом, крайне редки и всегда вызывают диагностические и терапевтические трудности. Нейтрофильный лейкоцитоз при ММ обусловлен способностью плазматических клеток в ряде случаев синтезировать гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). Экспрессия Г-КСФ в цитоплазме плазматических клеток была до-

казана иммуногистохимически, при этом отмечалось высокое содержание Г-КСФ в плазме (в 7 раз выше нормы). Изменений структуры гена *CSF3R* в плазматических клетках не выявлено [10–16]. Интересно, что в описанных случаях ММ с нейтрофильной лейкомоидной реакцией наблюдались гепатомегалия и спленомегалия, которые, как и лейкоцитоз, уменьшались на фоне противомиеломной терапии [2]. При наличии плазмоклеточной опухоли исследование гена *CSFR3R* может иметь решающее значение в дифференциальном диагнозе реактивного нейтрофильного лейкоцитоза вследствие ММ и хронического нейтрофильного лейкоза.

Клинический случай

Пациент М.Н.Н., 64 лет, поступил в НМИЦ гематологии в августе 2021 г. с жалобами на общую слабость, резкое снижение массы тела (20 кг за 1,5 года). Из анамнеза известно, что 3 года назад (в декабре 2018 г.) в анализе крови впервые был выявлен нейтрофильный лейкоцитоз (количество лейкоцитов $20 \times 10^9/\text{л}$, сегментоядерных нейтрофилов 77 %). Обследование и лечение не проводились.

В августе 2021 г. были диагностированы гепатомегалия и спленомегалия. В анализе крови: количество гемоглобина 110 г/л, лейкоцитов $75 \times 10^9/\text{л}$, миелоцитов 1 %, палочкоядерных нейтрофилов 7 %, сегментоядерных нейтрофилов 85 %, лимфоцитов 4 %, моноцитов 3 %, тромбоцитов $200 \times 10^9/\text{л}$. Данные цитогенетического исследования костного мозга: нормальный кариотип, t(9;22) не выявлено. При молекулярном исследовании и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) гена *BCR/ABL* мутации *JAK2V617F* не выявлено, на основании чего были исключены Ph^+ -хронический миелолейкоз и первичный миелофиброз. В связи с выраженным лейкоцитозом пациенту была назначена гидроксимочевина (на фоне терапии число лейкоцитов составляло $30\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$).

В миелограмме (дважды) число плазматических клеток составляло 2–5,6 %. Однако в трепанобиоптате костного мозга на фоне резко гиперклеточного костного мозга выявлена очагово-интерстициальная инфильтрация плазматическими клетками. Гранулоцитарный росток был расширен, очагово омоложен, представлен клеточными элементами на всех этапах дифференцировки с примерно равным соотношением клеток промежуточного и зрелого пула. Мегакариоциты в достаточном количестве, обычных размеров и морфологии, расположены межтрабекулярно разрозненно (рис. 1, 2).

Иммуногистохимически доказана экспрессия плазматическими клетками в составе инфильтратов CD138 (мембранная реакция) (рис. 3), CD38 (мембранная реакция), CD56 (слабая мембранная реакция), MUM1 (ядерная реакция); отмечались рестрикция легкой цепи λ (κ^+ -клетки единичны) (рис. 4, 5), aberrantное отсутствие экспрессии CD19. При оценке индекса пролиферативной активности Ki-67 на фоне высокой пролиферативной активности в клетках миелопоэза визуализировались очаги

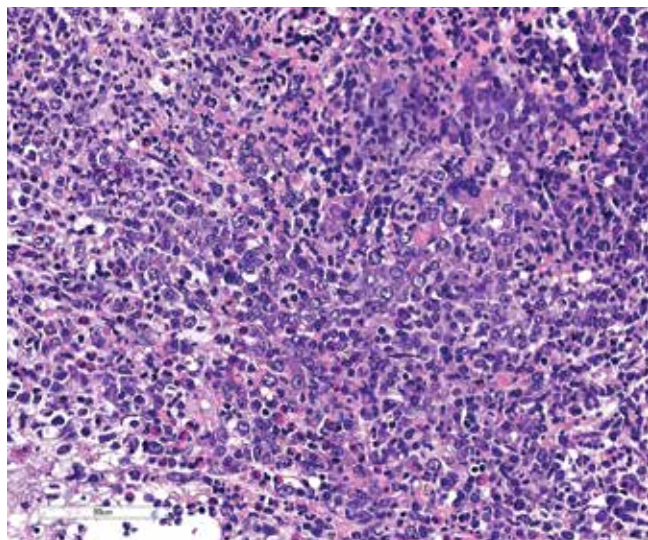


Рис. 1. Гистологический препарат. Трепанобиоптат костного мозга. В костномозговых полостях определяется гиперклеточный костный мозг с признаками расширения и омоложения гранулоцитарного ростка, увеличенным количеством клеток эозинофильного ряда. Плазматические клетки расположены разрозненно и в виде небольших групп (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

Fig. 1. Histological preparation. Bone marrow trephine biopsy. Hypercellular bone marrow with signs of expansion and rejuvenation of the granulocytic line and increased number of eosinophilic cells is determined. Plasma cells are located separately and as small groups (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$)

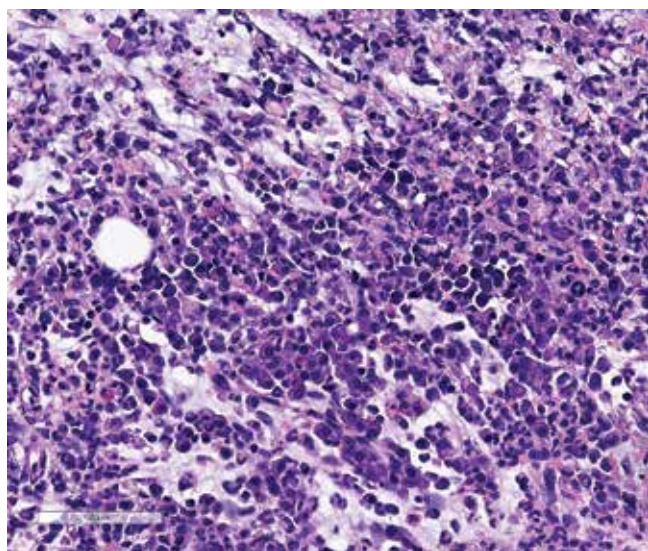


Рис. 2. Гистологический препарат. Трепанобиоптат костного мозга. В костномозговой полости присутствуют рыхлые скопления зрелых плазматических клеток с наличием клеток среднего размера с эксцентрически расположенными ядрами, различимыми ядрышками – с морфологией проплазмочитов (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

Fig. 2. Histological preparation. Bone marrow trephine biopsy. Loose clumps of mature plasma cells with the presence of cells with proplasmocyt morphology – medium in size with eccentrically located nuclei, distinguishable nucleoli – are present (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$)

плазмноклеточной инфильтрации с пролиферативной активностью <5 . Таким образом, морфологическая картина характеризовала субстрат ММ. Нельзя исключить сочетанное миелоидное новообразование (из группы

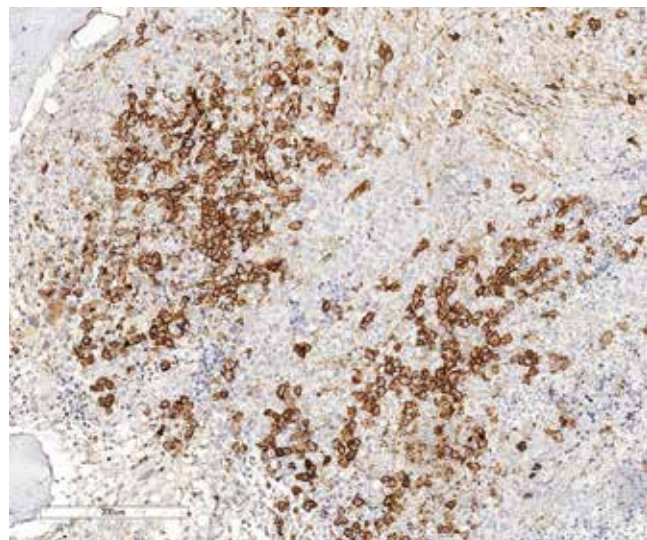


Рис. 3. Реакция с антителами к CD138. Плазматические клетки определяются в виде тяжей/скоплений, с тенденцией к паратрабекулярному расположению (мембранная реакция) (иммуноферментный метод, $\times 200$)

Fig. 3. Reaction with antibodies to CD138. Plasma cells are defined as bands/clumps, with a tendency to paratrabecular arrangement (membrane reaction) (enzyme immunoassay, $\times 200$)

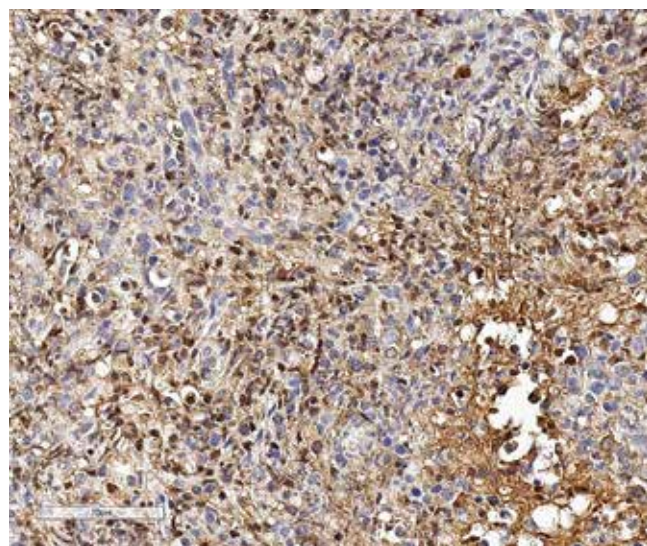


Рис. 4. Реакция с антителами к λ . Плазматические клетки экспрессируют λ -цепь иммуноглобулинов (цитоплазматическая реакция) (иммуноферментный метод, $\times 400$)

Fig. 4. Reaction with antibodies to λ . Plasma cells express immunoglobulin λ -chain (cytoplasmic reaction) (enzyme immunoassay, $\times 400$)

миелодиспластического синдрома/миелопролиферативного новообразования).

Результаты электрофореза и иммунофиксации сыворотки крови и суточной мочи подтвердили диагноз ММ: выявлены парапротейн Al 23,2 г/л, свободные легкие цепи (СЛЦ): κ -СЛЦ 10,8 мг/л, λ -СЛЦ 225 мг/л, λ/κ -СЛЦ 20,8. В моче белка Бенс-Джонса не обнаружено. В сыворотке содержание β_2 -микроглобулина 3,42 мг/л (норма 2,5 мг/л). В биохимическом анализе крови: уровень кальция 2,49 ммоль/л, креатинина 60 мкмоль/л, общего

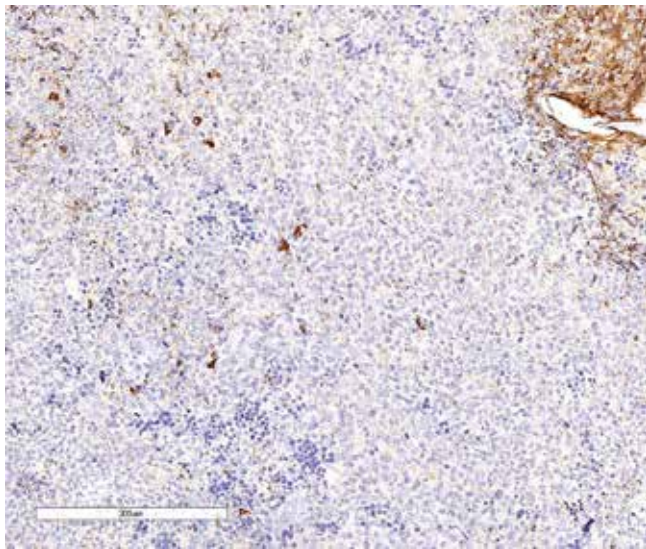


Рис. 5. Реакция с антителами к κ ; κ^+ -плазматические клетки единичны (цитоплазматическая реакция) (иммуноферментный метод, $\times 200$)
Fig. 5. Reaction with antibodies to κ ; κ^+ plasma cells are rare (cytoplasmic reaction) (enzyme immunoassay, $\times 200$)

белка 85 г/л, альбумина 40 г/л. Результат цитогенетического исследования плазматических клеток методом FISH: в 42 % ядер выявлена полисомия хромосом 9, 15. В 39 % ядер выявлена транслокация с вовлечением локуса гена MYC/8q24.

Результат ультразвукового исследования органов брюшной полости: размер правой доли печени 200×134 мм (норма до 150×100 мм), левой доли печени 122×72 мм (норма до 100×60 мм), селезенки 224×85 мм (норма до 110×45 мм). На компьютерной томограмме костей скелета определялись признаки диффузного остеопороза с немногочисленными очаговоподобными участками разрежения костной ткани неправильной и округлой формы размерами от 5 до 11 мм. На магнитно-резонансной томограмме костного мозга костей скелета выявлено диффузное гомогенное изменение магнитно-резонансного сигнала. В правых отделах тела Th12 отмечается участок измененного магнитно-резонансного сигнала размером до $23 \times 14,5$ мм.

На основании полученных данных у больного был подтвержден диагноз ММ с секрецией парапротеина $\Lambda\lambda$, λ -СЛЦ II степени (R-ISS). Однако с учетом гепато- и спленомегалии, нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом влево оставался неясным вопрос о наличии сочетанного заболевания миелоидной природы — хронического нейтрофильного лейкоза. В стационаре до начала терапии ММ на фоне приема гидроксимочевины у больного развилось тяжелое токсическое поражение печени с увеличением уровня трансаминаз до 1000 Ед/л (20 норм), щелочной фосфатазы до 805 Ед/л, снижением протромбинового индекса до 53 %. Препарат был отменен, и через неделю состояние стабилизировалось. Таким образом, вопрос о необходимости дополнительного цитостатического воздействия одновременно с терапией ММ имел важное практическое значение.

Для исключения сопутствующего хронического нейтрофильного лейкоза было выполнено исследование клеток периферической крови на мутацию гена CSF3R: мутаций в диагностически значимой части гена CSF3R не выявлено. Таким образом, нейтрофильный лейкоцитоз был расценен как проявление ММ. Пациенту было проведено 6 курсов терапии по программе «бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон». Терапию больной перенес без осложнений с достижением очень хорошей частичной ремиссии. После 1-го курса лечения нормализовались показатели крови, уменьшились размеры печени и селезенки. После окончания индукции была проведена попытка мобилизации стволовых клеток периферической крови с введением циклофосфамида. Однако, несмотря на введение Г-КСФ в течение 10 дней с повышением дозы до 10 мкг/кг, выполнить мобилизацию CD34⁺ не удалось. После окончания лечения размер печени (по данным ультразвукового исследования) уменьшился на 2 см (правая доля 180×120 мм; левая доля 100×60 мм), но сохранялось некоторое увеличение правой доли, размер селезенки уменьшился на 7 см (150×60 мм). После введения циклофосфамида в высокой дозе (4 мг/м^2) в сыворотке парапротеин отсутствовал, содержание СЛЦ и их отношение было в норме. В трепанобиоптате костного мозга костный мозг повышенной клеточности. Гранулоцитарный росток расширен, омоложен. Интерстициально рассеяны мелкие лимфоидные и единичные плазматические клетки. В миелограмме 1,2 % плазматических клеток. Таким образом, констатирована полная ремиссия ММ.

Обсуждение

Гиперлейкоцитоз ($75 \times 10^9/\text{л}$), сдвиг до миелоцитов, гепато- и спленомегалия в дебюте ММ были вескими основаниями для установления диагноза сопутствующего хронического нейтрофильного лейкоза. Однако отсутствие мутации гена CSF3R позволило расценить клиническую картину заболевания с учетом данных лабораторного и инструментального обследований как ММ, протекающую с реактивным нейтрофильным лейкоцитозом. Эффективность терапии ММ с нормализацией показателей крови, а также уменьшение размеров печени и селезенки доказали правильность диагноза и выбранной тактики терапии. Диффузная инфильтрация костного мозга по результатам магнитно-резонансной томографии всего тела, наиболее вероятно, была обусловлена нейтрофилами с учетом выраженной пролиферации гранулоцитарного ростка в трепанобиоптате. Не вполне ясным остается патогенез гепато- и спленомегалии; несмотря на положительную динамику, печень и селезенка оставались увеличенными даже при достижении полной ремиссии ММ. В похожем случае, представленном в литературе, у пациентки также отмечалась гепато- и спленомегалия, однако после лечения размеры органов полностью восстановились [2].

В представленном случае был достигнут хороший ответ на противомиеломную терапию, т. е. реактивный

высокий лейкоцитоз в дебюте не оказал никакого влияния на переносимость терапии и противоопухолевый ответ. Однако нельзя исключить, что неудачная попытка мобилизации стволовых клеток каким-то образом связана с подобным течением ММ и длительным высоким содержанием Г-КСФ. Наряду с этим в литературе описаны случаи удачной мо-

билизации периферических стволовых клеток крови у пациентов с ММ с реактивным нейтрофильным лейкоцитозом [2, 16].

Исследование гена *CSFR3R* в нейтрофилах позволило исключить сопутствующий хронический нейтрофильный лейкоз, отменить гидроксимочевину и с уверенностью проводить терапию ММ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рыбина О.В., Шавель Ю.А., Петренко А.А. и др. Развитие множественной миеломы и хронического миелолейкоза у одной больной. Гематология и трансфузиология 2020;65(4):501–13. [Rybina O.V., Shavel Yu.A., Petrenko A.A. et al. Case of multiple myeloma and chronic myeloid leukemia in one patient. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology 2020;65(4):501–13. (In Russ.)].
2. Рыжко В.В., Грачев А.Е., Клодзинский А.А. и др. Миелопролиферативные «маски» множественной миеломы (обзор литературы и описание клинических наблюдений). Терапевтический архив 2017;89(1):72–7. [Ryzhko V.V., Grachev A.E., Klodzinskiy A.A. et al. Myeloproliferative masks of multiple myeloma: a review of literature and clinical case reports. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive 2017;89(1):72–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201789172-77
3. Uppal G., Gong J. Chronic neutrophilic leukaemia. J Clin Pathol 2015;68(9):680–4. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-203060
4. Szuber N., Elliott M., Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia: 2020 update on diagnosis, molecular genetics, prognosis, and management. Am J Hematol 2020;95(2):212–24. DOI: 10.1002/ajh.25688
5. Dincol G., Nalcaci M., Dogan O. et al. Coexistence of chronic neutrophilic leukemia with multiple myeloma. Leuk Lymphoma 2002;43(3):649–51. DOI: 10.1080/10428190290012218
6. Rovira M., Cervantes F., Nomdedeu B., Rozman C. Chronic neutrophilic leukemia preceding for 7 years the development of multiple myeloma. Acta Haematol 1990;83(2):94–5. DOI: 10.1159/000205176
7. Standen G.R., Jasani B., Wagstaff M., Wardrop C.A.J. Chronic neutrophilic leukemia and multiple-myeloma – an association with lambda light chain expression. Cancer 1990;66(1):162–6. DOI: 10.1002/1097-0142(19900701)66:1<162::aid-cncr2820660129>3.0.co;2-z
8. Troussard X., Lebrun E., Macro M. et al. Neutrophilic leukemia and multiple myeloma. 2 case. Ann Med Interne (Paris) 1992;143(2):136–9.
9. Bain B.J., Ahmad S. Chronic neutrophilic leukaemia and plasma cell-related neutrophilic leukaemoid reactions. J Haematol 2015;171(3):400–10. DOI: 10.1111/bjh.13600
10. Kohmura K., Miyakawa Y., Kameyama K. et al. Granulocyte colony stimulating factor-producing multiple myeloma associated with neutrophilia. Leuk Lymphoma 2004;45(7):1475–9. DOI: 10.1080/10428190310001645870
11. Usuda H., Naito M., Ohyach K., Iizumi T. A case of multiple myeloma producing granulocyte colony-stimulating factor. Pathol Int 1997;47(12):866–9. DOI: 10.1111/j.1440-1827.1997.tb03719.x
12. Kusaba N., Yoshida H., Ohkubo F. et al. Granulocyte-colony stimulating factor-producing myeloma with clinical manifestations mimicking chronic neutrophilic leukemia. Rinsho Ketsueki 2004;45(3):228–32.
13. Rodríguez-Medina C.S.Z.B., Gómez-Casares M.T., Lemes Castellano A. et al. Ectopic G-CSF production by malignant plasma cells in patients with diagnostic criteria of chronic neutrophilic leukemia. J Bone Marrow Res 2013;1:111.
14. Sebasky M.M., Gupta P., Filice G.A. Elevated granulocyte colony-stimulating factor, non-infectious leukocytosis and fevers in a patient with multiple myeloma. J Gen Intern Med 2008;23(12):2134–5. DOI: 10.1007/s11606-008-0789-4
15. Pardanani A., Lasho T.L., Laborde R.R. et al. CSF3R T618I is a highly prevalent and specific mutation in chronic neutrophilic leukemia. Leukemia 2013;27(9):1870–3. DOI: 10.1038/leu.2013.122
16. Kikuchi T., Kato J., Koda Y. et al. Safe administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) to a patient with G-CSF-producing multiple myeloma. Ann Hematol 2020;99(7):1667–8. DOI: 10.1007/s00277-020-04120-4

Вклад авторов

И.Г. Рехтина: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Л.Ю. Колосова, В.А. Хышова: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
А.М. Ковригина: научный консультант по теме статьи, исправления в процессе написания статьи, предоставление иллюстраций;
Л.П. Менделеева: научный консультант по теме статьи, исправления в процессе написания статьи.

Authors' contributions

I.G. Rekhtina: analysis of the obtained data, review of publications on the article topic, article writing;
L.Yu. Kolosova, V.A. Khyshova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
A.M. Kovrigina: scientific consultant on the article topic, corrections during article writing, provision of illustrations;
L.P. Mendeleva: scientific consultant on the article topic, corrections during article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.Г. Рехтина / I.G. Rekhtina: <https://orcid.org/0000-0001-5440-4340>
В.А. Хышова / V.A. Khyshova: <https://orcid.org/0000-0002-1008-5007>
А.М. Ковригина / A.M. Kovrigina: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>
Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. 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: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-89-97



Вторичный гемофагоцитарный синдром как осложнение висцерального лейшманиоза: клиническое наблюдение

В.Г. Потапенко¹, М.М. Антонов², Н.В. Виноградова², Е.В. Догужиева², В.Е. Карев³, Е.С. Карамурзин⁴, Г.В. Каченя², А.В. Климович¹, С.С. Козлов⁵, Ю.А. Криволапов⁴, С.В. Лапин⁶, М.Ю. Первакова⁶, Н.А. Потихонова⁷, И.П. Федуняк^{2,4}, Н.В. Медведева¹

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

²СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина»; Россия, 191167 Санкт-Петербург, ул. Миргородская, 3;

³ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9;

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

⁵ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

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

⁷ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 191024 Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16

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

Вторичный гемофагоцитарный синдром (ВГФС) – реакция гипервоспаления, которая сопровождается лихорадкой, цитопенией, полиорганной недостаточностью. К возможным причинам ВГФС относится лейшманиоз.

Представлено клиническое наблюдение пациентки 30 лет с висцеральным лейшманиозом. Через 1,5 мес после возвращения из Испании у пациентки появилась гектическая ежедневная лихорадка до 40 °С. При обследовании выявлены панцитопения, цитолитический синдром, гиперферритинемия и гипертриглицеридемия, иммуноглобулины класса G к капсидным антигенам вируса Эпштейна–Барр, увеличение размеров печени и селезенки. На основании критериев HLH-2004 и H-Score диагностирован ВГФС, предположительно ассоциированный с вирусом Эпштейна–Барр. Начато иммуносупрессивное лечение дексаметазоном, циклоспорином А и этопозидом на основе программы HLH-2004. Достигнуты апирексия, уменьшение спленомегалии и разрешение цитолиза. Через 20 дней после начала химиотерапии возобновилась лихорадка и повторно отмечено увеличение селезенки. Выполнена диагностическая спленэктомия. При морфологическом анализе биоптата удаленной селезенки выявлены лейшмании. После терапии амфотерицином В наступило выздоровление.

Сложности лабораторной диагностики, нетипичный возраст больной стали основными причинами длительного диагностического поиска висцерального лейшманиоза. Цитостатическая иммуносупрессивная терапия позволила временно купировать проявления ВГФС.

Ключевые слова: гемофагоцитарный синдром, лейшманиоз, ферритин, этопозид

Для цитирования: Потапенко В.Г., Антонов М.М., Виноградова Н.В. и др. Вторичный гемофагоцитарный синдром как осложнение висцерального лейшманиоза: клиническое наблюдение. Онкогематология 2022;17(3):89–97. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-89-97

Hemophagocytic syndrome associated with leishmaniasis: case report

V.G. Potapenko¹, M.M. Antonov², N.V. Vinogradova², E.V. Doguzhieva², V.E. Karev³, E.S. Karamurzin⁴, G.V. Kachenya², A.V. Klimovich¹, S.S. Kozlov⁵, Yu.A. Krivolapov⁴, S.V. Lapin⁶, M.Yu. Pervakova⁶, N.A. Potikhonova⁷, I.P. Fedunyak^{2,4}, N.V. Medvedeva¹

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

²S.P. Botkin Clinical Hospital of Infectious Diseases; 3 Mirgorodskaya St., Saint-Petersburg 191167, Russia;

³Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, Federal Medical and Biological Agency; 9 Professora Popova St., Saint-Petersburg 197022, Russia;

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

⁵S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint-Petersburg 194044, Russia;

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

⁷Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency; 16 2nd Sovetskaya St., Saint-Petersburg 191024, Russia

Contacts: Vsevolod Gennadievich Potapenko potapenko.vsevolod@mail.ru

Secondary hemophagocytic syndrome (sHLH) is a hyperinflammatory reaction which manifests with fever, cytopenia and organ damage. Possible causes of sHLH include leishmaniasis.

The article describes a clinical case of sHLH in patient with visceral leishmaniasis. A female 30 years old developed hectic daily fever up to 40 °C, pancytopenia, cytolytic syndrome, hyperferritin- and hypertriglyceridemia, immunoglobulin G to capsid antigens of the Epstein–Barr virus, enlarged liver and spleen a one and a half month after returning from Spain. Based on the HLH-2004 and H-Score criteria, a sHLH was diagnosed, presumably associated with the Epstein–Barr virus. Immunosuppressive treatment with dexamethasone, cyclosporin-A and etoposide was started under the HLH-2004 program. Apyrexia, reduction of splenomegaly and resolution of cytotoxicity were achieved. The fever resumed 20 days after the start of chemotherapy, the spleen enlarged again, and therefore a diagnostic splenectomy was performed. Morphological analysis of the removed spleen revealed leishmania. After amphotericin-B therapy, the patient recovered.

Chemotherapy of sHLH led to a temporary improvement for a period sufficient to verify the diagnosis and conducting of successful treatment.

Keywords: hemophagocytic syndrome, leishmaniasis, ferritin, etoposide

For citation: Potapenko V.G., Antonov M.M., Vinogradova N.V. et al. Hemophagocytic syndrome associated with leishmaniasis: case report. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(3):89–97. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-89-97

Введение

Гемофагоцитарный синдром (ГФС) — реакция избыточного воспаления, которая сопровождается лихорадкой, цитопенией, увеличением размеров печени и селезенки, тяжелым тканевым повреждением. Первичный ГФС — генетическое аутосомно-рецессивное заболевание, обычно проявляющееся у детей первых лет жизни [1]. Основные препараты для лечения детей с первичным ГФС — этопозид, циклоспорин А и дексаметазон. При первичном ГФС, а также при резистентном течении вторичного ГФС (ВГФС) показана аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Без лечения большинство пациентов погибают от полиорганной недостаточности [1].

Вторичный ГФС может развиваться в любом возрасте и иметь разные причины. Наиболее частыми триггерами ВГФС бывают злокачественные опухоли, ревматические (болезнь Стилла и др.), инфекционные и паразитарные заболевания (инфекция вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), лейшманиоз и др.) [2, 3]. Приблизительно у 20 % больных причина ВГФС остается невыясненной [4].

Ликвидация триггера обычно приводит к разрешению ВГФС. Если же причина неясна и проявления синдрома усиливаются, необходима патогенетическая терапия. Лечение взрослых больных с ВГФС к настоящему времени не разработано, поэтому, как правило, используют протоколы, применяемые в педиатрической практике, уменьшая дозу этопозид [5].

Для диагностики ВГФС ранее экстраполировали критерии протокола HLH-2004 [6]. Предложенный позже индекс H-Score значительно функциональнее, поскольку был разработан специально для ВГФС и учитывает больше параметров [7].

Критерии HLH-2004. Критериями диагноза первичного ГФС по протоколу HLH-2004 являются обнаружение мутаций генов, ассоциированных с ГФС, и/или выявление 5 признаков из 8 [6]:

- 1) лихорадка;
- 2) спленомегалия;
- 3) би- или панцитопения:
 - концентрация гемоглобина <90 г/л (<100 г/л у детей в возрасте <4 нед),
 - количество тромбоцитов <100 × 10⁹/л,
 - количество нейтрофилов <1 × 10⁹/л;
- 4) гипертриглицеридемия (≥3,0 ммоль/л или ≥265 мг/дл) и/или гипофибриногенемия (≤1,5 г/л);
- 5) морфологическая картина гемофагоцитоза в биоптатах костного мозга, селезенки или лимфатических узлов, без признаков злокачественной опухоли;
- 6) низкая или отсутствующая активность натуральных киллеров;
- 7) концентрация ферритина сыворотки ≥500 нг/мл;
- 8) повышение сывороточной концентрации растворимой молекулы CD25 ≥2400 Ед/мл.

Критерии диагноза ВГФС H-Score представлены в табл. 1 [7].

Таблица 1. Критерии диагноза вторичного гемофагоцитарного синдрома (H-Score)**Table 1.** Diagnostic criteria for secondary hemophagocytic syndrome (H-Score)

Параметр Parameter	Балл Score
Известная иммуносупрессия*: Known immunosuppression*:	
нет no	0
есть yes	18
Температура тела, °C: Body temperature, °C:	
<38,4	0
38,4–39,4	33
>39,4	49
Органомегалия: Organomegaly:	
нет no	0
гепато- или спленомегалия hepato- or splenomegaly	23
гепато- и спленомегалия hepato- and splenomegaly	38
Количество угнетенных ростков кроветворения**: Number of suppressed hematopoietic lines**:	
1	0
2	24
3	34
Концентрация ферритина сыворотки, нг/мл: Serum ferritin concentration, ng/mL:	
<2000	0
2000–6000	35
>6000	50

Лейшманиозы — облигатные трансмиссивные заболевания преимущественно зоонозной природы, возбудители которых — простейшие рода *Leishmania*. В странах Старого Света существует 2 группы лейшманиозов: висцеральные и кожные. Среди висцеральных выделяют индийский (кала-азар) — антропоноз (возбудитель *Leishmania donovani*), который распространен в Индии, Бангладеш и Непале, и средиземноморско-среднеазиатский (детский) — зооноз (возбудитель *Leishmania infantum*), который распространен на обширной территории Азии, Африки и Европы (в том числе в Испании), от Атлантического океана до Пакистана и от Южной Европы и Казахстана до Чада. Их переносчиками служат двукрылые насекомые — москиты рода *Phlebotomus*. Все виды лейшманий морфологически сходны.

Инкубационный период лейшманиоза составляет от 1 мес до года [8]. В организме человека лейшмании размножаются в клетках системы мононуклеарных фагоцитов, где происходят ингибирование рецепторов программируемой клеточной гибели [9], индукция антиапоптотических белков [10], торможение секреции провоспалительных цитокинов [11, 12], торможение формирования и созревания фагосом [13], а также

Концентрация триглицеридов сыворотки, ммоль/л: Serum triglyceride concentration, mmol/L:	
<1,5	0
1,5–4,0	44
>4,0	64
Концентрация фибриногена плазмы, г/л: Plasma fibrinogen concentration, g/L:	
>2,5	0
≤2,5	30
Активность аспартатаминотрансферазы сыворотки, МЕ/л: Serum aspartate aminotransferase activity, IU/L:	
<30	0
≥30	19
Гемофагоцитоз в аспирате костного мозга: Hemophagocytosis in bone marrow:	
нет no	0
есть yes	35

*Инфекция вирусом иммунодефицита человека или длительная иммуносупрессивная терапия (лечение глюкокортикостероидами, циклоспорином А, азатиоприном).

**Концентрация гемоглобина <92 г/л и/или количество лейкоцитов $\leq 5 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $\leq 110 \times 10^9/\text{л}$.

Примечание. Калькулятор для расчета вероятности вторичного гемофагоцитарного синдрома доступен по ссылке <http://saintantoine.aphp.fr/Score/>.

*Human immunodeficiency virus infection or long-term immunosuppressive therapy (treatment with glucocorticosteroids, cyclosporine A, azathioprine).

**Hemoglobin level <92 g/L and/or WBC count $\leq 5 \times 10^9/\text{L}$ and/or platelet count $\leq 110 \times 10^9/\text{L}$.

Note. A calculator for probability of secondary hemophagocytic syndrome is available at <http://saintantoine.aphp.fr/Score/>.

блокирование антигенпрезентирующей функции [9, 14, 15]. Это приводит к размножению паразитов, пролиферации клеток системы мононуклеарных фагоцитов, развитию дистрофических и некротических процессов и увеличению размеров внутренних органов [9]. В наибольшей степени поражаются пульпа селезенки, костный мозг и печень, из-за чего подавляется гемопоэз, прогрессирует панцитопения, снижается выработка протромбина, развивается кровоточивость. Важный признак средиземноморско-среднеазиатского лейшманиоза — вовлечение лимфатических узлов, когда возникают боли в животе и кашель. Часто бывают вторичные бактериальные пневмонии. Лейшманиоз значительно тяжелее протекает у детей. У взрослых заболевание, как правило, имеет доброкачественный характер [8, 16].

Лейшманиоз диагностируют микроскопически, серологически и с помощью молекулярно-генетических методов. Высокой специфичностью и чувствительностью обладают методы выявления ДНК, а также обнаружения лейшманий при микроскопии в пунктатах селезенки и костного мозга [17, 18]. При висцеральном лейшманиозе можно выявить паразитов в макрофагах при микроскопии мазка крови, однако это требует

квалификации морфолога, специализированной лаборатории и многократных заборов крови [19, 20]. Частота морфологического выявления паразитарного поражения костного мозга при средиземноморско-среднеазиатском висцеральном лейшманиозе меньше, чем при кала-азар [17, 21].

Для лечения висцерального лейшманиоза используют препараты пентавалентной сурьмы и амфотерицин В. Недомогание и лихорадка могут сохраняться до 5 дней после начала этиотропной терапии [22].

Частота развития ВГФС при висцеральном лейшманиозе может достигать 27,5 %. Эффективное антипротозойное лечение приводит к разрешению ВГФС [23].

Представляем клиническое наблюдение ВГФС как осложнения висцерального лейшманиоза.

Клиническое наблюдение

Пациентка, 30 лет, обратилась за медицинской помощью в начале июля 2014 г., через 1,5 мес после возвращения из Испании (Аликанте). Основной жалобой была гектическая лихорадка (повышение температуры тела до 40 °C 2–3 в сутки) с потребностью в ежедневном приеме жаропонижающих средств.

При обследовании выявлены панцитопения, цитолитический синдром: активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы превышали верхнюю границу нормы в 3 раза, лактатдегидрогеназы — в 2,5 раза. Концентрация гемоглобина 86 г/л, количество лейкоцитов 1,75 тыс/мкл, тромбоцитов 94,0 тыс/мкл. В миелоцитограмме выявлен плазмцитоз до 22,4 % с нормальным фенотипом плазматических клеток. При скрининге методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаружены части генома ВЭБ.

По данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии у пациентки выявлены гепато- и спленомегалия, портальная гипертензия. Размер селезенки 21,0 × 7,6 × 7,9 см, косой вертикальный размер правой доли печени 19,4 см, диаметр воротной вены 1,3 см и селезеночной вены 1,4 см.

Через 3 нед после обращения отмечены спонтанное уменьшение глубины панцитопении, тяжести цитолиза, органоmegалии и разрешение лихорадки.

Через 1 мес после апиреksии, в конце августа 2014 г., лихорадка возобновилась. Лабораторных маркеров сальмонеллеза, иерсиниоза, вирусных гепатитов В и С, сифилиса, малярии, цитомегаловирусной инфекции, парвовирусной инфекции В19 и вируса иммунодефицита человека не выявлено. Вновь были зафиксированы увеличение печени и селезенки до прежних размеров, расширение воротной и селезеночной вен. По результатам позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, обнаружены гиперфиксация радиофармацевтического препарата в печени (максимальный стандартизированный уровень захвата (SUV_{max}) 4,72) и селезенке (SUV_{max} 10,43), а также умеренное повышенное накопление в позвонках, костях таза, грудине,

ребрах, бедренных и плечевых костях, лопатках (SUV_{max} до 4,8) без очаговых литических и склеротических изменений (SUV_{max} пула крови в аорте 1,54). По результатам гистологического и повторного цитологического анализов костного мозга выявлены гиперплазия гранулоцитарного ростка, а также единичные фагоцитирующие клетки костного мозга — гистиоциты (до 0,4 % в мазке).

При серологическом анализе обнаружены антитела класса G к капсидным антигенам острой и поздней фазы инфекции ВЭБ (VCAg125, VCAp19, VCAp22), однако результат повторных ПЦР-исследований на обнаружение ВЭБ был отрицательный.

В течение 4 нед (с 27.08.2014 по 23.09.2014) пациентке была проведена эмпирическая терапия цефтазидимом, фамцикловиrom, метронидазолом, эртапенемом, флуконазолом; однократно внутривенно введен нормальный человеческий иммуноглобулин (0,6 г/кг). Вместе с противoinфекционным лечением в течение 3 нед пациентка получала терапию дексаметазоном (12 дней по 16 мг/сут, далее 9 дней по 8 мг через день). Лихорадка и цитопения сохранялись. Цитолиз и концентрация C-реактивного белка нарастали (табл. 2).

В лейкоцитарной формуле отмечен сдвиг до миелоцитов. Концентрация билирубина, активности амилазы и щелочной фосфатазы в норме.

На основании критериев HLH-2004 (устойчивая лихорадка, гиперферритинемия, гипофибриногенемия, морфологическая картина гемофагоцитоза в костном мозге, цитопения, спленомегалия) и H-Score (254 из 337 баллов, вероятность ВГФС 99,5 %) был диагностирован ВГФС, предположительно ассоциированный с инфекцией ВЭБ.

В спектр возможных причин ВГФС были включены генетические факторы, паразитозы, а также инфекция ВЭБ. Для исключения позднего дебюта первичного ГФС проанализированы активность натуральных киллеров (норма) и мутационный статус генов-регуляторов цитотоксической функции T- и NK-клеток (UNC13D, STX11, STX11BP, PRF1) — характерных признаков не выявлено.

С учетом недавнего посещения Испании версия лейшманиоза как причины ВГФС была приоритетной. При исследовании одного мазка костного мозга в паразитологической лаборатории лейшмании не обнаружены, однако в заключении специалист отметил, что крайне низкое содержание макрофагов в препарате не позволяет полностью исключить заболевание. Двое других морфологов при повторном анализе костного мозга лейшманий также не обнаружили.

При гистологическом исследовании биоптата печени выявлены неспецифические изменения в виде минимального фиброза и скудной лимфомакрофагальной инфильтрации портальных трактов. Также обнаружены пролиферация клеток Купфера, крупные и мелкие очаги клеточной инфильтрации вокруг части центральных вен. В гистиоцитах найдены многочисленные микроорганизмы овальной формы размером 1–2 мкм, в связи с чем заподозрена паразитарная инфекция. При ревизии

Таблица 2. Результаты клинического и биохимического анализов крови в течение 4 нед антибактериальной и гормонотерапии (приведены средние значения)**Table 2.** Results of the complete blood counts and biochemical analysis during the 4 weeks of antibacterial and hormonal treatment (mean values presented)

Показатель Parameter	Норма* Norm*	1-я неделя 1 st week	4-я неделя 4 th week
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	120–140	76	71
Тромбоциты, тыс/мкл Platelets, thousand/ μ L	180–320	68	67
Лейкоциты, тыс/мкл Leukocytes, thousand/ μ L	4,0–9,0	1,6	0,73
Нейтрофилы, тыс/мкл Neutrophils, thousand/ μ L	1,80–6,30	0,56	0,14
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	2–15	35	22
Ферритин, нг/мл Ferritin, ng/mL	10–250	211	4280**
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	0–5,0	20,6	104,0
Аспаратаминотрансфераза, МЕ/л Aspartate aminotransferase, IU/L	0–37	56	94
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л Alanine aminotransferase, IU/L	0–41	46	100
Гаммаглутамилтранспептидаза, МЕ/л Gammaglutamyl transpeptidase, IU/L	5–55	Не выполнялись Not done	122
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л Lactate dehydrogenase, IU/L	250–368		1393
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	<1,84		2,85
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	2,0–4,0		1,4
Концентрация растворимой CD25-молекулы, нг/мл Soluble CD25 molecule concentration, ng/mL	***		146

*Нормальные значения по Н.У. Тиц [24]. **Снижение гликозилированной фракции до 12 %. ***Использована нестандартизованная тест-система, медиана концентрации у здоровых доноров 4 (4–6,25) нг/мл.

*Normal values according to N.S. Tietz [24]. **Reduction of glycosylated fraction up to 12 %. ***A non-standardized test system was used; the median concentration in healthy donors was 4 (4–6.25) ng/mL.

биоптатов печени, в том числе в лаборатории диагностики центра изучения редких заболеваний (Great Ormond Street Hospital, Лондон, Великобритания), диагноз паразитоза не подтвержден. В результате паразитоз, заподозренный на основании морфологического анализа биоптата печени в одной из лабораторий г. Санкт-Петербурга, был поставлен под сомнение, так как в 2 других лабораториях паразитарных объектов не описано. На основании выявленных антител развитие ВГФС было расценено как осложнение инфекции ВЭБ.

Пациентке проведено лечение по программе HLH-2004. В соответствии с протоколом доза дексаметазона с 24.09.2014 была увеличена до 10 мг/м² в сутки и с 27.09.2014 был добавлен циклоспорин А 5 мг/кг/сут

под контролем целевой концентрации 200–400 мг/л. В течение 4 дней достигнут положительный результат в виде уменьшения частоты фебрильной температуры тела до 1 раза в сутки, снижения концентрации сывороточного ферритина (с 5270 до 2975 нг/мл), уменьшения размера селезенки (с 3408 до 1680 мм³), нормализации концентрации фибриногена и количества нейтрофилов.

Через 18 дней после начала лечения циклоспорином А (10.10.2014) терапия была усилена этопозидом 150 мг/м². После первого введения отмечены разрешение лихорадки, улучшение общего самочувствия, дальнейшее уменьшение размера селезенки (с 1680 до 1129 мм³), цитолитического синдрома, снижение концентрации С-реактивного белка и ферритина.

На фоне лечения появились боли в коленных и тазобедренных суставах. По результатам магнитно-резонансной томографии выявлены очаги, типичные для аваскулярных некрозов костной ткани. С учетом длительности терапии дексаметазоном (49 дней), вероятнее всего, поражение костей было индуцировано глюкокортикостероидом. В течение 3 дней после отмены дексаметазона боль разрешилась.

После 5-го введения этопозиды вопреки положительной лабораторной динамике лихорадка возобновилась. В гемограмме отмечался агранулоцитоз, вероятно, вызванный этопозидом. В течение 14 дней (с 27.10.2014 по 10.11.2014) пациентке проводилась эмпирическая терапия цефоперазона сульбактамом, амикацином, дорипенемом, микафунгином, линезолидом, амфотерицином В, который вводили 7 дней по 50 мг. Несмотря на лечение, лихорадка сохранялась, кроме того, было отмечено значительное увеличение размера селезенки (с 1414 до 4213,5 мм³). В связи с неэффективностью антиинфекционной и иммуносупрессивной терапии через 16 нед от начала заболевания (13.11.2014) пациентке была выполнена спленэктомия.

По данным цитологического и гистологического анализов гистобиоптата селезенки выявлены массивные очаги экстрамедуллярного кроветворения и выраженный гемофагоцитоз. В микропрепаратах обнаружены амastigоты лейшманий (рис. 1). Позже лейшманиоз был подтвержден методом ПЦР. С учетом анамнеза и клинических проявлений заболевания можно было с большой достоверностью заключить, что возбудителем были *L. infantum*.

Постоперационный период осложнился развитием пневмонии. После начала терапии имипенемом были достигнуты стойкая апирексия и разрешение инфильтративных изменений в легких.

Динамика изменений функциональных проб печени, концентрации ферритина, С-реактивного белка, гемоглобина, количества тромбоцитов и лейкоцитов,

размера селезенки в период цитостатической терапии показана на рис. 2.

После спленэктомии и установления диагноза висцерального лейшманиоза пациентке была продолжена терапия амфотерицином В со сменой формы на липидную до достижения суммарной дозы 40 мг/кг. По данным повторного цитологического анализа костного мозга, выполненного через 2 мес после спленэктомии и 1 мес после окончания курса этиотропной терапии, лейшманий не обнаружено, выявлено 1,6 % макрофагов без признаков фагоцитоза. Лечение завершено. Пациентка полностью вернулась к повседневной жизни. За последующие 8 лет ВГФС и лейшманиоз не рецидивировали.

Обсуждение

Своевременная диагностика и проведение терапии — главные факторы прогноза больных с ВГФС.

Представленное наблюдение демонстрирует, что цитостатическая терапия позволяет ненадолго стабилизировать состояние больного в ситуациях, когда на поиск триггера требуется время.

Вывод о клинически значимой инфекции ВЭБ был сделан на основании выявленных ДНК вируса и антител острой фазы к капсидным антигенам (VCAg p125). У перечисленных анализов есть ряд недостатков: низкая специфичность и отсутствие стандартизации [25, 26]. Так, S. Karadağ Geçgel и соавт. провели исследование крови на наличие копий ВЭБ у 50 здоровых лиц. По результатам качественного ПЦР-теста у 10 (20 %) человек обнаружили вирусемию [26]. Результатам тестов на инфекцию ВЭБ у представленной пациентки было придано завышенное значение, поскольку других причин развития ВГФС своевременно выявить не удалось.

Диагностика лейшманиоза часто затруднена вследствие низкой настороженности врачей и особенностей лабораторного определения паразитов. Кроме этого, лейшманиоз, вызванный *L. infantum*, отличается от *L. donovani* низким содержанием в костном мозге макрофагов и фагоцитированных ими лейшманий [17, 21, 27]. По-видимому, в представленном наблюдении эта особенность и была причиной 3 отрицательных результатов анализа костного мозга. По данным I. Stuz и соавт., описавших группу из 25 детей, больных висцеральным лейшманиозом, частота выявления лейшманий в костном мозге составила лишь 67 %; чувствительность серологических тестов была выше — до 96 %, а ПЦР-теста — до 100 % [17]. В период диагностического поиска причины развития ВГФС у представленной пациентки серодиагностика и молекулярно-генетические тесты для идентификации лейшманиоза были недоступны.

В лечении ВГФС, кроме ассоциированного с коллагенозом, применение глюкокортикостероидов обычно малоэффективно. В представленном наблюдении использование дексаметазона также не привело к улучшению, а лечение циклоспорином А дало лишь

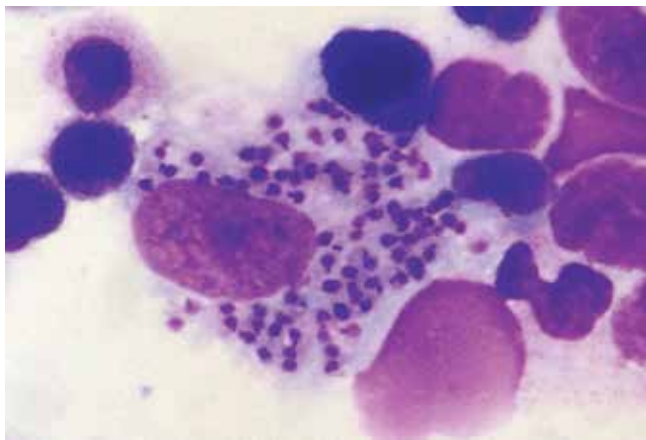


Рис. 1. Микропрепарат. Селезенка. Висцеральный лейшманиоз. Внутриклеточное расположение лейшманий в макрофаге ($\times 1000$; фотография предоставлена профессором Ю.А. Криволаповым)
Fig. 1. Spleen. Visceral leishmaniasis. Intracellular localization of the leishmania in the macrophage ($\times 1000$; photo from prof. Yu.A. Krivolapov)

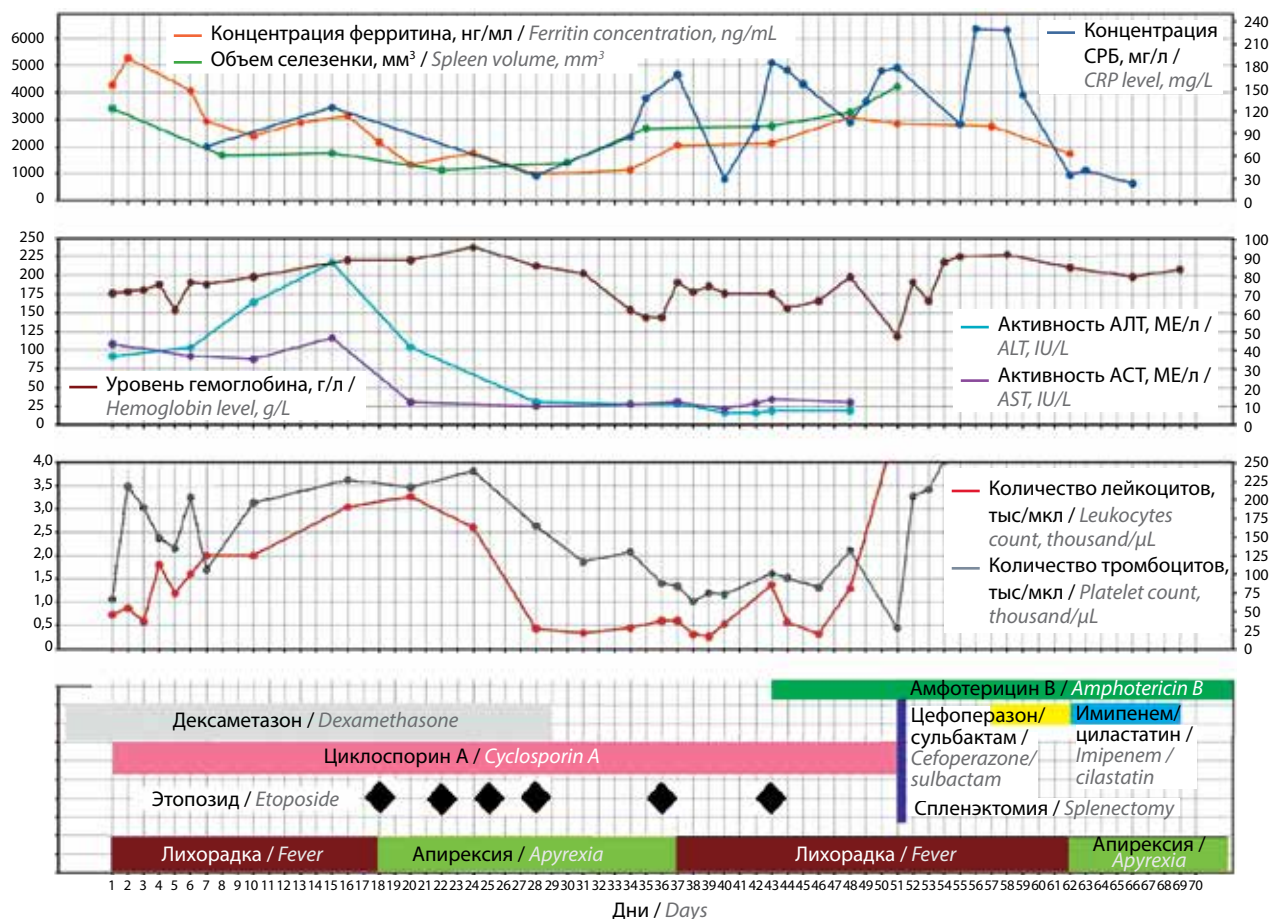


Рис. 2. Динамика изменений функциональных проб печени, размера селезенки, концентрации ферритина, СРБ, гемоглобина, количества тромбоцитов и лейкоцитов в период цитостатической терапии. СРБ – С-реактивный белок; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза

Fig. 2. Changes of the liver function tests, spleen sizes, concentrations of ferritin, CRP, hemoglobin, amounts of the platelets and white blood cells during the chemotherapy. CRP – C-reactive protein; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase

частичный результат. Кратковременный эффект был достигнут только после начала терапии этопозидом, который, по данным многих исследований, наиболее действенен в лечении ВГФС [3, 28, 29]. Так, в исследовании М. Арса и соавт. проанализированы результаты лечения 162 пациентов с ВГФС. Отсутствие этопозидов в терапии оказалось одним из факторов отрицательного прогноза [29]. Этопозид в качестве основного препарата в терапии ассоциированного с ВЭБ ВГФС, а также как препарат 2-й очереди в лечении аутоиммунного и лекарственного ВГФС (после биспецифических антител, ингибиторов контрольных точек и др.) указан в рекомендациях Международного гистиоцитарного общества [5]. В том же руководстве отмечено, что основным препарат в лечении ВГФС, ассоциированного с лейшманиозом, – липидная форма амфотерицина В [5].

После начала терапии этопозидом наблюдалась временная стабилизация состояния больной. Возобновление лихорадки, возможно, было вызвано отсутствием адекватной антипротозойной терапии. Увеличение концентрации ферритина, вероятнее всего, свидетельствовало и об активизации ВГФС, резис-

тентного к цитостатической терапии. При ВГФС спленэктомия может использоваться в качестве терапии резерва. Так, по данным W. Jing-Shi и соавт., из 19 больных с резистентным к этопозиду ВГФС у 11 (61,1 %) достигнут долгосрочный ответ [30].

Длительная иммуносупрессивная терапия, по-видимому, создала благоприятные условия для быстрого размножения лейшманий и привела к снижению эффекта амфотерицина В. Удаление селезенки уменьшило количество паразитов, что в сочетании с антипротозойной терапией привело к улучшению. Описаны единичные клинические наблюдения действенности спленэктомии как меры отчаяния при резистентном течении висцерального лейшманиоза [31–34].

Заключение

Сложности лабораторной диагностики, нетипичный возраст больной стали основными причинами длительного диагностического поиска висцерального лейшманиоза. Спленэктомия и антипротозойная терапия привели к выздоровлению. Цитостатическая иммуносупрессивная терапия позволила временно купировать проявления ВГФС.

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

1. Масчан М.А. Молекулярно-генетическая диагностика и дифференцированная терапия гистиоцитарных пролиферативных заболеваний у детей. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. 62 с. [Maschan M.A. Molecular genetic diagnosis and differential therapy of histiocytic proliferative diseases in children. Dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2011. 62 p. (In Russ.).]
2. Костик М.М., Дубко М.Ф., Масалова В.В. и др. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома активации макрофагов у детей с ревматическими заболеваниями. Современная ревматология 2015;9(1):55–9. [Kostik M.M., Dubko M.F., Masalova V.V. et al. Modern approaches to the diagnosis and treatment of the syndrome of macrophage activation in children with rheumatic diseases. Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology 2015;9(1):55–9. (In Russ.).]
3. Потапенко В.Г., Климович А.В., Первакова М.Ю. и др. Вторичный гемофагоцитарный синдром у взрослых больных. Анализ 91 наблюдения. Онкогематология 2020;15(4):52–64. [Potapenko V.G., Klimovich A.V., Pervakova M.Yu. et al. Secondary hemophagocytic syndrome in adult patients. Study of 91 patients. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(4):52–64. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-52-64]
4. Li J., Wang Q., Zheng W. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical analysis of 103 adult patients. Medicine (Baltimore) 2014;93(2):100–5. DOI: 10.1097/MD.0000000000000022
5. La Rosée P., Horne A., Hines M. et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Blood 2019;133(23):2465–77. DOI: 10.1182/blood.2018894618
6. Henter J.I., Horne A., Aricó M. et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2007;48(2):124–31. DOI: 10.1002/pbc.21039
7. Fardet L., Galicier L., Lambotte O. et al. Development and validation of the HScore, a Score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. Arthritis Rheumatol 2014;66(9):2613–20. DOI: 10.1002/art.38690
8. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. Протозоозы и гельминтозы: учебное пособие. Под ред. А.Б. Ходжаян, С.С. Козлова, М.В. Голубевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 446 с. [Medical parasitology and parasitic diseases. Protozooses and helminthiases: a textbook. Eds.: A.B. Khodzhan, S.S. Kozlov, M.V. Golubeva. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 446 p. (In Russ.).]
9. Roy S., Gupta P., Palit S. et al. The role of PD-1 in regulation of macrophage apoptosis and its subversion by *Leishmania donovani*. Clin Transl Immunology 2017;6(5):e137. DOI: 10.1038/cti.2017.12
10. Gupta P., Srivastav S., Saha S. et al. *Leishmania donovani* inhibits macrophage apoptosis and pro-inflammatory response through AKT-mediated regulation of β -catenin and FOXO-1. Cell Death Differ 2016;23(11):1815–26. DOI: 10.1038/cdd.2016.101
11. Reiner S.L., Zheng S., Wang Z.E. et al. *Leishmania* promastigotes evade interleukin 12 (IL-12) induction by macrophages and stimulate a broad range of cytokines from CD4⁺ T cells during initiation of infection. J Exp Med 1994;179(2):447–56. DOI: 10.1084/jem.179.2.447
12. Carrera L., Gazzinelli R.T., Badolati R. et al. *Leishmania* promastigotes selectively inhibit interleukin 12 induction in bone marrow-derived macrophages from susceptible and resistant mice. J Exp Med 1996;183(2):515–26. DOI: 10.1084/jem.183.2.515
13. Scianimanico S., Desrosiers M., Dermine J.F. et al. Impaired recruitment of the small GTPase rab7 correlates with the inhibition of phagosome maturation by *Leishmania donovani* promastigotes. Cell Microbiol 1999;1(1):19–32. DOI: 10.1046/j.1462-5822.1999.00002.x
14. Courret N., Prina E., Mougneau E. et al. Presentation of the *Leishmania* antigen LACK by infected macrophages is dependent upon the virulence of the phagocytosed parasites. Eur J Immunol 1999;29(3):762–73. DOI: 10.1002/(SICI)1521-4141(199903)29
15. Chakraborty D., Banerjee S., Sen A. et al. *Leishmania donovani* affects antigen presentation of macrophage by disrupting lipid rafts. J Immunol 2005;175(5):3214–24. DOI: 10.4049/jimmunol.175.5.3214
16. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): руководство для врачей. Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. СПб.: Фолиант, 2016. 640 с. [Human parasitic diseases (protozooses and helminthiases): physicians guide. Eds.: V.P. Sergiev, Yu.V. Lobzin, S.S. Kozlov. Saint-Petersburg: Foliant, 2016. 640 p. (In Russ.).]
17. Cruz I., Chicharro C., Nieto J. et al. Comparison of new diagnostic tools for management of pediatric mediterranean visceral leishmaniasis. J Clin Microbiol 2006;44(7):2343–7. DOI: 10.1128/JCM.02297-05
18. Тропические болезни: учебник. Под ред. Е.П. Шуваловой. СПб., 2004. 703 с. [Tropical diseases: a textbook. Ed.: E.P. Shuvalova. Saint-Petersburg, 2004. 703 p. (In Russ.).]
19. Salam M.A., Khan M.G., Bhaskar K.R. et al. Peripheral blood buffy coat smear: a promising tool for diagnosis of visceral leishmaniasis. J Clin Microbiol 2012;50(3):837–40. DOI: 10.1128/JCM.05067-11
20. Sharma M.C., Gupta A.K., Das V.N. et al. *Leishmania donovani* in blood smears of asymptomatic persons. Acta Trop 2000;76(2):195–6. DOI: 10.1016/S0001-706X(00)00068-1
21. Бехтерева М.К., Козлов С.С., Комарова А.М. и др. Висцеральный лейшманиоз у ребенка: сложности диагностики и лечения. Инфектология 2019;1(3):118–25. [Bekhtereva M.K., Kozlov S.S., Komarova A.M. et al. Visceral leishmaniasis in a child: difficulties in diagnosis and treatment. Infektologiya = Journal of Infectology 2019;1(3):118–25. (In Russ.).]
22. Farrar J., Hotez P.J., Junghanss T. et al. Manson's tropical diseases. Elsevier, 2013. 23 p.
23. Daher E.F., Lima L.L., Vieira A.P. et al. Hemophagocytic syndrome in children with visceral leishmaniasis. Pediatr Infect Dis J 2015;34(12):1311–4. DOI: 10.1097/INF.0000000000000916
24. Клиническая оценка лабораторных тестов. Под ред. Н.У. Тиц. М., 1986. 480 с. [Clinical evaluation of laboratory tests. Ed.: N.U. Tits. Moscow, 1986. 480 p. (In Russ.).]
25. Altuglu I., Bozkurt H., Samlioglu P., Zeytinoglu A. Evaluation of three different assays for the assessment of Epstein–Barr Virus immunological status. New Microbiol 2007;30(4):393–8.
26. Karadağ Geçgel S., Ersoy A., Sevinir B.B. et al. Epstein–Barr virus enfeksiyonlarının tanısında PCR sonuçlarının değerlendirilmesi [Evaluation of PCR results in the diagnosis of Epstein–Barr virus infections]. Mikrobiyol Bul 2012;46(4):594–606.
27. Idris M., Farid J., Gul N. Morphology of bone marrow in visceral leishmaniasis. J Ayub Med Coll Abbottabad 2018;30(3):342–4.
28. Brito-Zerón P., Kostov B., Moral-Moral P. et al. Prognostic factors of death in 151 adults with hemophagocytic syndrome: etiopathogenically driven analysis. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcome 2018;2(3):267–76. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.06.006
29. Arca M., Fardet L., Galicier L. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide. Br J Haematol 2015;168(1):63–8. DOI: 10.1111/bjh.13102
30. Jing-Shi W., Yi-Ni W., Lin W., Zhao W. Splenectomy as a treatment for adults with relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis of unknown cause. Ann Hematol 2015;94(5):753–60. DOI: 10.1007/s00277-014-2276-9

31. Lyngdoh E., Jain S.C., Barua P. Splenectomy in treatment of drug-resistant Kala-azar. *J Ind Med Assoc* 1971;57:458–61.
32. Troya J., Casquero A., Muñoz G. et al. The role of splenectomy in HIV-infected patients with relapsing visceral leishmaniasis. *Parasitology* 2007; 134(Pt 5):621–4. DOI: 10.1017/S0031182006002058
33. Dutra R.A., Dutra L.F., Reis M. de O., Lambert R.C. Splenectomy in a patient with treatment-resistant visceral leishmaniasis: a case report. *Rev Soc Bras Med Trop* 2012;45(1):130–1. DOI: 10.1590/s0037-86822012000100027
34. Reinaldo L.G.C., Araújo Júnior R.J.C., Diniz T.M. et al. Recurrent kala-azar: report of two cured cases after total splenectomy. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2020; 62:e31. DOI: 10.1590/s1678-9946202062031

Вклад авторов

В.Г. Потапенко: разработка концепции и дизайна работы, сбор и обработка данных, подготовка рукописи;
М.М. Антонов, Н.В. Виноградова, Е.В. Догужиева, В.Е. Карев, Е.С. Карамурзин, Г.В. Каченя, А.В. Климович, С.С. Козлов, Ю.А. Криволапов, С.В. Лапин, М.Ю. Первакова, Н.А. Потихонова: сбор и обработка данных, подготовка рукописи;
И.П. Федуняк, Н.В. Медведева: сбор и обработка данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

V.G. Potapenko: concept and design development, data collection and analysis, article writing;
M.M. Antonov, N.V. Vinogradova, E.V. Doguzhieva, V.E. Karev, E.S. Karamurzin, G.V. Kachenya, A.V. Klimovich, S.S. Kozlov, Yu.A. Krivolapov, S.V. Lapin, M.Yu. Pervakova, N.A. Potikhonova: data collection and analysis, article writing;
I.P. Fedunyak, N.V. Medvedeva: data collection and analysis, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Г. Потапенко / V.G. Potapenko: <https://orcid.org/0000-0003-2985-0503>
В.Е. Карев / V.E. Karev: <https://orcid.org/0000-0002-7972-1286>
А.В. Климович / A.V. Klimovich: <https://orcid.org/0000-0002-9890-0108>
С.С. Козлов / S.S. Kozlov: <https://orcid.org/0000-0003-0632-7306>
Ю.А. Криволапов / Yu.A. Krivolapov: <https://orcid.org/0000-0002-9872-0326>
С.В. Лапин / S.V. Lapin: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>
М.Ю. Первакова / M.Yu. Pervakova: <https://orcid.org/0000-0001-9630-257X>
Н.В. Медведева / N.V. Medvedeva: <https://orcid.org/0000-0002-4350-4204>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

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

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

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-98-107



Полиморфизмы генов *TPMT*, *NUDT15* и профиль токсичности 6-меркаптопурина у взрослых больных Rh-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами при лечении по протоколу ОЛЛ-2016

Е.С. Котова, О.А. Гаврилина, И.А. Якутик, А.Б. Судариков, Ю.А. Чабаяева, С.М. Куликов, С.Г. Бексаев, В.В. Троицкая, Г.А. Исинова, А.Н. Соколов, З.Т. Фидарова, И.А. Лукьянова, А.В. Абрамова, В.Н. Двирнык, И.В. Гальцева, Т.Н. Обухова, Е.Н. Паровичникова

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

Контакты: Екатерина Сергеевна Котова 2017e.s.kotova@gmail.com

Введение. Препарат 6-меркаптопурин (6-МП) включен в протоколы лечения как детей, так и взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами (ОЛЛ/ЛБЛ). Известно, что индивидуальные различия переносимости 6-МП могут быть объяснены наличием полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15*.

Цель исследования – определить профиль токсичности 6-МП у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ при лечении по протоколу ОЛЛ-2016 в зависимости от наличия полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15*.

Материалы и методы. В исследование были включены 54 взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ (40 мужчин и 14 женщин). Медиана возраста составила 31 (18–51) год. Диагноз острого Т-лимфобластного лейкоза/лимфомы установлен у 29 больных, острого В-лимфобластного лейкоза/лимфомы – у 22, острого лейкоза со смешанным иммунофенотипом – у 3. Лечение проводили в рамках многоцентрового исследования ОЛЛ-2016 (ClinicalTrials.gov, NCT03462095). Всем больным методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени было выполнено исследование по определению полиморфизмов генов *NUDT15* (*2, *3) и *TPMT* (*2, *3A, *3B, *3C). В исследовании использовалась геномная ДНК, выделенная из образцов периферической крови больных. Для каждого больного на этапах индукции и консолидации рассчитан процент полученной и должной дозы 6-МП. На основании клинично-лабораторных данных проведен анализ токсичности.

Результаты. У 11 (20 %) больных выявлены полиморфизмы генов *TPMT* и *NUDT15*, которые значимо чаще определялись при остром В-лимфобластном лейкозе – в 7 (32 %) из 22 случаев ($p < 0,05$). Меньшая доза 6-МП была получена больными с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* только на этапе консолидации IV ($p = 0,01$). При анализе токсических осложнений на разных этапах терапии у больных как с полиморфизмами *TPMT*, *NUDT15*, так и с «диким» типом этих генов достоверных различий не отмечено ($p > 0,05$).

Заключение. Различий в полученной дозе 6-МП и частоте токсических осложнений у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ с полиморфизмами *TPMT* и *NUDT15* по сравнению с «диким» типом этих генов при лечении по протоколу ОЛЛ-2016 не выявлено ($p > 0,05$). Необходимо проведение дальнейшего исследования по определению концентрации метаболитов 6-МП для более полного понимания особенностей метаболизма этого препарата.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, лимфобластная лимфома, 6-меркаптопурин, *TPMT*, *NUDT15*, токсичность

Для цитирования: Котова Е.С., Гаврилина О.А., Якутик И.А. и др. Полиморфизмы генов *TPMT*, *NUDT15* и профиль токсичности 6-меркаптопурина у взрослых больных Rh-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами при лечении по протоколу ОЛЛ-2016. Онкогематология 2022;17(3):98–107. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-98-107

Polymorphisms of the *TPMT*, *NUDT15* genes and 6-mercaptopurine toxicity profile in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia/lymphomas on the ALL-2016 protocol

E.S. Kotova, O.A. Gavrilina, I.A. Yakutik, A.B. Sudarikov, Yu.A. Chabaeva, S.M. Kulikov, S.G. Beksae, V.V. Troitskaya, G.A. Isinova, A.N. Sokolov, Z.T. Fidarova, I.A. Lukyanova, A.V. Abramova, V.N. Dvirnyk, I.V. Galtseva, T.N. Obukhova, E.N. Parovichnikova

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

Contacts: Ekaterina Sergeevna Kotova 2017e.s.kotova@gmail.com

Background. 6-mercaptopurine (6-MP) is a drug that is included in the treatment protocols for children and adults with acute lymphoblastic leukemias/lymphomas (ALL/LBL). It is known that individual differences in 6-MP tolerance can be explained by the *TPMT* and *NUDT15* polymorphisms.

Aim. To determine 6-MP toxicity profile in adult patients with Ph-negative ALL/LBL treated by ALL-2016 protocol, depending on the *TPMT* and *NUDT15* polymorphisms.

Materials and methods. The study included 54 adult patients with Ph-negative ALL/LBL (40 male and 14 female). The median age was 31 (18–51) years. T-ALL/LBL was diagnosed in 29 patients, B-ALL/LBL – in 22, acute leukemia with a mixed immunophenotype – in 3. All patients received treatment according to the multicenter study ALL-2016 (ClinicalTrials.gov, NCT03462095). Polymorphisms in *NUDT15* (*2, *3) and *TPMT* (*2, *3A, *3B, *3C) genes were detected using the allele-specific real-time polymerase chain reaction. Genomic DNA was extracted from patients peripheral blood samples. On the induction and consolidation therapy by the protocol, the received and proper 6-MP doses were calculated for all the patients. Drug toxicity was evaluated based on clinical and laboratory data.

Results. *TPMT* and *NUDT15* polymorphisms were detected in 11 (20 %) patients, more often in B-ALL – 7 (32 %) of 22 ($p < 0.05$). A lower dose of 6-MP was received by patients with *TPMT*, *NUDT15* polymorphisms only at consolidation IV ($p = 0.01$). We didn't find a correlation between the 6-MP toxicity and the polymorphisms in our patients ($p > 0.05$).

Conclusion. There were no differences in the received dose of 6-MP and the incidence of toxicity in adult patients between Ph-negative ALL/LBL with or without *TPMT* and *NUDT15* polymorphisms treated according to ALL-2016 protocol ($p > 0.05$). Further studies including evaluation of 6-MP metabolites concentrations are required for a more complete understanding of the metabolism of this drug.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, lymphoblastic lymphoma, 6-mercaptopurine, *TPMT*, *NUDT15*, toxicity

For citation: Kotova E.S., Gavrilina O.A., Yakutik I.A. et al. Polymorphisms of the *TPMT*, *NUDT15* genes and 6-mercaptopurine toxicity profile in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia/lymphomas on the ALL-2016 protocol. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(3):98–107. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-98-107

Введение

Одним из основных препаратов, который включен в современные протоколы лечения как детей, так и взрослых больных Ph-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами (ОЛЛ/ЛБЛ), является 6-меркаптопурин (6-МП) [1]. Это лекарственное средство из группы тиопуринов обладает узким терапевтическим окном. Именно этим обусловлена сложность достижения баланса между терапевтической эффективностью и токсичностью 6-МП. Наиболее значимыми нежелательными лекарственными реакциями считаются цитопении, следствием которых могут быть инфекционные и геморрагические события, а также гепатотоксичность [2, 3]. Известно, что степень выраженности этих осложнений у каждого больного определяется наличием полиморфизмов генов, кодирующих ключевые ферменты метаболизма 6-МП [1, 4].

Наиболее изучена роль полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15*, которые кодируют ключевые ферменты метаболического каскада 6-МП – тиопуриин-S-метилтрансферазу (*TPMT*) и нуклеотид трифосфат дифосфатазу (*NUDT15*) соответственно [5]. Определено более 30 аллельных вариантов *TPMT* и 18 вариантов *NUDT15* [6, 7]. Наиболее распространенными являются *TPMT**2, *TPMT**3A, *TPMT**3B, *TPMT**3C и *NUDT15**3 [8, 9].

В 2018 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) и Консор-

циумом по внедрению клинической фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC) были разработаны клинические рекомендации о необходимости выполнения генотипирования *TPMT* и *NUDT15* до начала терапии 6-МП [10]. CPIC разработал протоколы расчета дозы 6-МП для больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* [10]. Однако в литературе представлены единичные исследования по определению аллельных вариантов генов *TPMT*, *NUDT15* у детей и взрослых больных острыми лейкозами, получающих лечение на территории России по протоколам, которые имеют свои особенности химиотерапевтического воздействия [11, 12].

Цель исследования – определить профиль токсичности 6-МП у взрослых больных Ph-негативными ОЛЛ/ЛБЛ при лечении по протоколу ОЛЛ-2016 в зависимости от наличия полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15*.

Материалы и методы

В период с 2018 по 2020 г. в исследование были включены 54 взрослых больных Ph-негативными ОЛЛ/ЛБЛ (40 мужчин и 14 женщин), которые получали терапию по протоколу ОЛЛ-2016 в НИИ гематологии [13]. Оценку эффективности терапии выполняли всем больным в контрольные сроки по протоколу ОЛЛ-2016. Полную ремиссию (ПР) заболевания определяли на основании данных миелограммы (в костном мозге менее 5 % бластных клеток) и/или компьютерной томографии, ультразвукового исследования (размеры

лимфатических узлов составляли не более 1,5 см, уменьшение размеров опухолевых образований не менее чем на 75 % по окончании I или II фазы индукции). Первично-рефрактерное течение заболевания диагностировали после окончания II фазы индукции (+70-й день) при наличии в миелограмме более 5 % бластных клеток и/или если размер опухолевого образования составлял более чем 75 % от исходного, а лимфатические узлы были более 1,5 см по данным компьютерной томографии и/или ультразвукового исследования. Этой группе больных дальнейшее лечение проводили по другим протоколам.

Всем больным выполнено исследование по определению полиморфизмов генов *TPMT* (*2, *3A, *3B, *3C) и *NUDT15* (*2, *3) методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени. В исследовании использовали геномную ДНК, выделенную из образцов периферической крови больных. Коррекцию дозы в зависимости от наличия полиморфизмов генов *TPMT*, *NUDT15* не выполняли.

Фактическая (полученная) и необходимая (должная) дозы 6-МП определены для каждого больного на разных этапах терапии. Должные дозы 6-МП и длительность приема препарата на разных этапах лечения были различны: II фаза индукции (25 мг/м², 28 дней), консолидация II (50 мг/м², 14 дней), консолидация III (25 мг/м², 28 дней), консолидация IV (50 мг/м², 25 дней), консолидация V (25 мг/м², 25 дней). Для каждого больного на всех этапах терапии рассчитан процент от должной дозы 6-МП по формуле:

$$\frac{\text{Полученная доза 6-МП, мг}}{\text{Должная доза 6-МП, мг}} \times 100 \text{ \%}.$$

В зависимости от показателей гемограммы проводили коррекцию дозы 6-МП согласно протоколу ОЛЛ-2016: 100 % доза 6-МП была назначена при количестве лейкоцитов $>2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$; 50 % доза 6-МП — при количестве лейкоцитов $1-2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $50-100 \times 10^9/\text{л}$; 6-МП отменяли при количестве лейкоцитов $<1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$. Таким образом, полученная доза 6-МП у некоторых больных отличалась от должной. Кроме этого, у больных, которые не достигли ремиссии по окончании I фазы индукции (+36-й день по протоколу ОЛЛ-2016), согласно протоколу редукцию дозы в зависимости от показателей периферической крови не выполняли, т. е. все больные получали должную дозу 6-МП. Поэтому эти больные из анализа II фазы индукции были исключены.

При оценке клинико-лабораторных маркеров токсичности у всех больных, включенных в исследование, использовали следующие определения: миелотоксический агранулоцитоз — наличие в гемограмме лейкоцитов менее $1 \times 10^9/\text{л}$ или абсолютного значения нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$; гепатоток-

сичность — повышение показателей аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы в 2,5 раза и более от верхнего предела нормальных значений, общего билирубина более чем в 1,5 раза от верхнего предела нормы [14].

Статистический анализ. Для статистической обработки использовали стандартные методы описательной статистики, частотный, регрессионный анализ повторных наблюдений, событийный анализ. Для проверки гипотез о различиях распределений категориальных признаков в группах сравнения применяли анализ таблиц сопряженности. Для оценки значимости использовали двусторонний критерий Фишера (для таблиц 2×2) и критерий χ^2 для таблиц большей размерности, в качестве меры связи — отношение шансов с соответствующим 95 % доверительным интервалом. Для проверки гипотез о наличии различий в распределениях числовых показателей в группах сравнения использовали непараметрический ранговый критерий Манна-Уитни. В событийном анализе для оценки распределений применяли метод Каплана-Мейера, для оценки статистической значимости различий в группах — *log-rank*-тест. Для оценки влияния факторов на распределение целевого признака применяли регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса с указанием в качестве меры связи значения относительного риска с соответствующим 95 % доверительным интервалом. Статистический анализ проводили с помощью процедур пакета SAS 9.4.

Результаты

Медиана возраста больных составила 31 (18–51) год. На основании результатов иммунофенотипического и/или иммуногистохимического исследований костного мозга, опухолевого образования, лимфатического узла диагноз острого Т-лимфобластного лейкоза/лимфомы (Т-ОЛЛ/ЛБЛ) установлен у 29 больных, острого В-лимфобластного лейкоза/лимфомы (В-ОЛЛ/ЛБЛ) — у 22, острого лейкоза со смешанным иммунофенотипом (ОЛСФ) — у 3. ПР после I фазы индукции (+36-й день) была достигнута у 42 (78 %), после II фазы индукции (+70-й день) — у 47 (87 %) (табл. 1).

Полиморфизмы генов *TPMT* и *NUDT15* выявлены у 11 (20 %) из 54 больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ. Большинство больных (8 (73 %) из 11) — носители аллельных вариантов гена *TPMT*: *TPMT**3A — 6 (75 %), *TPMT**3C — 1 (12,5 %), *TPMT**2 — 1 (12,5 %). Только у 3 (27 %) из 11 больных обнаружен *NUDT15**3. Во всех случаях полиморфизмы представляли собой гетерозиготные варианты. Значимо чаще аллельные варианты генов *TPMT* и *NUDT15* выявлены у больных В-ОЛЛ (в 7 (32 %) из 22 случаев) по сравнению с пациентами Т-ОЛЛ (в 3 (10 %) из 29) и с ОЛСФ (в 1 (33 %) из 3) ($p < 0,05$). Показатели гемограммы (концентрация гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов) в начале и по окончании II фазы

Таблица 1. Эффективность лечения больных, включенных в исследование ($n = 54$)Table 1. The treatment efficacy of patients included in the study ($n = 54$)

Показатель Parameter	Т-ОЛЛ/ЛБЛ ($n = 29$) T-ALL/LBL ($n = 29$)	В-ОЛЛ/ЛБЛ ($n = 22$) B-ALL/LBL ($n = 22$)	ОЛСФ ($n = 3$) MPAL ($n = 3$)	Всего Total
Пол, n : Gender, n :				
мужской male	22	15	3	40
женский female	7	7	0	14
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	31 (18–49)	31 (18–51)	31 (24–31)	31 (18–51)
Полная ремиссия на +36-й день, n (%) Complete remission on day +36, n (%)	25 (86)	16 (73)	1 (33)	42 (78)
Полная ремиссия на +70-й день, n (%) Complete remission on day +70, n (%)	27 (93)	19 (86)	1 (33)	47 (87)

Примечание. Т-ОЛЛ/ЛБЛ – острый Т-лимфобластный лейкоз/лимфома; В-ОЛЛ/ЛБЛ – острый В-лимфобластный лейкоз/лимфома; ОЛСФ – острый лейкоз со смешанным иммунофенотипом.

Note. T-ALL/LBL – T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma; B-ALL/LBL – B-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma; MPAL – mixed phenotype acute leukemia.

индукции, консолидаций II, III, IV, V у больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* и без них не различались ($p > 0,05$). Доза 6-МП на II фазе индукции была рассчитана у 47 больных, достигших ПР. У 8 больных в ПР с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* медиана процента от должной дозы 6-МП составила 80 (37–82), у 39 больных в ПР с «диким» типом этих аллельных вариантов – 77 (23–95). Больным, у которых не была достигнута ПР по окончании I фазы индукции, редукцию дозы 6-МП не выполняли, поэтому их не включили в анализ. Статистически достоверных различий в полученных дозах 6-МП у больных с аллельными вариантами генов *TPMT*, *NUDT15* и без них на этапе II фазы индукции не отмечено ($p = 0,47$) (рис. 1).

На этапе консолидации II ($n = 43$) медиана процента от должной дозы 6-МП у 7 больных с полиморфизмами *TPMT*, *NUDT15* составила 100 (65–100), у 36 больных с «диким» типом этих генов – 96 (22–100) ($p > 0,05$). Также не выявлено статистически достоверных различий в полученных дозах 6-МП между анализируемыми группами на этапе консолидации III ($n = 42$): у 7 больных с полиморфизмами *TPMT*, *NUDT15* – 61 (48–96) % и у 35 больных с «диким» типом этих генов – 70 (16–100) % ($p > 0,05$). На этапе консолидации IV ($n = 36$) больные с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* ($n = 6$) получили меньшую дозу 6-МП по сравнению с больными с «диким» типом ($n = 30$) – 71 (45–100) % против 100 (58–100) % соответственно ($p = 0,01$). Процент от должной дозы 6-МП значимо не различался у больных на этапе консолидации V ($n = 35$): у 6 больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* – 94 (68–98) %, у 29 больных с «диким» типом – 92 (45–100) % ($p > 0,05$) (рис. 2). Однако ни один больной

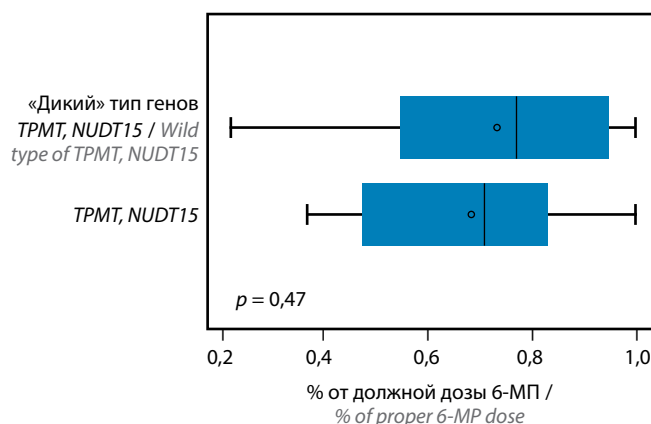


Рис. 1. Доза 6-меркаптопурина (6-МП) у больных на этапе II фазы индукции с полиморфизмами генов *TPMT* и *NUDT15* и с «диким» типом этих генов

Fig. 1. Dose of 6-mercaptopurine (6-MP) in patients at II phase of induction with polymorphisms and the wild type of *TPMT* and *NUDT15* genes

с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* на этапах консолидаций III и V не получил 100 % дозу 6-МП.

Достоверных различий в частоте редукции дозы 6-МП в зависимости от показателей лейкоцитов и/или тромбоцитов на разных этапах терапии у больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* и без них не получено ($p > 0,05$).

При анализе показателей, связанных с токсическими осложнениями при терапии 6-МП, таких как длительность миелотоксического агранулоцитоза (дни), перерывы в лечении (дни), наличие инфекционных осложнений, необходимость в проведении заместительной гемокомпонентной терапии, гепатотоксичность на разных этапах лечения, достоверных различий между группами больных с полиморфизмами *TPMT*,

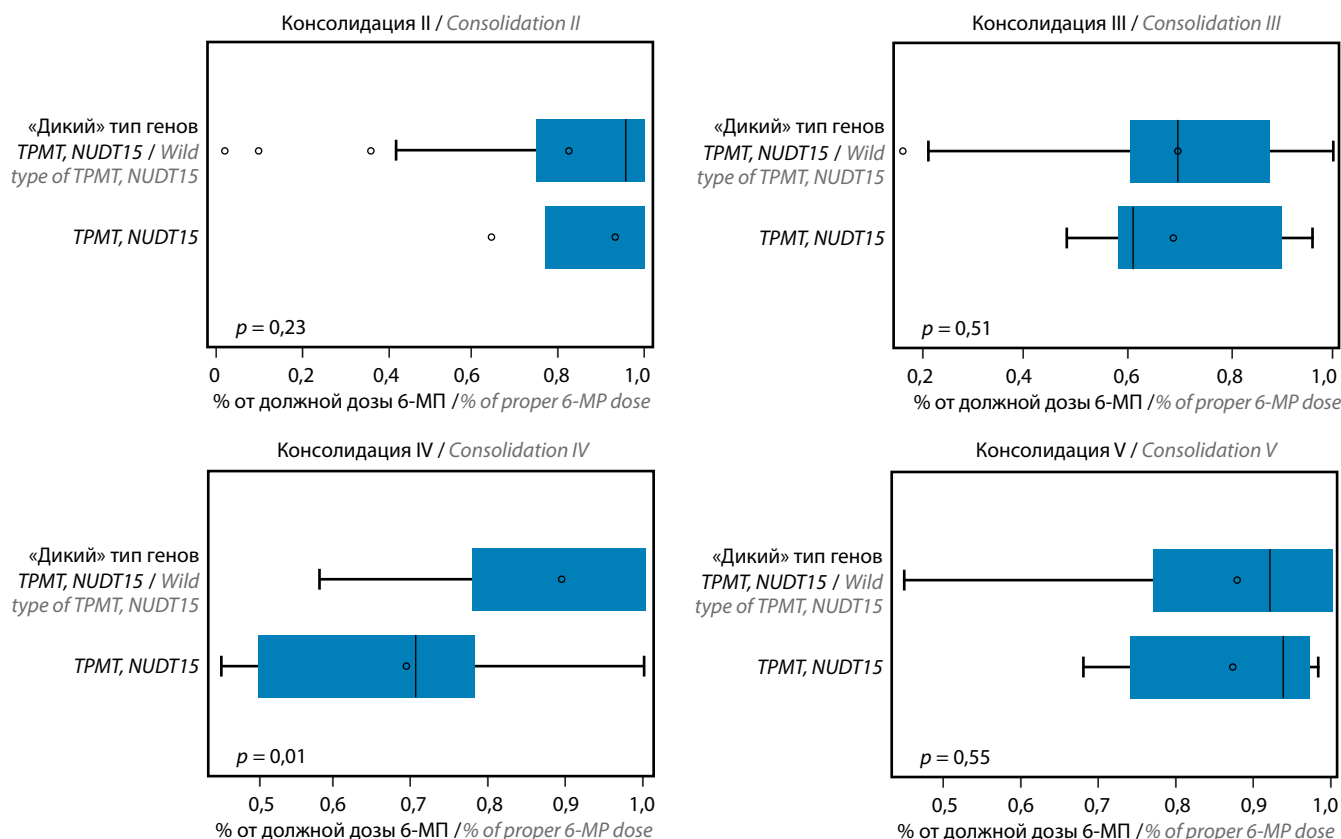


Рис. 2. Процент от должной дозы 6-меркаптопурина (6-МП) у больных с полиморфизмами генов *TPMT* и *NUDT15* и с «диким» типом этих генов на разных этапах терапии

Fig. 2. Percentage of proper 6-mercaptopurine (6-MP) dose in patients with polymorphisms and the wild type of *TPMT* and *NUDT15* genes at different therapy phases

NUDT15, так и с «диким» типом этих генов не получено ($p > 0,05$) (табл. 2). Однако отмечено, что у больных с аллельными вариантами генов *TPMT*, *NUDT15*, по сравнению с больными без полиморфизмов, на этапах консолидаций III и V была выше частота миелотоксического агранулоцитоза, инфекционных осложнений, перерывов в лечении, потребности в проведении заместительной гемокомпонентной терапии, гепатотоксичности.

Аллельный вариант *TPMT*3A* выявлен у 6 (75 %) из 8 больных с полиморфизмами гена *TPMT* (табл. 3). У всех носителей этого аллельного варианта установлен диагноз В-ОЛЛ: 4 (67 %) из 6 больных в ПР продолжают лечение по протоколу ОЛЛ-2016 при сроке наблюдения 3 года; у 1 (17 %) больного диагностирован рецидив заболевания на фоне поддерживающей терапии; 1 (17 %) больной умер от резистентного течения заболевания. Один больной ОЛСФ с *TPMT*3C* умер в результате рефрактерности к проводимой терапии. *TPMT*2* выявлен у 1 больного Т-ОЛЛ, смерть которого в ПР наступила от тяжелых инфекционных осложнений, развившихся на фоне длительной гранулоцитопении, ассоциированной с приемом 6-МП. *NUDT15*3* обнаружен у 2 пациентов с Т-ОЛЛ и у 1 — с В-ОЛЛ. Все больные Т-ОЛЛ в ПР продолжают терапию по протоколу ОЛЛ-2016. У больного В-ОЛЛ диагностирован рецидив заболевания на фоне проводимой терапии.

После достижения ПР ему была выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови, больной находится под наблюдением в течение 3 лет. Таким образом, 6 (55 %) из 11 больных, находящихся в ПР, с полиморфизмами генов *TPMT* и *NUDT15* продолжили лечение по протоколу ОЛЛ-2016. У 2 (18 %) больных на фоне терапии развился рецидив заболевания. Четверо (36 %) из 11 больных умерли.

Не получено достоверных различий в показателях 3-летней общей и безрецидивной выживаемости у больных с полиморфизмами *TPMT* и *NUDT15* и с «диким» типом этих генов — 82 % против 79 % и 60 % против 82 % соответственно ($p > 0,05$) (рис. 3).

Обсуждение

Современные протоколы лечения взрослых больных Ph-негативными ОЛЛ/ЛБЛ основаны на сочетании препаратов с разным механизмом действия. В клинической практике используется несколько подходов: интенсивный (импульсный, педиатрический, классический) и неинтенсивный (ОЛЛ-2016). Практически все химиотерапевтические протоколы, применяемые настоящее время для лечения больных ОЛЛ/ЛБЛ, включают 6-МП [13, 15]. Однако этот препарат используется и для лечения других заболеваний: острых миелоидных лейкозов, воспалительных заболеваний

Таблица 2. Клинико-лабораторные характеристики, частота развития гепатотоксичности, объем заместительной гемокомпонентной терапии у больных Ph-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами с полиморфизмами генов TPMT и NUDT15 и «дикий» типом этих генов на разных этапах терапии по протоколу QJLJ-2016

Table 2. Clinical and laboratory characteristics, incidence of hepatotoxicity, volume of replacement blood component therapy in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia/lymphomas with polymorphisms and the wild type of TPMT and NUDT15 genes at different therapy phases according to the ALL-2016 protocol

Этап Phase	Частота и длительность агранулоцитоза (количество лейкоцитов $<1 \times 10^9/\text{л}$) Frequency and duration of agranulocytosis (WBC $<1 \times 10^9/\text{L}$)		Частота инфекционных осложнений Frequency of infectious complications		Частота и длительность перерывов в лечении Frequency and duration of treatment interruptions		Частота гепатотоксичности Frequency of hepatotoxicity		Частота трансфузий компонентов крови Frequency of blood component transfusions	
	TPMT, NUDT15	«Дикий» тип TPMT, NUDT15 TPMT, NUDT15 wild type	TPMT, NUDT15	«Дикий» тип TPMT, NUDT15 TPMT, NUDT15 wild type	TPMT, NUDT15	«Дикий» тип TPMT, NUDT15 TPMT, NUDT15 wild type	TPMT, NUDT15	«Дикий» тип TPMT, NUDT15 TPMT, NUDT15 wild type	TPMT, NUDT15	«Дикий» тип TPMT, NUDT15 TPMT, NUDT15 wild type
II фаза индукции (n = 54) II phase of induction (n = 54)	5/10 (50 %) 7 (3–22) дней 7 (3–22) days	27/44 (61 %) 7 (3–22) дней 7 (3–22) days	3/10 (30 %)	18/44 (41 %)	2/10 (20 %) 21 (12–30) день 21 (12–30) days	2/44 (5 %) 12 (12–35) дней 12 (12–35) days	5/10 (50 %)	16/44 (36 %)	6/10 (60 %)	23/44 (52 %)
<i>p</i>	>0,05									
Консолидация II (n = 43) Consolidation II (n = 43)	0/7	2/36 (6 %) 5,5 (4–7) дня 5.5 (4–7) days	1/7 (14 %)	5/36 (14 %)	0/7	2/36 (6 %) 22 (11–33) дня 22 (11–33) days	4/7 (57 %)	16/36 (44 %)	2/7 (28 %)	23/36 (64 %)
<i>p</i>	>0,05									
Консолидация III (n = 42) Consolidation III (n = 42)	5/7 (71 %) 7 (3–9) дней 7 (3–9) days	20/35 (57 %) 7 (7–21) дней 7 (7–21) days	2/7 (28 %)	1/35 (3 %)	1/7 (14 %) 9 дней 9 days	8/35 (23 %) 8 (2–19) дней 8 (2–19) days	4/7 (57 %)	14/35 (40 %)	3/7 (43 %)	9/35 (26 %)
<i>p</i>	>0,05									
Консолидация IV (n = 36) Consolidation IV (n = 36)	1/6 (17 %) 1 день 1 day	1/30 (3 %) 6 дней 6 days	1/6 (17 %)	2/30 (7 %)	1/6 (17 %) 33 дня 33 days	3/30 (10 %) 13 (3–19) дней 13 (3–19) days	4/6 (67 %)	10/30 (33 %)	2/6 (33 %)	3/30 (10 %)
<i>p</i>	>0,05									
Консолидация V (n = 35) Consolidation V (n = 35)	3/6 (50 %) 3 (3–7) дня 3 (3–7) days	3/29 (10 %) 3 (1–3) дня 3 (1–3) days	1/6 (17 %)	2/29 (7 %)	2/6 (33 %) 11 (7–15) дней 11 (7–15) days	1/29 (3 %) 2 дня 2 days	3/6 (50 %)	10/29 (34 %)	1/6 (17 %)	1/29 (3 %)
<i>p</i>	>0,05									

Таблица 3. Исходы заболевания пациентов с Ph-негативными острыми лимфобластными лейкозами с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15*
Table 3. Outcomes in patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia and *TPMT*, *NUDT15* genes polymorphisms

Характеристика Characteristic	<i>TPMT</i> *3A (n = 6)			<i>TPMT</i> *3C (n = 1)	<i>TPMT</i> *2 (n = 1)	<i>NUDT15</i> *3 (n = 3)	
Диагноз Diagnosis	Острый В-лимфобластный лейкоз (n = 6) B-cell acute lymphoblastic leukemia (n = 6)			Острый лейкоз со смешанным иммунофенотипом (n = 1) Mixed phenotype acute leukemia (n = 1)	Острый Т-лимфобластный лейкоз (n = 1) T-cell acute lymphoblastic leukemia (n = 1)	Острый Т-лимфобластный лейкоз (n = 2) T-cell acute lymphoblastic leukemia (n = 2)	Острый В-лимфобластный лейкоз (n = 1) B-cell acute lymphoblastic leukemia (n = 1)
Результат терапии по протоколу ОЛЛ-2016 Therapy result on ALL-2016 protocol	Полная ремиссия Complete remission	Первично-рефрактерное течение Refractory	Рецидив Relapse	Первично-рефрактерное течение Refractory	Полная ремиссия Complete remission	Полная ремиссия Complete remission	Полная ремиссия Complete remission
n (%)	4 (67)	1 (17)	1 (17)	1 (100)	1 (100)	2 (67)	1 (33)
Медиана количества лейкоцитов (диапазон), × 10 ⁹ /л Median leukocyte count (range), × 10 ⁹ /L	3,49 (1,66–34,39)	25,63	4,01	10,4	18,56	77,4 (6,62–148)	204
Бластные клетки в костном мозге, медиана, % Blast cells in the bone marrow, median, %	78,8 (21,5–82)	82	42	36,4	48,4	90,8 (85,2–96,4)	63
Результат стандартного цитогенетического исследования Standard cytogenetic	Нет митозов – 3 Другие аномалии кариотипа – 1 No mitoses – 3 Other karyotype anomalies – 1	Комплексный кариотип Complex karyotype	Комплексный кариотип Complex karyotype	Другие аномалии кариотипа Other karyotype anomalies	Комплексный кариотип Complex karyotype	Нет митозов – 1 Другие аномалии кариотипа – 1 No mitoses – 1 Other karyotype anomalies – 1	Транслокация t(4;11) (q21;q23) Translocation t(4;11) (q21;q23)
Медиана концентрации лактатдегидрогеназы (диапазон), Ед/л Median lactate dehydrogenase level (range), U/L	862,5 (498–2463)	537,9	501	6838	1001	2381 (1447–3515)	2267
Нейролейкемия Neuroleukemia	Нет No	Нет No	Нет No	Да Yes	Нет No	Нет No	Нет No
Экстрамедуллярные очаги Extramedullary lesions	Нет – 3 Да – 1 No – 3 Yes – 1	Нет No	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Да Yes
Статус Status	Наблюдение Follow-up	Смерть Death	Смерть Death	Смерть Death	Смерть Death	Наблюдение Follow-up	Наблюдение после рецидива Follow-up after relapse

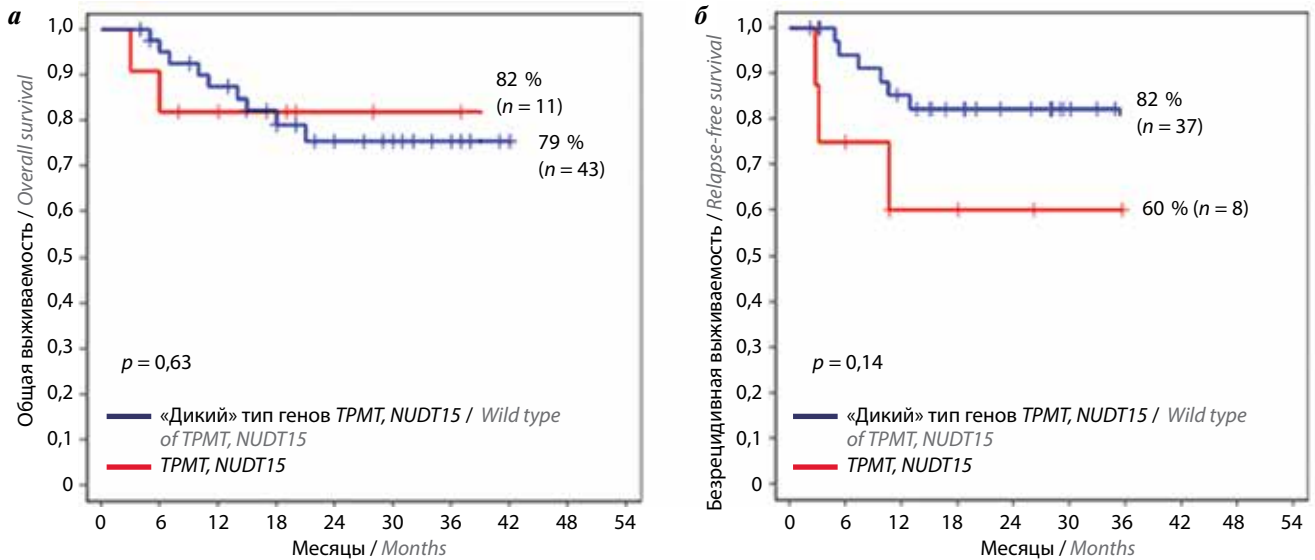


Рис. 3. Общая (а) и безрецидивная (б) выживаемость у больных Ph-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами с полиморфизмами генов *TPMT* и *NUDT15* и «диким» типом этих генов
Fig. 3. Overall (a) and relapse-free (b) survival in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia/lymphomas with polymorphisms and wild type of *TPMT*, *NUDT15* gene

кишечника (болезни Крона, неспецифического язвенного колита и др.) и ревматологических заболеваний [16]. Различия степени проявлений нежелательных лекарственных реакций (цитопении, гепатотоксичности и др.) и связанных с ними осложнений (инфекционных, геморрагических) у больных определяют необходимость индивидуального терапевтического подхода при назначении 6-МП. Современные достижения в области фармакогенетики значимо расширяют возможности персонализированного подхода к терапии 6-МП. В настоящее время активно изучается метаболизм этого препарата: исследуются полиморфизмы генов, кодирующих ферменты, участвующие в ферментативных реакциях, а также клиническая значимость промежуточных и конечных метаболитов 6-МП (6-метилмеркаптопурин, 6-тиогуаниновые нуклеотиды). Известно о некоторых лекарственных взаимодействиях (комбинации 6-МП и триметоприма, аллопуринола, метотрексата и др.), полиморфизмах генов (например, метилентетрагидрофолатредуктазы), которые могут изменять активность ферментов метаболического каскада и, следовательно, концентрации метаболитов.

В настоящее время доступно определение полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15*, которые кодируют одноименные ферменты, участвующие в ключевых реакциях метаболизма 6-МП. Частота встречаемости этих полиморфизмов в этнических группах различна [17]. Известно, что при наличии аллельных вариантов этих генов снижается ферментативная активность *TPMT* и *NUDT15* («промежуточные» или «медленные» метаболитаторы) и увеличиваются концентрации 6-тиогуаниновых нуклеотидов [18]. В исследованиях было показано, что у больных с полиморфизмами генов *TPMT* и *NUDT15* концентрации 6-тиогуаниновых нук-

леотидов в эритроцитах значимо выше, чем у больных с «диким» типом [19, 20]. Следовательно, у носителей аллельных вариантов генов *TPMT* и *NUDT15*, получающих стандартную дозу 6-МП, увеличивается вероятность развития цитопении. В литературе представлены неоднозначные данные о связи полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15* с получением меньшей дозы 6-МП у этих больных. В исследовании Х. Мао и соавт. были включены 149 детей с ОЛЛ, у которых определяли полиморфизмы генов *TPMT*, *NUDT15* и *ITPA*. Только у больных с наличием *NUDT15* полученная доза 6-МП была значимо меньше и лейкоцитопении развивались чаще, чем у больных с другими исследуемыми полиморфизмами или носителями «диких» типов ($p < 0,05$) [21]. В другом исследовании, в которое были включены 100 детей с ОЛЛ, достоверных различий в полученной дозе у больных с полиморфизмами гена *TPMT* и «диким» типом не выявлено [22].

При терапии по протоколу ОЛЛ-2016 только на этапе консолидации IV у больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* полученная доза 6-МП была меньше, чем у носителей «дикого» типа этих генов ($p < 0,05$). Возможно, определение концентрации метаболитов 6-МП, с которыми связаны его терапевтические (6-тиогуаниновые нуклеотиды) и токсические (6-метилмеркаптопурин) свойства, позволит выделить особые группы риска больных с полиморфизмами генов *TPMT* и *NUDT15*.

Заключение

Представленные результаты исследования не показали значимых различий в полученной дозе 6-МП и частоте токсических осложнений у взрослых больных Ph-негативными ОЛЛ/ЛБЛ с полиморфизмами *TPMT* и *NUDT15* по сравнению с «диким» типом этих генов при

терапии по протоколу ОЛЛ-2016. Возможно, полученные результаты обусловлены небольшой выборкой больных ($n = 54$), невысокой частотой встречаемости полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15* (20 %), а также тем, что выявленные полиморфизмы представляли собой гетерозиготные варианты. Однако у 1 больного Т-ОЛЛ с *TPMT**2 смерть в ПР наступила в результате тяжелых инфекционных осложнений, развившихся вследствие

длительного периода нейтропении, обусловленной терапией 6-МП. Более полное понимание особенностей метаболизма 6-МП в описанных случаях станет возможным благодаря сопоставлению данных молекулярно-генетического исследования с концентрациями метаболитов (6-тиогуаниновые нуклеотиды, 6-метилмеркаптопурин) у этих больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kato M., Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int* 2018;60(1):4–12. DOI: 10.1111/ped.13457
- Moriyama T., Nishii R., Lin T.N. et al. The effects of inherited *NUDT15* polymorphisms on thiopurine active metabolites in Japanese children with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenet Genomics* 2017;27(6):236–9. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000282
- Elion G.B., Hitchings G.H., Vanderwerff H. Antagonists of nucleic acid derivatives. VI. Purines. *J Biol Chem* 1951;192(2):505–18.
- Zgheib N.K., Akika R., Mahfouz R. et al. *NUDT15* and *TPMT* genetic polymorphisms are related to 6-mercaptopurine intolerance in children treated for acute lymphoblastic leukemia at the Children's Cancer Center of Lebanon. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(1):146–50. DOI: 10.1002/pbc.26189
- Nielsen S.N., Grell K., Nersting J. et al. DNA-thioguanine nucleotide concentration and relapse-free survival during maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukaemia (NOPHO ALL2008): a prospective substudy of a phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(4):515–24. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30154-7
- Garat A., Cauffiez C., Renault N. et al. Characterisation of novel defective thiopurine S-methyltransferase allelic variants. *Biochem Pharmacol* 2008;76(3):404–15. DOI: 10.1016/j.bcp.2008.05.009
- Yu C.H., Chang Y.H., Wang D.S. et al. Determination of *NUDT15* variants by targeted sequencing can identify compound heterozygosity in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. *Sci Rep* 2020;10(1):1–8. DOI: 10.1038/s41598-020-71468-y
- Chiangthong K., Ittiwut C., Muensri S. et al. *NUDT15* c.415C>T increases risk of 6-mercaptopurine induced myelosuppression during maintenance therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2016;101(1):e24–6. DOI: 10.3324/haematol.2015.134775
- Wang L., Weinshilboum R. Thiopurine S-methyltransferase pharmacogenetics: Insights, challenges and future directions. *Oncogene* 2006;25(11):1629–38. DOI: 10.1038/sj.onc.1209372
- Relling M.V., Schwab M., Whirl-Carrillo M. et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for thiopurine dosing based on *TPMT* and *NUDT15* genotypes: 2018 update. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105(5):1095–105. DOI: 10.1002/cpt.1304
- Чупова Н.В. Генетический полиморфизм тиопуринметилтрансферазы (ТПМТ) у детей с острыми лейкозами, жителей Российской Федерации. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. [Chupova N.V. Genetic polymorphism of thiopurine methyltransferase (TPMT) in children with acute leukemia, residents of the Russian Federation. Abstract of dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2004. (In Russ.)].
- Kotova E.S., Gavrilina O.A., Yakutik I.A. et al. The Role of genetic polymorphisms of *TPMT* and *NUDT15* genes in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia in Russia. *Blood* 2020;136(Suppl_1):21–2. DOI: 10.1182/blood-2020-141804
- Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. Т. 1. М.: Практика, 2018. С. 571–617, 887–959. [Algorithms for diagnosis and protocols for the treatment of the blood system diseases. Ed.: V.G. Savchenko. Vol. 1. Moscow: Praktika, 2018. Pp. 571–617, 887–959. (In Russ.)].
- Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2019;3s2(9):595–608. [Tkachenko P.E., Ivashkin V.T., Maevskaya M.V. Clinical guidelines for the correction of hepatotoxicity induced by anticancer therapy. *Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO* 2019;3s2(9):595–608. (In Russ.)].
- Gökbüget N., Hoelzer D., Arnold R. et al. Treatment of adult ALL according to protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14(6):1307–25. DOI: 10.1016/S0889-8588(05)70188-x
- Mezzina N., Campbell Davies S.E., Ardizzone S. Nonbiological therapeutic management of ulcerative colitis. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19(16):1747–57. DOI: 10.1080/14656566.2018.1525361
- Yang J.J., Landier W., Yang W. et al. Inherited *NUDT15* variant is a genetic determinant of mercaptopurine intolerance in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2015;33(11):1235–42. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4671
- Moriyama T., Nishii R., Perez-Andreu V. et al. *NUDT15* polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity. *Nat Genet* 2016;48(4):367–73. DOI: 10.1038/ng.3508
- Zhou Y., Wang L., Zhai X.Y. et al. Precision therapy of 6-mercaptopurine in Chinese children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Clin Pharmacol* 2020;86(8):1519–27. DOI: 10.1111/bcp.14258
- Choi R., Sohn I., Kim M.J. et al. Pathway genes and metabolites in thiopurine therapy in Korean children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85(7):1585–97. DOI: 10.1111/bcp.13943
- Mao X., Yin R., Sun G. et al. Effects of *TPMT*, *NUDT15*, and *ITPA* genetic variants on 6-mercaptopurine toxicity for pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia in Yunnan of China. *Front Pediatr* 2021;9(October):1–8. DOI: 10.3389/fped.2021.719803
- Kim H., Kang H.J., Kim H.J. et al. Pharmacogenetic analysis of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: a possible association between survival rate and *ITPA* polymorphism. *PLoS One* 2012;7(9):e45558. DOI: 10.1371/journal.pone.0045558

Вклад авторов

Е.С. Котова, О.А. Гаврилина, И.А. Якутик, А.Б. Судариков, С.Г. Бексаев: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста рукописи;

Ю.А. Чабаяева, С.М. Куликов: статистическая обработка полученных данных;

В.В. Троицкая, Г.И. Исинова, А.Н. Соколов, З.Т. Фидарова, И.А. Лукьянова, А.В. Абрамова, В.Н. Двирнык, И.В. Гальцева, Т.Н. Обухова: получение данных для анализа;

Е.Н. Паровичникова: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, финальное одобрение текста рукописи.

Authors' contributions

E.S. Kotova, O.A. Gavrulina, I.A. Yakutik, A.B. Sudarikov, S.G. Beksaev: study design development, data analysis, article writing;

Yu.A. Chabaeva, S.M. Kulikov: statistical analysis;

V.V. Troitskaya, G.A. Isinova, A.N. Sokolov, Z.T. Fidarova, I.A. Lukyanova, A.V. Abramova, V.N. Dvirnyk, I.V. Galtseva, T.N. Obukhova: data collection for analysis;

E.N. Parovichnikova: study design development, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.С. Котова / E.S. Kotova: <https://orcid.org/0000-0002-7968-1923>

О.А. Гаврилина / O.A. Gavrulina: <https://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

И.А. Якутик / I.A. Yakutik: <https://orcid.org/0000-0002-5532-1122>

А.Б. Судариков / A.B. Sudarikov: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Ю.А. Чабаяева / Yu.A. Chabaeva: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

С.М. Куликов / S.M. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

С.Г. Бексаев / S.G. Beksaev: <https://orcid.org/0000-0002-5363-6753>

В.В. Троицкая / V.V. Troitskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Г.И. Исинова / G.A. Isinova: <https://orcid.org/0000-0003-2763-5391>

А.Н. Соколов / A.N. Sokolov: <https://orcid.org/0000-0003-1494-7978>

З.Т. Фидарова / Z.T. Fidarova: <https://orcid.org/0000-0003-0934-6094>

И.А. Лукьянова / I.A. Lukyanova: <https://orcid.org/0000-0002-8337-2242>

А.В. Абрамова / A.V. Abramova: <https://orcid.org/0000-0002-8113-6115>

В.Н. Двирнык / V.N. Dvirnyk: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

И.В. Гальцева / I.V. Galtseva: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

Т.Н. Обухова / T.N. Obukhova: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Е.Н. Паровичникова / E.N. Parovichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России. Протокол № 121 от 24.04.2017.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 121 dated 24.04.2017.

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

Статья поступила: 28.02.2022. **Принята к публикации:** 27.05.2022.

Article submitted: 28.02.2022. **Accepted for publication:** 27.05.2022.

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-108-113

CC BY 4.0

Дискуссионные вопросы противоопухолевых эффектов статинов при гемобластозах

Р.Н. Мустафин

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Рустам Наилевич Мустафин ruji79@mail.ru

Противоопухолевое лекарственное лечение гемобластозов всегда учитывает коморбидный фон пациента. В связи с частой сердечно-сосудистой патологией и атеросклерозом пациентам наряду с противоопухолевым лечением приходится принимать статины. В экспериментальных работах было показано, что статины ингибируют синтез холестерина (необходимого для жизнедеятельности злокачественных клеток), изопренилирование онкогенов *RAS* и *RHO*, пролиферацию лейкемических клеток. Кроме этого, отмечены потенцирование статинами эффекта противоопухолевых препаратов, сенситизирование клеток лейкоза и лимфом к их воздействию. При проведении мета-анализа установлено, что смертность среди больных гемобластомами, принимающих статины, ниже по сравнению с группой пациентов, не получающих статины. Вероятно, данный факт объясняется не только улучшением показателей холестеринового обмена, но и косвенными противоопухолевыми эффектами данной группы лекарственных препаратов.

Ключевые слова: апоптоз, гемобластоз, злокачественное новообразование, лейкоз, мевалонатный путь, пренилирование, статины, холестерин

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Дискуссионные вопросы противоопухолевых эффектов статинов при гемобластозах. Онкогематология 2022;17(3):108–113. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-108-113

Disputable questions of statins antitumor effects in hemoblastoses

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia

Contacts: Rustam Nailevich Mustafin ruji79@mail.ru

Antitumor drug treatment of hemoblastoses always takes into account the patient comorbidity. Due to the frequent cardiovascular pathology and atherosclerosis, patients have to take statins along with antitumor treatment. Experimental studies have shown that statins inhibit the cholesterol synthesis (necessary for the vital activity of malignant cells), isoprenylation of the *RAS* and *RHO* oncogenes, and the proliferation of leukemic cells. In addition, the potentiation of antitumor drugs effect by statins, sensitization of leukemia and lymphomas cells to their effects were noted. When conducting a meta-analysis, it was found that mortality among patients with hematological malignancies taking statins is lower compared with the group of patients not receiving statins. This fact is probably explained not only by the improvement in cholesterol metabolism, but also by indirect antitumor effects of this group of drugs.

Keywords: apoptosis, hemoblastosis, malignancy, leukemia, mevalonate pathway, prenylation, statins, cholesterol

For citation: Mustafin R.N. Disputable questions of statins antitumor effects in hemoblastoses. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(3):108–113. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-108-113

Введение

Гемобластозы являются самыми распространенными злокачественными новообразованиями (ЗНО) у детей, занимая 1-е место. Превалирующий вариант гемобластозов у детей — острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), при котором получены наиболее высокие показатели многолетней выживаемости, достигающей

90,4 ± 2,6 % [1, 2]. Интенсивная полихимиотерапия сопровождается развитием осложнений, не последнее место среди которых занимает сосудистая патология. Даже у детей с ОЛЛ, получающих программную терапию, отмечено значительное утолщение интимы сосудов по сравнению со здоровым контролем, что свидетельствует о высоком риске развития атеросклероза [3].

У взрослых больных гемобластозами проблема сопутствующего атеросклероза стоит наиболее остро. Особенно данная проблема значима у пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), возраст которых, как правило, превышает 65 лет. Для больных ХЛЛ с учетом возраста характерна высокая частота встречаемости гиперхолестеринемии. В то же время липопротеины низкой плотности способствуют усиленной пролиферации клеток ХЛЛ [4], что может косвенно свидетельствовать об общих патогенетических звеньях гемобластозов и атеросклероза. Выявлен достоверно повышенный риск развития атеросклероза у больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) [5], хроническим миеломоноцитарным лейкозом (выше в 3 раза) [6] и лимфомой Ходжкина [7, 8]. В связи с высоким риском развития атеросклероза у больных гемобластомами актуальным является вопрос о возможном применении ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (статинов) в комплексном лечении больных [9].

Первое экспериментальное применение статинов было продемонстрировано в 1976 г., когда японские производители фармацевтических препаратов А. Endo и соавт. впервые описали ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы ML-236А и ML-236В (мева-статин) грибов из культуры *Penicillium citrinum*, которые снижали уровни холестерина в крови у крыс, кур и собак [10]. В 1980 г. группой американских исследователей из культуры гриба *Aspergillus terreus* был выделен метаболит мевинолин (ловастатин), также являющийся ингибитором гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, который показал свою эффективность в снижении уровня холестерина в экспериментах на крысах и собаках [11]. Метаболит ML-236В был использован А. Yamamoto и соавт. в 1980 г. в клинических исследованиях с участием 11 больных, страдающих первичной гиперхолестеринемией. После 4–8-недельного приема ML-236В в дозе 50–150 мг/сут было отмечено снижение уровня холестерина в крови больных в среднем на 27 % (от 11 до 37 %) [12]. Таким образом, клиническое применение статинов в мире насчитывает уже 42 года.

Необходимо отметить, что помимо снижения уровня холестерина в дальнейших исследованиях неожиданно были открыты и другие механизмы действия статинов, обусловленные плеiotропным эффектом препаратов. Перспективность возможного использования ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы в лечении гемобластозов обусловлена вероятными противоопухолевыми свойствами статинов, которые подавляют синтез холестерина, необходимого для образования стероидных гормонов и поддержания целостности клеточных мембран опухолевых клеток. Более того, статины ингибируют пренилирование белков (обязательный этап для образования активных форм онкогенов *RHO* и *RAS*), трансляцию матричной РНК и синтез коэнзима Q (необходим

для синтеза аденозинтрифосфата в активно пролиферирующих опухолевых клетках), что подавляет рост и развитие опухолей [9]. При лейкозах, лимфомах и множественной миеломе активация мевалонатных путей связана с изменением обмена веществ, поскольку в опухолевых клонах происходят соматические мутации в генах гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, опухолевого супрессора *TP53*, белка регуляции стеролов SCAP (sterol-regulatory element binding protein (SREBP) cleavage-activating protein), с активацией транскрипционных факторов (SREBP, HIF-1 (фактор, индуцируемый гипоксией 1)) и протеинкиназы B, а также с подавлением 5'АМФ-активируемой протеинкиназы [13]. О возможном применении статинов в комплексной терапии гемобластозов свидетельствуют результаты клинических исследований больных и здоровых лиц, экспериментов на животных и клеточных культурах.

Клинические исследования роли статинов в сопроводительном лечении гемобластозов

В 2012 г. в исследованиях, проведенных в Дании, был выявлен более низкий уровень смертности у больных, регулярно получающих статины, с различными типами ЗНО — 18 721 против 277 204 пациента, принимающих стандартную противоопухолевую терапию без использования статинов. Авторами отмечено, что применение статинов, вероятно, приводит к снижению смертности, связанной именно со ЗНО [14]. В 2020 г. проведен метаанализ данных об эффективности статинов в комплексной терапии различных типов ЗНО у 233 322 получающих статины больных (233 322 лица контрольной группы не принимали данные препараты). В результате выявлена роль статинов в снижении смертности, обусловленной ЗНО, прогрессирования и возникновения рецидивов независимо от варианта ЗНО [15].

Применение статинов снижает смертность не только за счет предотвращения и коррекции сердечно-сосудистых осложнений, но и, вероятно, путем подавления роста опухолевой популяции клеток [14, 15]. Так, в проведенном в 2021 г. исследовании с участием 16 098 больных неходжкинскими лимфомами и ХЛЛ, из которых 20 % принимали статины на момент постановки диагноза, не показано влияния данных препаратов на смертность, связанную с заболеванием. Однако достоверно установлена ассоциация приема статинов с меньшей летальностью от всех причин и сердечно-сосудистых осложнений, что свидетельствовало о целесообразности приема этих препаратов [16]. Данное обстоятельство позволяет предположить возможность использования статинов не только у взрослых, но и у детей с гемобластомами, поскольку выявлена ассоциация развития атеросклероза с ОЛЛ [3], ОМЛ [5] и хроническим миеломоноцитарным лейкозом [6].

Помимо эффективности в комплексном лечении ЗНО использование статинов ассоциировано с пониженным

риском развития опухолей. В 2015 г. метаанализ данных 14 исследований показал достоверную отрицательную корреляцию применения статинов с развитием всех гематологических ЗНО, включая лейкозы и неходжкинские лимфомы [17, 18]. В исследовании, проведенном в 2002–2015 гг. с включением 17 737 пациентов, получавших статины, и 13 412 лиц контрольной группы, была определена протективная роль препаратов в общей заболеваемости различными типами ЗНО [19]. Необходимо отметить, что различные варианты статинов отличаются противоопухолевой активностью. Так, согласно проведенному в 2019 г. масштабному контролируемому исследованию, низкий риск развития ХЛЛ определен лишь у лиц, регулярно принимавших липофильные статины с низкой активностью (лова-статин и флувастатин), тогда как гидрофильные (розу-вастатин и правастатин) и высокоактивные липо-фильные (симвастатин и аторвастатин) не показали достоверного отличия от контрольной группы [20].

Экспериментальные доказательства противоопухолевого действия статинов

Еще в 2003 г. на линии клеток В-клеточного про-лимфоцитарного лейкоза было показано, что симва-статин значительно снижает выживаемость опухолевых клеток за счет индукции в них апоптоза (путем воздей-ствия на митохондриальную каспазу 9, которая опос-редованно активирует каспазы 3 и 8) [21]. В 2008 г. опубликованы результаты экспериментальных работ, согласно которым наибольшим цитотоксическим эф-фектом в отношении линии клеток HL-60 острого промиелоцитарного лейкоза обладает симвастатин, далее в порядке убывания активности следуют аторва-статин, цериастатин и флувастатин. Симвастатин вызывал апоптоз за счет активации прокаспазы 9, а также путем истощения изопреноидов для пренили-рования малых ГТФаз, необходимых для передачи клеточных сигналов [22]. В 2011 г. было показано, что статины ингибируют адгезию, миграцию и хемотаксис опухолевых клеток острого Т-лимфобластного лейко-за за счет блокирования пренилирования специфиче-ских белков с ГТФазной активностью (Rap1b) [23]. В отношении клеток хронического миелолейкоза (ХМЛ) было выявлено, что аторвастатин ингибирует экспрессию Toll-подобных рецепторов (TLR4), NF-κB, фактора некроза опухоли α (TNF-α), интерлейкинов 1β и 6 [24].

На линии клеток ОЛЛ было продемонстрировано, что за счет ингибирования мевалонатного пути стати-ны способствуют аутофагии, связанной со снижением уровня протеинкиназы Akt в липидном слое мембран. В результате подавлялась активация mTOR (мишени рапамицина млекопитающих) [25]. В культуре клеток ОМЛ была показана способность симвастатина ока-зывать цитотоксический эффект, а также усиливать апоптоз и вызывать остановку клеточного цикла [26]. Статины оказывали цитотоксический и антипролифе-

ративный эффект на линии клеток НК-клеточного лимфобластного лейкоза за счет ингибирования гера-нилгеранилдифосфата [27]. Кроме этого, статины по-давляют жизнеспособность клеток ОЛЛ за счет нару-шения везикулярного транспорта, который нуждается в координации белками, подвергающимися модифи-кации с помощью геранилгеранилирования [28].

На линиях клеток ОМЛ, ХМЛ и острого Т-лимфо-бластного лейкоза было показано, что симвастатин оказывает цитотоксический эффект за счет ингибиро-вания пренилирования белков RAS с нарушением их локализации на мембранах и подавлением актив-ности ERK. В комбинации с ингибитором фарнезил-трансферазы (типифарнибом) симвастатин подавлял активацию каспазного каскада и антиапоптозного бел-ка Mcl-1 [29]. Аторвастатин и флувастатин оказывали эффект на дифференцировку и апоптоз клеток линии острого промиелоцитарного лейкоза за счет активации малых G-белков Rac1/Cdc42 и пути c-JunNH(2)-кон-цевой киназы, которая необходима для проапоптоз-ного ответа [30]. В эксперименте на клетках ОМЛ вы-явлено, что симвастатин подавляет пролиферацию, апоптоз и миграцию клеток путем ингибирования экспрессии микроРНК miR-19a-3p. Мишенью данной микроРНК является белок HIF-1α, который индуци-рует транскрипцию генов, необходимых для пролифе-рации и выживаемости клеток [31].

Роль статинов в потенцировании эффектов противоопухолевых препаратов

Способность статинов усиливать эффект цитоста-тиков свидетельствует о возможной перспективе раз-работки новых схем лечения, особенно для ЗНО с пло-хим прогнозом. К таким заболеваниям относится агрессивный НК-клеточный лейкоз, при котором средняя продолжительность жизни после постановки диагноза составляет менее 2 мес. Было показано, что флувастатин и аторвастатин ингибируют проли-ферацию опухолевых клеток агрессивного НК-клеточного лейкоза за счет подавления киназного пути ERK MAP, а также повышают эффективность химиотерапии лейкоза [32]. Одним из механизмов химиорезистентности ОМЛ оказался гомеостаз холе-стерина. Поэтому комплексное применение статинов в лечении ОМЛ, вероятно, могло бы позволить прео-долеть лекарственную устойчивость, равно как это достигается при использовании эпигенетических аген-тов [28, 33]. В эксперименте на культуре ОМЛ было показано, что симвастатин действует синергетически с ингибитором MEK AZD6244, подавляя пролифе-рацию клеток значительно сильнее, чем монотерапия препаратом AZD6244 [26].

В клиническом исследовании больных ХЛЛ было достоверно подтверждено, что регулярный прием ста-тинов усиливает эффект химиопрепаратов (флудара-бина, циклофосфамида и ритуксимаба) и за счет этого повышает показатели выживаемости пациентов [34].

С помощью методов системной биологии и искусственного интеллекта показано, что наиболее эффективным при ХЛЛ является симвастатин, который подавляет пролиферацию, выживание и адгезию опухолевых клеток, а также потенцирует действие венетоклакса и ибрутиниба [35]. При анализе результатов лечения 408 больных ХМЛ отмечено, что статины значительно усиливают противоопухолевое действие ингибиторов тирозинкиназ (иматиниба мезилата) и не оказывают эффектов на нормальные лейкоциты [36].

На линии клеток диффузной В-крупноклеточной лимфомы, устойчивой к терапии по схеме СНОР, симвастатин способствовал сенсibilизации опухолевых клеток к химиопрепаратам схемы СНОР [37]. В клинических исследованиях с участием 4913 больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой также доказана эффективность статинов в потенцировании противоопухолевого действия химиотерапии, поскольку определена достоверно большая выживаемость больных при использовании статинов [38]. В экспериментальных работах выявлено потенцирование симвастатином влияния ингибиторов фарнезилтрансферазы на клетки ОМЛ, ХМЛ и острого Т-лимфобластного лейкоза [30]. Статины также снижали резистентность клеток острого промиелоцитарного лейкоза к третиноину (полностью транс-ретиноевой кислоте) [22, 30].

Заключение

Гемобласты — важная медико-социальная проблема, поскольку, несмотря на существенные успехи в лечении, большинство больных страдают от развившихся непосредственных и отдаленных нежелательных

эффектов противоопухолевого лечения [39, 40]. В связи с этим актуальной задачей является поиск препаратов, способствующих снижению нежелательных реакций терапии и повышению эффективности лечения. В научной литературе накоплены многочисленные данные, свидетельствующие о возможном применении статинов в комплексной терапии гемобластов. Использование статинов может снижать риск смертности путем предотвращения ассоциированных с лейкозами сердечно-сосудистых осложнений, а также за счет непосредственного ингибирующего воздействия статинов на клетки опухоли и усиления эффекта противоопухолевых препаратов. Метаанализы клинических исследований показали возможность снижения риска развития гемобластов у лиц, регулярно принимающих статины. В эксперименте продемонстрирован плейотропный эффект статинов в отношении опухолевых клеток, что позволяет предположить возможность их применения при гемобластах. Более того, доказано, что статины усиливают действие противоопухолевых препаратов и сенсibilизируют устойчивые к химиотерапии злокачественные клетки. Поскольку для разных вариантов статинов показан различный противоопухолевый эффект, возможно дальнейшее исследование модификаций статинов для создания оптимальных препаратов в лечении ЗНО.

В любом случае необходим дифференцированный подход к выбору специфических статинов в каждом конкретном случае, поскольку более выраженным противоопухолевым действием могут обладать статины, менее эффективные в отношении снижения уровня холестерина (жирорастворимые препараты).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алескерова Г.А., Шервашидзе М.А., Попа А.В. и др. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. Онкопедиатрия 2016;3(4):302–8. [Aleskerova G.A., Shervashidze M.A., Popa A.V. et al. Results of acute lymphoblastic leukemia treatment in children according to the ALL IC-BFM 2002 protocol. Onkopediatriya = Oncopediatrics 2016;3(4):302–8. (In Russ.).]
2. Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь. Онкогематология 2020;15(3):12–26. [Shervashidze M.A., Valiev T.T. Pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment protocols improvement: emphasis on minimal residual disease. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(3):12–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-12-26]
3. Chow S., Buckstein R., Spaner D.E. A link between hypercholesterolemia and chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma 2016;57(4):797–802. DOI: 10.3109/10428194.2015.1088651
4. McCaw L., Shi Y., Wang G. et al. Low density lipoproteins amplify cytokine-signaling in chronic lymphocytic leukemia cells. EBioMedicine 2017;15:24–35. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.11.033
5. Militaru A., Avram A., Cimpean A.M. et al. The assessment of left ventricle function and subclinical atherosclerosis in patients with acute myeloid leukemia. In Vivo 2018;32(6):1599–607. DOI: 10.21873/in vivo.11420
6. Elbaek M.V., Sorensen A.L., Hasselbalch H.C. Cardiovascular disease in chronic myelomonocytic leukemia: do monocytosis and chronic inflammation predispose to accelerated atherosclerosis. Ann Hematol 2019;98(1):101–9. DOI: 10.1007/s00277-018-3489-0
7. Wethal T., Nedregaard B., Andersen R. et al. Atherosclerotic lesions in lymphoma survivors treated with radiotherapy. Radiother Oncol 2014;110(3):448–54. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.10.029
8. Cepelova M., Kruseova J., Luks A. Accelerated atherosclerosis, hyperlipoproteinemia and insulin resistance in long-term survivors of Hodgkin lymphoma during childhood and adolescence. Neoplasma 2019;66(6):978–87. DOI: 10.4149/neo_2019_190115N45
9. Mullen P.J., Rosemary Yu., Longo J. et al. The interplay between cell signaling and the mevalonate pathway in cancer. Nat Rev Cancer 2016;16(11):718–31. DOI: 10.1038/nrc.2016.76
10. Endo A., Kuroda M., Tanzawa K. Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. FEBS Lett 1976;72(2):323–6. DOI: 10.1016/0014-5793(76)80996-9
11. Alberts A.W., Chen J., Kuron G. et al. Mevinolin: a highly potent competitive

- inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77(7):3957–61. DOI: 10.1073/pnas.77.7.3957
12. Yamamoto A., Sudo H., Endo A. Therapeutic effects of ML-236B in primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1980;35(3):259–66. DOI: 10.1016/0021-9150(80)90124-0
 13. Bathaie S.Z., Ashrafi M., Azizian M., Tamanoi F. Mevalonate pathway and human cancers. *Curr Mol Pharmacol* 2017;10(2):77–85. DOI: 10.2174/1874467209666160112123205
 14. Nielsen S.F., Nordestgaard B.G., Bojesen S.E. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012;367(19):1792–802. DOI: 10.1056/NEJMoa1201735
 15. Yang J., Li C., Shen Y. et al. Impact of statin use on cancer-specific mortality and recurrence: a meta-analysis of 60 observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(14):e19596. DOI: 10.1097/MD.00000000000019596
 16. Branvall E., Ekberg S., Eloranta S. et al. Statin use and survival in 16098 patients with non-Hodgkin lymphoma or chronic lymphocytic leukaemia treated in the rituximab era. *Br J Haematol* 2021;195(4):552–60. DOI: 10.1111/bjh.17733
 17. Pradelli D., Soranna D., Zamboni A. et al. Statins use and the risk of all and subtype hematological malignancies: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Med* 2015;4(5):770–80. DOI: 10.1002/cam4.411
 18. Ye X., Mneina A., Johnston J.B., Mahmud S.M. Associations between statin use and non-Hodgkin lymphoma (NHL) risk and survival: a meta-analysis. *Hematol Oncol* 2017;35(2):206–14. DOI: 10.1002/hon.2265
 19. Kim J., You N.Y., Lee J.W. et al. Inverse association between statin use and overall cancer incidence in individuals with hypercholesterolemia, based on the Korean health insurance service between 2002 and 2015. *Asia Pac J Public Health* 2019;31(2):136–46. DOI: 10.1177/1010539519830235
 20. Righolt C.H., Zhang G., Ye X. et al. Statin use and chronic lymphocytic leukemia incidence: a nested case-control study in Manitoba, Canada. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019;28(9):1495–501. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0107
 21. Chapman-Shimshoni D., Yulek M., Radnay J. et al. Simvastatin induces apoptosis of B-CLL cells by activation of mitochondrial caspase 9. *Exp Hematol* 2003;31(9):779–83. DOI: 10.1016/s0301-472x(03)00192-9
 22. Tomiyama N., Matzno S., Kitada C. et al. The possibility of simvastatin as a chemotherapeutic agent for all-trans retinoic acid-resistant promyelocytic leukemia. *Biol Pharm Bull* 2008;31(3):369–74. DOI: 10.1248/bpb.31.369
 23. Infante E., Heasman S.J., Ridley A.J. Statin inhibit T-acute lymphoblastic leukemia cell adhesion and migration through Rap1b. *J Leukoc Biol* 2011;89(4):577–86. DOI: 10.1189/jlb.0810441
 24. Yang S.S., Li R., Qu X. et al. Atorvastatin decreases Toll-like receptor 4 expression and downstream signaling in human monocytic leukemia cells. *Cell Immunol* 2012;279(1):96–102. DOI: 10.1016/j.cellimm.2012.09.008
 25. Vilimanovich U., Bosnjak M., Bogdanovic A. et al. Statin-mediated inhibition of cholesterol synthesis induces cytoprotective autophagy in human leukemic cells. *Eur J Pharmacol* 2015;765:415–28. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.09.004
 26. Jang J., Lee J., Jang J.H. et al. Anti-leukemic effects of simvastatin on NRAS^{G12D} mutant acute myeloid leukemia cells. *Mol Biol Rep* 2019;46(6):5859–66. DOI: 10.1007/s11033-019-05019-8
 27. Crosbie J., Magnussen M., Dornbier R. et al. Statins inhibit proliferation and cytotoxicity of a human leukemic natural killer cell line. *Biomark Res* 2013;1(1):33. DOI: 10.1186/2050-7771-1-3
 28. Kros J., Bordeleau M.E., Moison C. et al. Vesicular trafficking is a key determinant of the statin response in acute myeloid leukemia. *Blood* 2022;6(2):509–14. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006047
 29. Ahmed T.A., Hayslip J., Leggas M. Simvastatin interacts synergistically with tipifarnib to induce apoptosis in leukemia cells through the disruption of RAS membrane localization and ERK pathway inhibition. *Leuk Res* 2014;38(11):1350–7. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.09.002
 30. Sassano A., Katsoulidis E., Antico G. et al. Suppressive effects of statins on acute promyelocytic leukemia cells. *Cancer Res* 2007;67(9):4524–32. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3686
 31. Tian H., Qiang T., Wang J. et al. Simvastatin regulates the proliferation, apoptosis, migration and invasion of human acute myeloid leukemia cells via miR-19a-3p/HIF-1 α axis. *Bioengineered* 2021;12(2):11898–908. DOI: 10.1080/21655979.2021.1999552
 32. Henslee A.B., Steele T.A. Combination statin and chemotherapy inhibits proliferation and cytotoxicity of an aggressive natural killer cell leukemia. *Biomark Res* 2018;6:26. DOI: 10.1186/s40364-018-0140-0
 33. Серегин Г.З., Лифшиц А.В., Алескерова Г.А., Валиев Т.Т. Возможности эпигенетической терапии острых миелоидных лейкозов у детей. *Современная онкология* 2019;21(4):15–20. [Seregin G.Z., Lifshits A.V., Aleskerova G.A., Valiev T.T. Possibilities of epigenetic therapy for acute myeloid leukemia in children. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2019;21(4):15–20. (In Russ.)].
 34. Chae Y.K., Trinh L., Jain P. et al. Statin and aspirin use is associated with improved outcome of FCR therapy in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2014;123(9):1424–6. DOI: 10.1182/blood-2013-07-517102
 35. Gimenez N., Tripathi N., Giro A. et al. Systems biology drug screening identifies statins as enhancers of current therapies in chronic lymphocytic leukemia. *Sci Rep* 2020;10(1):22153. DOI: 10.1038/s41598-020-78315-0
 36. Jang H.J., Woo Y.M., Naka K. et al. Statins enhance the molecular response in chronic myeloid leukemia when combined with tyrosine kinase inhibitors. *Cancers (Basel)* 2021;13(21):5543. DOI: 10.3390/cancers13215543
 37. Ageberg M., Rydstrom K., Linden O. et al. Inhibition of geranylgeranylation mediates sensitivity to CHOP-induced cell death of DLBCL cell lines. *Exp Cell Res* 2011;317(8):1179–91. DOI: 10.1016/j.yexcr.2011.02.006
 38. Smyth L., Blunt D.N., Gatov E. et al. Statin and cyclooxygenase-2 inhibitors improve survival in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: a large population-based study of 4913 subjects. *Br J Haematol* 2020;191(3):396–404. DOI: 10.1111/bjh.16635
 39. Барях Е.А., Тюрина Н.Г., Воробьев В.И. и др. Двенадцатилетний опыт терапии лимфомы Беркитта по протоколу ЛБ-М-04. *Терапевтический архив* 2015;87(7):4–14. [Baryakh E.A., Tyurina N.G., Vorob'ev V.I. et al. Twelve-year experience in the treatment of Burkitt's lymphoma according to the LB-M-04 protocol. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2015;87(7):4–14. (In Russ.)].
 40. Валиев Т.Т. Лимфома Беркитта у детей: 30 лет терапии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2020;99(4):35–41. [Valiev T.T. Burkitt's lymphoma in children: 30 years of therapy. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speranskiy* 2020;99(4):35–41. (In Russ.)].

ORCID автора / ORCID of author

Р.Н. Мустафин / R.N. Mustafin: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-114-118



Иммунохимиотерапия рефрактерной формы классической лимфомы Ходжкина с высокодозной консолидацией и аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, осложнившейся новой коронавирусной инфекцией

Л.С. Хайруллина, М.А. Вернюк, А.М. Червонцева, И.В. Черкашина, Е.Е. Гушина, А.А. Феденко

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

Контакты: Лилия Сабуровна Хайруллина lskhayrullina@mail.ru

Классическая лимфома Ходжкина – одно из наиболее курабельных современными режимами химиотерапии лимфопролиферативное заболевание. После проведенной инициальной полихимиотерапии 5-летняя общая выживаемость пациентов достигает 95 %. Однако, несмотря на достигнутые успехи, проблема рефрактерности/рецидива остается достаточно актуальной. Стандартным подходом к лечению рефрактерной/рецидивирующей лимфомы Ходжкина у молодых соматически сохраненных пациентов при условии химиочувствительности опухоли к терапии спасения считается высокодозная консолидация с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. В условиях пандемии COVID-19 интенсификация режимов химиотерапии для врача является вопросом чрезвычайно сложным и требует тщательной оценки соотношения риска и пользы.

В целях преодоления резистентности классической лимфомы Ходжкина и снижения токсичности в настоящее время применяются новые таргетные и иммунные препараты (моноклональное антитело к CD30, ингибиторы контрольных точек), которые позволяют не только улучшить результаты лечения, но и сохранить высокое качество жизни пациентов этой группы крайне неблагоприятного прогноза.

Представляем наш опыт использования ингибитора контрольных точек в сочетании с дозоинтенсивным курсом ДНАР (дексаметазон, цитарабин, цисплатин) в лечении рефрактерной формы классической лимфомы Ходжкина с последующей высокодозной консолидацией и аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, осложнившейся новой коронавирусной инфекцией в посттрансплантационном периоде.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, первичная рефрактерность, ингибитор иммунных контрольных точек, COVID-19, терапия спасения

Для цитирования: Хайруллина Л.С., Вернюк М.А., Червонцева А.М. и др. Иммунохимиотерапия рефрактерной формы классической лимфомы Ходжкина с высокодозной консолидацией и аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, осложнившейся новой коронавирусной инфекцией. Онкогематология 2022;17(3): 114–8. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-114-118

Immunochemotherapy of refractory classical Hodgkin's lymphoma with high-dose consolidation and autologous hematopoietic stem cell transplantation complicated by a new coronavirus infection

L.S. Khayrullina, M.A. Vernyuk, A.M. Chervontseva, I.V. Cherkashina, E.E. Gushchina, A.A. Fedenko

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: Liliya Saburovna Khayrullina lskhayrullina@mail.ru

Classical Hodgkin's lymphoma is one of the most treatable lymphoproliferative diseases with current chemotherapy regimens. The 5-year overall survival rate among patients after initial chemotherapy reaches 95 %, however, despite the significant success achieved, the problem of refractoriness/relapse remains very relevant. A standard approach to the treatment of refractory/recurrent Hodgkin's lymphoma among young patients with preserved general status

and chemoresponsive to salvage therapy tumor is high-dose consolidation chemotherapy followed by transplantation of autologous hematopoietic stem cells. The intensification of chemotherapy regimens is highly difficult task for a doctor during the COVID-19 pandemic, which requires careful assessment of a risk-benefit ratio.

In current conditions, new targeted and immune drugs are used to overcome resistance and reduce toxicity among pretreated patients, which allows not only to improve the results of a treatment, but also to preserve the high quality of life among patients with extremely unfavorable prognosis.

We show our experience of using a checkpoint inhibitor in combination with a dose-intensive regimen of DHAP (dexamethasone, cytarabine, cisplatin) in the treatment of a refractory classical Hodgkin's lymphoma followed by high-dose consolidation chemotherapy and allogeneic hematopoietic stem cells transplantation, among patients complicated with a new coronavirus infection in the post-transplant period.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, primary refractoriness, immune checkpoint inhibitor, COVID-19, salvage therapy

For citation: Khayrullina L.S., Vernyuk M.A., Chervontseva A.M. et al. Immunochemotherapy of refractory classical Hodgkin's lymphoma with high-dose consolidation and autologous hematopoietic stem cell transplantation complicated by a new coronavirus infection. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(3):114–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-114-118

Введение

Несмотря на достигнутые успехи в лечении первичной классической лимфомы Ходжкина (кЛХ), в 5–10 % случаев отмечается рефрактерность к проводимому инициальному лечению [1], а в 10–30 % случаев развиваются рецидивы после завершения терапии 1-й линии [1, 2]. Существующие стандартные химиотерапевтические режимы терапии спасения (IGEV, ESHAP, Mini-BEAM, BeGEV, DHAP и др.) с последующей высокодозной консолидацией и аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) при условии достижения ремиссии позволяют добиться 5-летней выживаемости без прогрессирования только у 50–60 % больных с рецидивами, а в группе пациентов с рефрактерным течением кЛХ еще реже — в 40–45 % случаев [3–8].

В случае отсутствия противоопухолевого эффекта терапии спасения проводят альтернативные режимы химиотерапии (ХТ) либо используют таргетные и/или иммунные препараты как в монорежиме, так и в комбинации с цитостатической терапией [8–10].

В большом количестве работ показана эффективность использования ингибиторов рецепторов PD-1 (ниволумаба, пембролизумаба) у пациентов с неудачами лечения после 3 и более линий системной ХТ [9, 10]. Так, по данным 2 крупных международных многоцентровых исследований II фазы CheckMate 205 (ниволумаб) и KEYNOTE-087 (пембролизумаб), при рефрактерной/рецидивирующей кЛХ общий ответ был констатирован у 63,7 и 69 %, полные ремиссии — у 16 и 22 % пациентов соответственно [11, 12].

Пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, поставила перед клиницистами серьезные задачи: с одной стороны — необходимость своевременного начала и проведения адекватного лечения с получением максимально возможного противоопухолевого ответа, с другой — минимизация количества возможных осложнений при существующей высокой вероятности инфицирования вирусом на фоне глубокой иммуносупрессии, сопряженной в половине случаев с тяжелым течением COVID-19 и высокой

летальностью. Уровень смертности пациентов с онкогематологическими заболеваниями при инфицировании SARS-CoV-2 существенно выше, чем у пациентов с солидными опухолями, и, по данным Медицинского колледжа Альберта Эйнштейна (США), составляет 37 и 25 % соответственно [13–15].

Одним из механизмов снижения иммунного ответа на внедрение вируса при злокачественных новообразованиях является нарушение индукции опухолевыми клетками процессов дифференцировки макрофагов и Т-хелперов в клетки, синтезирующие ключевой противовоспалительный цитокин интерлейкин (IL) 10, который в норме ингибирует продукцию иммунокомпетентными клетками основных провоспалительных цитокинов, участвующих в развитии цитокинового шторма при COVID-19 (IL-6, IL-12, IL-18, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, фактора некроза опухоли α и др.). Снижение продукции IL-10 с одновременным повышением содержания IL-6 в сыворотке крови коррелирует с повышенным риском летального исхода. Вторым механизмом является снижение уровня лейкоцитов и лимфоцитов, а также их дисфункция [16].

Предикторы тяжелого течения коронавирусной инфекции у пациентов с гемобластомами — активный статус заболевания, миелотоксический или опухолевый агранулоцитоз, более 1 линии проведенной иммунохимиотерапии, применение анти-CD20-моноклональных антител, высокий уровень С-реактивного белка, объем поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии более 50 %, перевод пациента из другого стационара, искусственная вентиляция легких, выраженная коморбидность и возраст старше 60 лет. Особенности течения COVID-19 у онкогематологических больных считаются длительная персистенция вируса и высокая вероятность присоединения вторичной бактериальной и/или оппортунистической инфекции, являющиеся основными причинами летальности [17–19].

С учетом наличия факторов риска и особенностей течения коронавирусной инфекции, а также

необходимости проведения в этих условиях противоопухолевой терапии международным онкологическим сообществом были разработаны клинические рекомендации по тактике ведения пациентов с онкогематологическими заболеваниями, включающие обязательную вакцинацию, раннюю терапию вируснейтрализующими моноклональными антителами и проведение ХТ при наличии витальных показаний даже в условиях «ковидного стационара». Также рассмотрены терапевтические подходы к ведению пациентов с рефрактерной/рецидивирующей КЛХ в условиях пандемии COVID-19 с предпочтением амбулаторных режимов терапии спасения на основе гемцитабина, использованием брентуксимаба ведотина или ингибиторов иммунных контрольных точек вместо цитостатической ХТ и применением дистанционной лучевой терапии как альтернативы высокодозной ХТ с ауто-ТГСК в качестве консолидации ответа [20, 21]. Использование терапии ингибиторами иммунных контрольных точек в пандемию вызывает ряд опасений: вероятность усугубления цитокинового шторма в случае присоединения инфекции COVID-19 или развития пневмонита как иммуноопосредованного осложнения терапии ниволумабом/пембролизумабом [16, 22].

Клинический случай

Пациентка с прогрессией КЛХ после проведенного по месту жительства комбинированного лечения в объеме 8 курсов ХТ по программе ВЕАСОРР-14 (доксорубин, циклофосфамид, этопозид, прокарбазин, преднизолон, винкристин, блеомицин) и лучевой терапии на область средостения в суммарной очаговой дозе 30 Гр обратилась в сентябре 2019 г. в МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал НМИЦ радиологии.

Прогрессирование заболевания было выявлено при плановой контрольной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой через 3 мес после завершения химиолучевого лечения. Обнаружены появление новых гиперметаболических очагов в средостении размерами до 26×14 мм со стандартизированным уровнем захвата 9,25, а также увеличение размера и метаболической активности в небольшом остаточном медиастинальном лимфатическом узле (оценка по шкале Deauville 5 баллов). Клинически отмечалось появление кожного зуда, кашля и слабости. Выполнение биопсии вновь выявленного очага в средостении из-за малого размера технически не представлялось возможным.

Пациентке была запланирована терапия спасения по программе IGEV в количестве 6 курсов с последующей консолидацией высокодозной ХТ и ауто-ТГСК. С октября по ноябрь 2019 г. было проведено 2 курса ХТ с клиническим улучшением в виде уменьшения кожного зуда и исчезновения кашля. Посткурсовые периоды осложнялись выраженной гепато- и миелотоксичностью. После 2-го курса IGEV (ифосфамид, гемцитабин, винорелбин) на нестабильном кроветворении были выполнены мобилизация

и сбор аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. При оценке эффекта перед планируемым 3-м курсом отмечено дальнейшее прогрессирование заболевания в виде появления новых метаболически активных внутригрудных лимфатических узлов.

В связи с неэффективностью ХТ 2-й линии пациентке было рекомендовано проведение монотерапии брентуксимабом ведотином. Лечение продолжено по месту жительства. С декабря 2019 г. по февраль 2020 г. выполнено 4 введения препарата. Переносимость терапии была относительно удовлетворительной. По данным контрольной ПЭТ/КТ отмечена стабилизация заболевания. В связи с недостаточным эффектом к брентуксимабу ведотину был добавлен бендамустин.

После 1-го введения бендамустина отмечено клиническое ухудшение в виде усиления кожного зуда и появления субфебрилитета. Данные симптомы были расценены как возможная реакция на препарат, и терапия была продолжена. После 2-го курса брентуксимаб ведотин + бендамустин появились сухой кашель, одышка, боли в грудной клетке, усиливающиеся в положении лежа, стал определяться мягкотканый компонент слева от грудины. При ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой обнаружены массивный конгломерат лимфатических узлов в средостении размером до 100 мм, увеличение размеров и уровня метаболической активности в ранее определяемых внутригрудных лимфатических узлах.

В целях преодоления резистентности заболевания была начата терапия ниволумабом в монорежиме, а затем продолжена в комбинации с дозоинтенсивной ХТ, включающей среднедозный цитарабин и платину (в рамках клинического протокола).

Уже после 1-й инфузии ниволумаба значительно уменьшился кожный зуд, после 2-й — снизилась интенсивность болей за грудиной и кашля. По данным контрольной КТ после 2 введений препарата в монорежиме редукция медиастинальной опухолевой массы составила 50 %. По завершении запланированного клиническим протоколом объема терапии по данным ПЭТ/КТ констатирована ремиссия заболевания (2 балла по шкале Deauville).

С учетом характера течения заболевания, крайне неблагоприятного клинического прогноза и лимитированности по времени без терапии, несмотря на существующую эпидемиологическую обстановку по COVID-19, было принято решение о проведении высокодозной консолидации с последующей ауто-ТГСК. В ноябре 2020 г. выполнено предтрансплантационное кондиционирование по программе СЕАС (ломустин, этопозид, цитарабин, циклофосфан) с последующей трансфузией гемопоэтических $\text{CD}34^+$ -клеток в количестве $15,04 \times 10^6/\text{кг}$. Посттрансплантационный период осложнился длительным и глубоким миелотоксическим агранулоцитозом, тромбоцитопенией IV степени без геморрагического синдрома, анемией умеренной степени.

На +6-й день после ауто-ТГСК у пациентки было отмечено повышение температуры тела до фебрильных

значений без катаральных явлений и кашля. Аускультативно и по данным КТ обнаружены изменения в легочной ткани. Была начата эмпирическая антибиотическая терапия цефалоспорином 3-го поколения в сочетании с аминогликозидами. Лабораторный поиск возбудителя инфекции (посевы биологического материала (крови, мочи, полости рта и из прямой кишки; многократный прокальцитонин-тест)) результата не дал.

При исследовании материала из зева и носа на выявление РНК коронавируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) дважды был получен положительный результат. Ввиду отсутствия возможности изоляции пациентки в одноместном боксе при переводе в «ковидный стационар» лечение было продолжено в условиях нашего отделения.

В целях пассивной иммунизации были начаты трансфузии антиковидной патогенредуцированной плазмы. На фоне проводимой терапии, включающей инфузии кристаллоидов, профилактику тромботических и грибковых осложнений, состояние пациентки улучшилось. С +10-го дня

наблюдалась стойкая нормотермия и получены отрицательные результаты ПЦР-теста, с +18-го дня отмечено восстановление уровня нейтрофилов до относительно удовлетворительного значения.

На +20-й день после получения двукратного отрицательного ПЦР-теста в удовлетворительном состоянии пациентка была выписана домой.

По данным ПЭТ/КТ от ноября 2021 г. у пациентки сохранялась полная ремиссия заболевания.

Заключение

Таким образом, основным условием восстановления иммунной системы и снижения риска тяжелого течения COVID-19 в случае инфицирования вирусом является полный контроль над опухолью. При рефрактерной/рецидивирующей кЛХ это становится возможным при добавлении к терапии спасения ингибиторов иммунных контрольных точек и последующей консолидации ремиссии высокодозной ХТ с ауто-ТГСК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Барях Е.А. Лечение рецидивов и резистентных форм лимфомы Ходжкина. Онкогематология 2017;12(2):8–13. [Baryakh E.A. Treatment of relapse and refractory Hodgkin lymphoma. Onkogematologiya = Oncohematology 2017;12(2):8–13. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-8-13
2. Josting A., Franklin J., May M. et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. J Clin Oncol 2002;20(1):221–30. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.1.221
3. Ramchandren R. Advances in the treatment of relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Oncologist 2012;17(3):367–76. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0258
4. Popat U., Hosing C., Saliba R.M. et al. Prognostic factors for disease progression after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 2004;33(10):1015–23. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704483
5. Stiff P.J., Unger J.M., Forman S.J. et al. The value of augmented preparative regimens combined with an autologous bone marrow transplant for the management of relapsed or refractory Hodgkin disease: a Southwest Oncology Group phase II trial. Biol Blood Marrow Transplant 2003;9(8):529–39. DOI: 10.1016/s1083-8791(03)00205-2
6. Morabito F., Stelitano C., Luminari S. et al. The role of high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with primary refractory Hodgkin's lymphoma: a report from the Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi (GISTL). Bone Marrow Transplant 2006;37(3):283–8. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705235
7. Garfin P.M., Link M.P., Donaldson S.S. et al. Improved outcomes after autologous bone marrow transplantation for children with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: twenty years experience at a single institution. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21(2):326–34. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.10.020
8. Демина Е.А., Тумян Г.С., Моисеева Т.Н. и др. Клинические рекомендации — лимфома Ходжкина. Современная онкология 2020;22(2):6–33. [Demina E.A., Tumyan G.S., Moiseeva T.N. et al. Hodgkin Lymphoma. Clinical recommendations. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2020;22(2):6–33. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200132
9. Демина Е.А. Блокада PD-1-пути ниволумабом — новая возможность иммунотерапии классической лимфомы Ходжкина. Клиническая онкогематология 2018;11(3):213–9. [Demina E.A. PD-1 blockade with nivolumab as a new immunotherapy for classical Hodgkin's lymphoma. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2018;11(3):213–9. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-213-219
10. Саржевский В.О., Демина Е.А., Мочкин Н.Е. и др. Ингибиторы контрольных точек и классическая лимфома Ходжкина: эффективность и безопасность пембролизумаба при рецидивах и рефрактерном течении опухоли (опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России). Клиническая онкогематология 2021;14(1):53–62. [Sarzhvskii V.O., Demina E.A., Mochkin N.E. et al. Checkpoint inhibitors and classical Hodgkin's lymphoma: efficacy and safety of pembrolizumab in relapsed/refractory tumor (experience at the N.I. Pirogov Russian National Medical Center of Surgery). Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2021;14(1):53–62. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-53-62
11. Armand P., Engert A., Younes A. et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort singlearm phase II CheckMate 205 trial. J Clin Oncol 2018;36(14):1428–39. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.0793
12. Chen R., Zinzani P.L., Lee H.J. et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. Blood 2019;134(14):1144–53. DOI: 10.1182/blood.2019000324
13. Каприн А.Д., Гамеева Е.В., Поляков А.А. и др. Влияние пандемии COVID-19 на онкологическую практику. Сибирский онкологический журнал 2020;19(3):5–22. [Kaprin A.D., Gameeva E.V., Polyakov A.A. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the oncological practice. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2020;19(3):5–22. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-5-22
14. Mehta V., Goel S., Kabarriti R. et al. Case fatality rate of cancer patients with

- COVID-19 in a New York hospital system. *Cancer Discov* 2020;10(7):935–41. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0516
15. Барях Е.А., Кочнева О.Л., Мисюрин Е.Н. и др. Ведение онкогематологических больных с новой коронавирусной инфекцией: опыт Городской клинической больницы № 52. *Современная онкология* 2020;22(2):74–7. [Baryakh E.A., Kochneva O.L., Misyurina E.N. et al. Maintenance oncohematological patients and new coronavirus infection: experience of the City Clinical Hospital № 52. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2020;22(2):74–7. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200207
 16. Орлова Р.В., Каледина Е.А., Малкова А.М. и др. Ограничения и возможности лекарственного лечения в условиях пандемии COVID-19. *Медицинский совет* 2021;(9):108–13. [Orlova R.V., Kaledina E.A., Malkova A.M. et al. Limitations and opportunities of cancer treatment in the COVID-19 pandemic. *Meditinskiy sovet = Medical Council* 2021;(9):108–13. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-9-108-113
 17. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020;46(5):846–8. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x
 18. Dai M., Liu D., Liu M. et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov* 2020;10(6):783–91. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422
 19. Барях Е.А. Материалы гематологической службы ГКБ. М., 2022. [Baryakh E.A. Materials of City Clinical Hospital hematological service. Moscow, 2022. (In Russ.)].
 20. Поддубная И.В., Тумян Г.С., Трофимова О.П. и др. Особенности ведения онкогематологических пациентов в условиях пандемии COVID-19. *Современная онкология* 2020;22(3):45–58. [Poddubnaya I.V., Tumyan G.S., Trofimova O.P. et al. Features of management of oncohematological patients in the context of the COVID-19 pandemic. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2020;22(3):45–58. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200152
 21. Поддубная И.В., Барях Е.А., Воробьев В.И. и др. Терапия лимфомы Ходжкина в России в период пандемии COVID-19. Резолюция. Экспертный совет. *Современная онкология* 2020;22(2):52–5. [Poddubnaya I.V., Baryakh E.A., Vorob'ev V.I. et al. Therapy of Hodgkin lymphoma in Russia during the COVID-19 pandemic. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2020;22(2):52–5. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200206
 22. Саржевский В.О., Демина Е.А., Мочкин Н.Е. и др. Использование ингибиторов контрольных точек при классической лимфоме Ходжкина в период пандемии COVID-19 (опыт Пироговского центра). *Клиническая онкогематология* 2020;13(3):307–15. [Sarzhnevskii V.O., Demina E.A., Mochkin N.E. et al. The use of checkpoint inhibitors in classical Hodgkin's lymphoma during the COVID-19 pandemic (Pirogov Medical Center's Experience). *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2020;13(3):307–15. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-307-315

Вклад авторов

Л.С. Хайруллина: обзор публикаций, разработка концепции и дизайна статьи, написание текста статьи;
М.А. Вернюк: научное редактирование, обзор публикаций;
А.М. Червонцева, И.В. Черкашина, Е.Е. Гушина: разработка концепции и дизайна статьи;
А.А. Феденко: научное редактирование и окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

L.S. Khayrullina: review of publications, concept and design development, article writing;
M.A. Vernyuk: scientific editing, review of publications;
A.M. Chervontseva, I.V. Cherkashina, E.E. Gushchina: concept and design development;
A.A. Fedenko: scientific editing and final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 18.04.2022. **Принята к публикации:** 10.06.2022.

Article submitted: 18.04.2022. **Accepted for publication:** 10.06.2022.

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-119-126



Инфекция COVID-19 у пациентов с хроническим миелолейкозом в Оренбургской области в период пандемии SARS-CoV-2

Г.Б. Кучма¹, У.А. Якубова¹, Л.К. Козлова¹, С.А. Лебеденко², Ф.Р. Сайфутдинов¹

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 460000 Оренбург, ул. Советская, 6;

²ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница»; Россия, 460018 Оренбург, ул. Аксакова, 23

Контакты: Галина Борисовна Кучма kuchma1v@yandex.ru

Введение. Онкогематологические больные более подвержены заражению SARS-CoV-2, чем здоровые лица и пациенты со злокачественными новообразованиями, и имеют худший прогноз вследствие нарушения в иммунной системе, обусловленного как самим заболеванием, так и проводимой иммуносупрессивной терапией. Влияние инфекции SARS-CoV-2 на выживаемость пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) мало изучено.

Цель исследования – оценить особенности течения и исход COVID-19 у больных ХМЛ в Оренбургской области в период пандемии SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Проведен анализ данных 166 пациентов старше 18 лет, состоящих на учете с диагнозом ХМЛ, во время пандемии COVID-19 с февраля 2020 г. по декабрь 2021 г. Информационным источником служили данные из персонифицированного регистра пациентов с ХМЛ и единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения.

Результаты. Доля заражения вирусом SARS-CoV-2 среди больных ХМЛ составила 36 %. На риск заражения не оказывали влияния возраст, пол, особенности работы, место проживания, фаза заболевания, длительность болезни и проводимая терапия. Пациенты, перенесшие COVID-19, в 1,6 раза чаще имели избыточную массу тела и в 2 раза чаще – второе злокачественное новообразование. Выявлено достоверное увеличение числа амбулаторных посещений поликлиник и стационарного лечения в период пандемии в группе больных, инфицированных SARS-CoV-2. Пациенты, перенесшие COVID-19, в 48,3 % случаев были старше 60 лет и в 77,6 % – имели 1 и более коморбидное состояние. При заражении SARS-CoV-2 пациенты имели благоприятный исход: легкое течение инфекции отмечалось в 75,9 % случаев; уровень смертности составил 6,8 % (4 из 58 пациентов). Только у 2 больных с оптимальным ответом ХМЛ и коморбидностью причиной летального исхода был признан COVID-19, у 2 – прогрессия ХМЛ до бластного криза. Не получено достоверных различий по уровню летальности в группах больных, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, и не болевших COVID-19.

Заключение. Пациенты с ХМЛ, проживающие на территории Оренбургской области, имеют низкую восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 и легкое течение заболевания. Уровень смертности пациентов с ХМЛ, инфицированных SARS-CoV-2, составил 6,8 %. Неблагоприятными факторами низкой общей выживаемости больных ХМЛ, инфицированных SARS-CoV-2, являлись высокая коморбидность и бластный криз. Уменьшение количества амбулаторных визитов в период пандемии с переводом на дистанционное консультирование может привести к снижению риска инфицирования SARS-CoV-2.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, ингибитор тирозинкиназы, COVID-19, летальность

Для цитирования: Кучма Г.Б., Якубова У.А., Козлова Л.К. и др. Инфекция COVID-19 у пациентов с хроническим миелолейкозом в Оренбургской области в период пандемии SARS-CoV-2. Онкогематология 2022;17(3):119–26. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-119-126

COVID-19 infection in patients with chronic myeloid leukemia in the Orenburg region during the SARS-CoV-2 pandemic

G.B. Kuchma¹, U.A. Yakubova¹, L.K. Kozlova¹, S.A. Lebedenko², F.R. Sayfutdinov¹

¹Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6 Sovetskaya St., Orenburg 460000, Russia;

²Orenburg Regional Clinical Hospital; 23 Aksakova St., Orenburg 460018, Russia

Contacts: Galina Borisovna Kuchma kuchma1v@yandex.ru

Background. Oncohematological patients are more predispose to SARS-CoV-2 infection than healthy individuals and patients with malignant neoplasms, and also they have a worse prognosis, which is because of immune system disorders, both due to the underlying disease and as a result of immunosuppressive therapy. There is limited data regarding the impact of SARS-CoV-2 infection on the survival of patients with chronic myeloid leukemia (CML).

Aim. To evaluate the course and outcome of COVID-19 in patients with CML in the Orenburg region during the SARS-CoV-2 pandemic.

Materials and methods. All 166 patients with CML over 18 years of age were analyzed during the COVID-19 pandemic between February 2020 and December 2021. The source of information was data from the personalized register of patients with CML and the unified state health information system.

Results. The proportion of SARS-CoV-2 infection among patients with CML was 36 %. The risk of infection was not affected by age, gender, work features, place of residence, phase or duration of the disease, and therapy. Underwent COVID-19 patients were 1.6 times more likely to be overweight and 2 times more likely to have a second cancer. A significant increase in the number of outpatient visits to polyclinics and number of hospital admissions during the pandemic was revealed in the group of patients who had SARS-CoV-2 infection. Underwent COVID-19 patients were over 60 years of age in 48.3 % of cases and had one or more comorbidities in 77.6 % cases. SARS-CoV-2-infected patients with CML had a favorable outcome: a mild course of infection in 75.9 % of cases and a low mortality rate – 6.8 % (4 of 58 patients) were observed. COVID-19 was recognized as the cause of death in only 2 patients with optimal molecular response and comorbidity. In two other patients who underwent COVID-19, the progression of CML to a blast crisis was recognized as the cause of death. There were no significant differences in mortality level in the group of patients who had SARS-CoV-2 infection and those who did not have COVID-19.

Conclusion. Patients with CML living in the Orenburg region have a low susceptibility to SARS-CoV-2 infection and a mild course of the disease. The mortality rate for CML patients infected with SARS-CoV-2 was 6.8 %. Unfavorable factors in the overall survival of patients with CML infected with SARS-CoV-2 were high comorbidity and blast crisis. Reducing the number of outpatient visits during the pandemic and using remote medical consultations is likely to reduce the risk of SARS-CoV-2 infection.

Keywords: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitor, COVID-19, mortality

For citation: Kuchma G.B., Yakubova U.A., Kozlova L.K. et al. COVID-19 infection in patients with chronic myeloid leukemia in the Orenburg region during the SARS-CoV-2 pandemic. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(3):119–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-119-126

Введение

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) — редкое заболевание системы крови, развивающееся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических стволовых клетках с характерной генетической мутацией, известной как филадельфийская хромосома [1]. В настоящее время ожидаемая продолжительность жизни больных ХМЛ приближается к таковой в общей популяции, а число людей, живущих с ХМЛ, постоянно увеличивается [2, 3]. На долгосрочную выживаемость больных ХМЛ помимо фазы заболевания, прогностических рисков, применения ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) оказывают влияние социально-демографические параметры [4] и приверженность к терапии [5].

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции. Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции — SARS-CoV-2, а заболеванию — COVID-19. В настоящее время существует достаточно сведений о том, что избыточная масса тела, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, хронические неспецифические заболевания легких, злокачественные новообразования (ЗНО) и старший возраст увеличивают риск развития тяжелого течения инфекции COVID-19 [6]. В некоторых исследованиях показано, что онкогематологические больные более

подвержены заражению SARS-CoV-2, чем здоровые лица и пациенты со ЗНО, и имеют худший прогноз вследствие нарушения в иммунной системе, обусловленного как самим заболеванием, так и проводимой иммуносупрессивной терапией [7–10]. Обобщенных данных о течении инфекции COVID-19 у пациентов с ХМЛ опубликовано немного [11–13]. W. Li и соавт. сообщили, что заболеваемость COVID-19 у больных ХМЛ в 9 раз выше по сравнению с населением в целом [7]. S. Başcı и соавт. отмечали легкое течение инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с ХМЛ, получающих ИТК, в виде более низкой частоты госпитализации в отделение интенсивной терапии, поддержки искусственной вентиляции легких, длительности пребывания в стационаре, низкой летальности [14].

Таким образом, в настоящее время в литературе имеются разновекторные данные о риске заражения SARS-CoV-2 пациентов с ХМЛ и степени тяжести вирусной инфекции COVID-19.

Цель исследования — оценить особенности течения и исход COVID-19 у больных ХМЛ в Оренбургской области в период пандемии SARS-CoV-2.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ всех 166 пациентов старше 18 лет, состоящих на диспансерном учете с диагнозом ХМЛ во время пандемии COVID-19 с февраля 2020 г. по декабрь 2021 г., проживающих

на территории Оренбургской области. Информационным источником служили данные из персонифицированного регистра пациентов с ХМЛ по Оренбургской области и единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения. Критерием включения пациента в персонифицированный регистр было наличие диагноза ХМЛ, подтвержденного выявлением Ph⁺-хромосомы или транскрипта BCR-ABL, и подписанного информированного согласия. Диагностика фазы заболевания ХМЛ, оценка ответа на терапию ИТК основывались на рекомендациях European LeukemiaNet [15].

Исследуемые пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 58 пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19. Диагноз COVID-19 был верифицирован согласно критериям действующей версии временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [16]. Вирус идентифицирован у 32 (55,2 %) пациентов (подтвержден положительным результатом исследования мазков со слизистых оболочек зева и носа на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот независимо от тяжести клинических признаков или симптомов), вирус не идентифицирован у 26 (44,8 %) пациентов (заболевание диагностировалось клинически, подтверждалось выявлением антител к SARS-CoV-2 в результате перенесенной инфекции, но лабораторные исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 неубедительны или были недоступны). Во 2-ю группу вошли 108 пациентов, не болевших COVID-19.

В обеих группах оценивали демографические показатели, дату и критерии постановки диагноза ХМЛ, фазу заболевания, проводимую терапию, длительность заболевания, текущий ответ, сопутствующую патологию, перенесенную новую коронавирусную инфекцию COVID-19 (критерии постановки диагноза, объем поражения легких, частоту госпитализаций, исход). Причины смерти делили на 3 категории: от ХМЛ, COVID-19 и других причин. Отсутствующие или нечеткие элементы данных в персонифицированном регистре и единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения были собраны путем прямого общения между врачом и пациентом по телефону.

Статистический анализ. Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ Statistica 10. Для описания количественных переменных применяли методы описательной статистики с вычислением медианы (Me) и межквартильного диапазона [25; 75%]. Значимость различий количественных и качественных параметров определяли с помощью U-критерия Манна–Уитни, χ^2 -критерия Пирсона, величины относительного риска (ОР) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика больных 1-й группы. К декабрю 2021 г. среди 166 пациентов с ХМЛ 58 (36 %) перенесли инфекцию SARS-CoV-2, причем у 67,2 % больных инфекция диагностирована в 2020 г. Мужчин в данной группе было 27 (46,5 %), женщин – 31 (53,5 %). На момент исследования медиана возраста пациентов составляла 59,5 [47; 68] лет с диапазоном 21–82 лет. Большинство пациентов (36,2 %) были в возрасте 61–75 лет, 12,1 % больных – старше 75 лет, доля молодых больных в возрасте до 40 лет составляла 17,2 %. Городских жителей было в 1,5 раза больше, чем сельских (35 и 23 человека соответственно). Соотношение работающих и неработающих или работающих удаленно составило 1,0:1,1. Медиана времени от постановки диагноза ХМЛ до заражения SARS-CoV-2 – 5 [2; 11] лет, диапазон варьировал от 1 мес до 23 лет. У 1 пациента была одновременная верификация ХМЛ и COVID-19. Хроническая фаза констатирована у 56 (96,6 %), бластный криз (БК) – у 2 (3,5 %) больных.

В качестве терапии 1-й линии использовали иматиниб у 43 (74,1 %) пациентов. ИТК 2-й линии (нилотиниб и дазатиниб) получали 10 (17,2 %) больных, 3-й линии (дазатиниб и бозутиниб) – 3 (5,2 %). Гидроксимочевина назначена 2 пациентам: 1 – по причине рефрактерности к терапии ИТК, 1 – на раннем диагностическом этапе.

На момент исследования молекулярный статус был неизвестен у 12 (20,7 %) пациентов, однако 10 из них имели хроническую фазу заболевания и полный гематологический ответ, а у 2 констатирован БК. Среди 46 больных в хронической фазе заболевания оптимальный ответ наблюдался у 35 (63,8 %) пациентов: полный молекулярный ответ – у 22 (37,9 %), глубокий молекулярный ответ – у 5 (8,6 %), большой молекулярный ответ – у 8 (13,8 %). Предупреждение или неудача терапии зарегистрированы у 11 (18,9 %) больных.

Не имели коморбидного заболевания 13 (22,4 %) пациентов, 1 сопутствующая патология была у 12 (20,7 %), 2 – у 10 (17,2 %), 3 и более – у 23 (39,7 %) больных. Среди сопутствующей патологии чаще выявлялись сердечно-сосудистые заболевания (у 36 (62 %) пациентов), избыточная масса тела (у 19 (32,9 %)), сахарный диабет (у 15 (25,9 %)), реже диагностировались хронические неспецифические заболевания легких (у 12 (20,7 %)), 5 (8,6 %) больных имели второе ЗНО.

На момент инфицирования SARS-CoV-2 рентгенологическое исследование легких и/или компьютерная томография были выполнены 51 (87,9 %) больному, из них пневмония диагностирована у 39 (76,5 %). Минимальный объем поражения легких (менее 25 % – КТ₁) выявлен у 25 (64 %) пациентов, средний объем (25–50 % – КТ₂) – у 10 (25,6 %), значительный объем (50–75 % – КТ₃) – у 2 (5,1 %) и субтотальный (более 75 % – КТ₄) – у 2 (5,1 %). Из 58 пациентов легкое течение COVID-19 отмечалось у 44 (75,9 %),

среднетяжелое — у 10 (17,3 %), тяжелое и крайне тяжелое течение встречалось с одинаковой частотой — по 2 (3,4 %) пациента. На амбулаторном лечении находились 30 (51,7 %) больных. Госпитализация без респираторной поддержки потребовалась 14 (24,1 %) пациентам, 10 (17,2 %) больных были госпитализированы для оказания респираторной помощи и 4 (6,9 %) — в отделение интенсивной терапии с применением инвазивной искусственной вентиляции легких.

Из 58 пациентов с ХМЛ и COVID-19 умерли 4 (6,9 %). Среди них COVID-19 был признан причиной смерти у 2 (3,4 %). Один из них (пациент 51 года с длительностью ХМЛ 6 лет) получал в качестве 2-й линии терапии нилотиниб, к моменту инфицирования SARS-CoV-2 имел глубокий молекулярный ответ. Крайне тяжелое течение инфекции COVID-19 у данного пациента обусловлено предшествующей коморбидностью — фиброзирующим альвеолитом. Второй пациент (72 года, длительность ХМЛ 5 лет) получал терапию иматинибом, к моменту инфицирования SARS-CoV-2 имел большой молекулярный ответ. Крайне тяжелое течение COVID-19 у него обусловлено множественной сопутствующей патологией: сердечно-сосудистыми заболеваниями, избыточной массой тела, вторым ЗНО (хронический лимфолейкоз, стадия А по Binet).

У 2 других пациентов причиной летального исхода был БК. У одной пациентки (72 года, длительность ХМЛ 23 года) была мутация F317L с резистентностью к ИТК и сопутствующая патология: сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, избыточная масса тела. Другая пациентка (61 год, длительность ХМЛ 12 мес) поступила в отделение паллиативной терапии в крайне тяжелом состоянии, обусловленном БК в связи с некомплаентностью к терапии ИТК. На этом фоне произошло инфицирование SARS-CoV-2.

Клинико-демографическая характеристика больных 2-й группы. К декабрю 2021 г. из 166 пациентов с ХМЛ 108 (64 %) не переносили инфекцию SARS-CoV-2. Сравнительный анализ 2 групп пациентов представлен в таблице.

Группы оказались сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, месту проживания пациентов (город, село) и рабочей занятости. Статистически значимых различий в зависимости от фазы заболевания, получаемой терапии, молекулярного ответа, коморбидности и летальности не получено. Однако следует отметить, что пациенты, не болевшие COVID-19, в 1,6 раза реже имели избыточную массу тела (ОР 1,638; 95 % ДИ 1,094–2,453; $p = 0,021$) и в 2 раза реже — конкурирующее второе ЗНО (ОР 2,143; 95 % ДИ 1,277–3,595; $p = 0,039$). Анализ оценки числа посещений пациентами поликлиник и госпитализаций в круглосуточный стационар по основному заболеванию в период пандемии показал, что пациенты, не перенесшие COVID-19, достоверно реже посещали поликлинику и не находились на стационарном лечении (см. таблицу). Число вакцинированных было в 5 раз больше

во 2-й группе и составило 24 (22,2 %) против 2 (3,5 %) пациентов 1-й группы (ОР 5,2; 95 % ДИ 1,352–19,997; $p < 0,001$). Оценить эффективность вакцинации не представляется возможным из-за малого периода наблюдения. В 1-й группе 2 пациента были вакцинированы в инкубационном периоде инфицирования SARS-CoV-2. У 19 (79 %) из 24 вакцинированных пациентов 2-й группы вакцинация была проведена в 4-м квартале 2021 г.

Среди 108 пациентов 2-й группы умерли 3 (2,8 %), причем во всех случаях ХМЛ рассматривался как сопутствующее заболевание, не повлиявшее на исход. Один пациент (66 лет, длительность ХМЛ 6 лет) получал терапию иматинибом, был в хронической фазе заболевания с неизвестным молекулярно-генетическим статусом. Причиной летального исхода явилось второе ЗНО — опухоль толстого кишечника IV стадии. Второй пациент (60 лет, длительность ХМЛ 2 года) получал терапию иматинибом, был в хронической фазе заболевания с большим молекулярным ответом, имел множественную сопутствующую патологию: сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, хронические неспецифические заболевания легких. Причиной летального исхода стал инфаркт миокарда. Третья пациентка (79 лет, длительность ХМЛ 2 года) получала терапию иматинибом, была в хронической фазе заболевания с неизвестным молекулярно-генетическим статусом, страдала сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом. Причиной летального исхода явилась внезапная коронарная смерть.

Обсуждение

Персонифицированный регистр больных ХМЛ позволил собрать ретроспективные данные о всех пациентах ($n = 166$), наблюдаемых с этим заболеванием на территории Оренбургской области во время пандемии с февраля 2020 г. по декабрь 2021 г. Результаты проведенного исследования показали, что доля заражения вирусом SARS-CoV-2 среди больных ХМЛ составила 36 % (58 из 166 больных) и оказалась меньше по сравнению с долей инфицированных с лимфопролиферативными заболеваниями — 53 % (159 из 302 больных) [17]. На риск заражения не оказывали влияния возраст, пол, особенности работы, место проживания, фаза заболевания, длительность болезни и проводимая терапия. Следует отметить, что пациенты, перенесшие COVID-19, в 1,6 раза чаще имели избыточную массу тела и в 2 раза чаще — второе ЗНО. Выявлена закономерность в виде достоверного увеличения числа амбулаторных посещений поликлиник и стационарного лечения в период пандемии по основному заболеванию в группе больных, перенесших инфекцию SARS-CoV-2. Вероятно, необходимы пересмотр частоты молекулярного мониторинга в период пандемии у пациентов с оптимальным ответом и перевод на выписку электронного рецепта,

Характеристика пациентов 1-й и 2-й групп на момент исследования (n = 166)

Characteristics of patients in groups 1 and 2 at the time of the study (n = 166)

Характеристика Characteristic	1-я группа (n = 58) Group 1 (n = 58)	2-я группа (n = 108) Group 2 (n = 108)	p
Пол, n: Gender, n: мужской male женский female	27 31	46 62	0,625
Возраст, лет: Age, years: Me [25; 75%] диапазон range	59,5 [47; 68] 21–82	59 [45; 67] 27–84	0,955
Место проживания, n (%): Place of residence, n (%): город urban село countryside	35 (60,34) 23 (39,66)	52 (48,15) 56 (51,85)	0,134
Трудовая занятость, n (%): Employment, n (%): работают full-time employment не работают или работают удаленно non-working or remote work	27 (46,55) 31 (53,45)	42 (38,89) 66 (61,11)	0,340
Длительность заболевания, лет: Disease duration, years: Me [25; 75%] диапазон range	5 [2; 11] 0,1–23	7 [3; 11] 0,5–20	0,172
Фаза хронического миелолейкоза, n (%): Chronic myeloid leukemia phase, n (%): хроническая chronic фаза акселерации accelerated phase бластный криз blast crisis	56 (96,55) 0 2 (3,45)	106 (98,15) 2 (1,85) 0	0,070
Терапия, n (%): Treatment, n (%): иматиниб, 1-я линия imatinib, 1 st line therapy нилотиниб, 2-я линия nilotinib, 2 nd line therapy дазатиниб, 2-я линия dasatinib, 2 nd line therapy дазатиниб, 3-я линия dasatinib, 3 rd line therapy бозутиниб, 3-я линия bozutinib, 3 rd line therapy гидроксимочевина hydroxyurea состояние после аллогенной трансплан- тации гемопоэтических стволовых клеток after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	43 (74,1) 8 (13,8) 2 (3,5) 2 (3,5) 1 (1,7) 2 (3,5) 0	89 (82,4) 7 (6,5) 5 (4,6) 2 (1,9) 2 (1,9) 2 (1,9) 1 (0,93)	0,209 0,118 0,719 0,523 0,954 0,523 0,463

Молекулярный ответ, n (%): Molecular response, n (%): полный complete глубокий deep большой major предупреждение или неудача терапии therapy warning or failure неизвестный unknown	22 (37,9) 5 (8,6) 8 (13,8) 11 (18,9) 12 (20,7)	36 (33,3) 19 (17,6) 16 (14,8) 18 (16,7) 19 (17,6)	0,554 0,118 0,859 0,710 0,626
Коморбидность, n (%): Comorbidity, n (%): отсутствие no comorbidity 1 сопутствующее заболевание at least one comorbidity 2 сопутствующих заболевания at least two comorbidities 3 и более сопутству- ющих заболеваний three or more comorbidities	13 (22,41) 12 (20,69) 10 (17,24) 23 (39,66)	26 (24,07) 34 (31,48) 18 (16,67) 30 (27,78)	0,810 0,098 0,972 0,113
Летальность, n (%) Mortality, n (%)	4 (6,89)	3 (2,78)	0,209
Число вакцинированных, n (%) Number of vaccinated, n (%)	2 (3,5)	24 (22,2)	<0,001*
Частота посещений поликлиник, n (%): Frequency of visits to polyclinics, n (%): 1 раз в месяц 1 time per month 1 раз в 2 мес 1 time in 2 months 1 раз в 3 мес 1 time in 3 months	20 (34,5) 10 (17,2) 28 (48,3)	20 (18,5) 8 (7,4) 80 (74,1)	0,022* 0,053 <0,001*
Число госпитализаций в стационар, n (%) Number of hospital admissions, n (%)	6 (10,3)	0 (0)	<0,001*

*Достоверный уровень статистических различий качественных данных по χ^2 -критерию Пирсона.

Примечание. Me — медиана.

*Significant level of statistical differences in qualitative data according to Pearson's χ^2 test.

Note. Me — median.

дающего возможность получения лекарственного препарата без визита к врачу.

Анализ данных 58 больных ХМЛ, перенесших COVID-19, показал, что несмотря на то, что в 48,5 % случаев пациенты были в возрасте старше 60 лет и в 77,6 % имели 1 и более коморбидное состояние, при заражении SARS-CoV-2 отмечался благоприятный исход. Так, легкое течение инфекции наблюдалось у 75,9 % пациентов, что согласуется с данными ряда исследований [7, 12]. В. Katia и соавт., изучая течение COVID-19

у 92 пациентов с ХМЛ, констатировали тяжелое течение только в 26 %, а летальность — в 11,9 % случаев. Исследователи выделили факторы благоприятного прогноза: полный молекулярный ответ, прием ИТК, ремиссия ХМЛ без терапии [13]. Интересным представляется, что число госпитализированных больных ХМЛ, инфицированных SARS-CoV-2, в нашем регистре было в 2,2 раза больше, чем в исследовании М. Врессиа и соавт. (48,3 и 22,0 % соответственно) [11]. Объяснением данному факту может служить то обстоятельство, что у пациентов с гематологическими заболеваниями предполагалось тяжелое течение COVID-19, и с целью предупреждения неблагоприятного исхода в случае заражения вирусом SARS-CoV-2 они госпитализировались в стационары.

В нашем исследовании уровень смертности пациентов от инфекции COVID-19 составил 6,8 % (4 из 58 пациентов). При этом только у 2 больных с оптимальным ответом ХМЛ и коморбидностью причиной летального исхода был признан COVID-19, у 2 других пациентов — прогрессия ХМЛ до БК. БК является значимым неблагоприятным фактором общей выживаемости больных ХМЛ при инфицировании SARS-CoV-2. Наши данные согласуются с результатами анализа летальности М. Врессиа и соавт. [11]. Исследователи проанализировали данные 217 пациентов с ХМЛ, инфицированных SARS-CoV-2, и констатировали летальность 5,5 %, выделив неблагоприятные прогностические факторы, ассоциированные с повышением уровня смертности: возраст старше 75 лет, наличие сердечно-сосудистых заболеваний и прием иматиниба. При этом авторы связывают неблагоприятный прогностический риск приема иматиниба с преимущественным его назначением пожилым пациентам [11]. В исследовании S. Başcı и соавт. летальность у пациентов с COVID-19 и ХМЛ составила 6,3 %, в конт-

рольной группе, сопоставимой по полу, возрасту и сопутствующей патологии, — 12,8 % [14].

Результаты ряда исследований подтверждают, что пациенты с ХМЛ при заражении SARS-CoV-2 имеют легкое течение и благоприятный исход по сравнению с пациентами с другими гематологическими заболеваниями, у которых летальность составляет 33–51,5 % [8, 10, 17]. Низкая восприимчивость пациентов с ХМЛ к SARS-CoV-2 и более легкое течение заболевания, по мнению ряда авторов, обусловлены приемом ИТК. Все более убедительными представляются результаты исследователей, продемонстрировавших активность ИТК *in vitro* против РНК-вирусов Коксаки, гепатита С, Эбола [18–20]. Кроме этого, в литературе имеются данные о том, что ИТК имеют противовирусную активность *in vitro* против MERS-CoV и SARS-CoV как за счет снижения скорости репликации вируса, так и за счет активации нескольких генов с противовирусным действием [21–24].

Заключение

Пациенты с ХМЛ, проживающие на территории Оренбургской области, имели низкую восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 и легкое течение заболевания. Уровень смертности пациентов с ХМЛ, инфицированных SARS-CoV-2, составил 6,8 %, что значительно ниже по сравнению с пациентами с другими гематологическими заболеваниями по данным литературы. Значимыми неблагоприятными факторами общей выживаемости больных ХМЛ, инфицированных SARS-CoV-2, являлись высокая коморбидность и БК. Уменьшение количества амбулаторных визитов в период пандемии с переводом на дистанционное консультирование может привести к снижению риска инфицирования SARS-CoV-2 наряду с соблюдением санитарно-эпидемиологических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации «Хронический миелолейкоз». Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», 2020. 87 с. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/hronicheskij_mielolejkoz.pdf. [Clinical recommendations “Chronic myeloid leukemia”. All-Russian National Union “Association of Oncologists of Russia”, 2020. 87 p. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/hronicheskij_mielolejkoz.pdf. (In Russ.)].
2. Lauseker M., Gerlach R., Tauscher M. et al. Improved survival boosts the prevalence of chronic myeloid leukemia: predictions from a population-based study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142(7):1441–7. DOI: 10.1007/s00432-016-2155-y
3. Туркина А.Г., Лазарева О.В., Челышева Е.Ю. и др. Результаты терапии больных хроническим миелолейкозом по данным Российской части международного многоцентрового популяционного исследования EUTOS population-based study (EUTOS-PBS). *Гематология и трансфузиология* 2019;64(2):106–21. [Turkina A.G., Lazareva O.V., Chelysheva E.Yu. et al. Treatment outcomes in patients with chronic myeloid leukemia according to the Russian part of the EUTOS population-based study. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2019;64(2):106–21. (In Russ.)]. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-2-106-121
4. Куликов С.М., Лазарева О.В., Туркина А.Г. и др. Вклад социально-демографических параметров в долгосрочный прогноз выживаемости больных хроническим миелоидным лейкозом. *Гематология и трансфузиология* 2021;66(3):346–61. [Kulikov S.M., Lazareva O.V., Turkina A.G. et al. Contribution of social and demographic parameters to the long-term survival prognosis of chronic myeloid leukemia patients. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2021;66(3):346–61. (In Russ.)]. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-3-346-361

5. Boons C.C.L.M., Harbers L., Timmers L. et al. Needs for information and reasons for (non)adherence in chronic myeloid leukaemia: be aware of social activities disturbing daily routines. *Eur J Haematol* 2018;101(5):643–53. DOI: 10.1111/ejh.13155
6. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020;323(18):1775–6. DOI: 10.1001/jama.2020.4683
7. Li W., Wang D., Guo J. et al. COVID-19 in persons with chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 2020;34(7):1799–804. DOI: 10.1038/s41375-020-0853-6
8. Martinez-Lopez J., De La Cruz J., Gil-Manso R. et al. Acute and post-acute COVID-19 severity and mortality in patients with hematologic malignancies: a population-based registry study. *Blood* 2021;138(Suppl 1):186. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper152539.html>.
9. Booth S., Willan J., Wong H. et al. Regional outcomes of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in hospitalised patients with haematological malignancy. *Eur J Haematol* 2020;105(4):476–83. DOI: 10.1111/ejh.13469
10. Wu Y., Chen W., Li W. et al. Clinical characteristics, therapeutic management, and prognostic factors of adult COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Leuk Lymphoma* 2020;61(14):3440–50. DOI: 10.1080/10428194.2020.1808204
11. Breccia M., Abruzzese E., Accurso V. et al. COVID-19 infection in chronic myeloid leukaemia after one year of the pandemic in Italy. A Campus CML report. *Br J Haematol* 2022;196(3):559–65. DOI: 10.1111/bjh.17890
12. Yilmaz U., Pekmezci A., Gül Y. et al. COVID-19 in chronic-phase chronic myeloid leukemia patients: a single-center survey from Turkey. *Turk J Hematol* 2021;38(1):74–100. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2020.2020.0472
13. Pagnano K.B., Peralta E.H., Navarro J.R. et al. COVID-19 in chronic myeloid leukemia patients in Latin America. *Leuk Lymphoma* 2021;62(13):3212–8. DOI: 10.1080/10428194.2021.1950709
14. Başçı S., Ata N., Altuntaş F. et al. Outcome of COVID-19 in patients with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase inhibitors. *J Oncol Pharm Pract* 2020;26(7):1676–82. DOI: 10.1177/1078155220953198
15. Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for the treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020;34(4):966–84. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2
16. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 от 27.12.2021. Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/BMP_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf. [Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 14 dated 27.12.2021. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/BMP_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf. (In Russ.)].
17. Сираева Э.Р., Садыкова Л.И., Валиахметова Ч.Х. COVID-19 в онкогематологии: как изменились показатели смертности в условиях пандемии. Тезисы XVIII Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» 14–15 октября 2021. 40 с. Доступно по: <http://www.med4share.ru/calendar/conf-20211014-15-01>. [Siraeva E.R., Sadykova L.I., Valiakhmetova Ch.Kh. COVID-19 in oncohematology: how mortality rates have changed in a pandemic. Abstracts of the XVIII Russian Conference with international participation “Malignant lymphomas” October 14–15, 2021, 40 p. Available at: <http://www.med4share.ru/calendar/conf-20211014-15-01>. (In Russ.)].
18. Coyne C.B., Bergelson J.M. Virus-induced ABL and FYN kinase signals permit coxsackievirus entry through epithelial tight junctions. *Cell* 2006;124(1):119–31. DOI: 10.1016/j.cell.2005.10.035
19. Min S., Lim Y.S., Shin D. et al. ABL tyrosine kinase regulates hepatitis C virus entry. *Front Microbiol* 2017;8:1129. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01129
20. Garcia M., Cooper A., Shi W. et al. Productive replication of ebola virus is regulated by the c-Abl1 tyrosine kinase. *Sci Transl Med* 2012;4:123ra24. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003500
21. Sisk J.M., Frieman M.B., Machamer C.E. Coronavirus S protein-induced fusion is blocked prior to hemifusion by Abl kinase inhibitors. *J Gen Virol* 2018;99(5):619–30. DOI: 10.1099/jgv.0.001047
22. Galimberti S., Pettrini M., Barate C. et al. Tyrosine kinase inhibitors play an antiviral action in patients affected by chronic myeloid leukemia: a possible model supporting their use in the fight against SARS-CoV-2. *Front Oncol* 2020;10:1428. DOI: 10.3389/fonc.2020.01428
23. Coleman C.M., Sisk J.M., Mingo R.M. et al. Abelson kinase inhibitors are potent inhibitors of severe acute respiratory syndrome coronavirus and Middle East respiratory syndrome coronavirus fusion. *J Virol* 2016;90(19):8924–33. DOI: 10.1128/JVI.01429-16
24. Dyall J., Coleman C.M., Hart B.J. et al. Repurposing of clinically developed drugs for treatment of Middle east respiratory syndrome coronavirus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(8):4885–93. DOI: 10.1128/AAC.03036-14

Вклад авторов

Г.Б. Кучма: анализ данных, написание текста статьи;
 У.А. Якубова: разработка дизайна исследования, статистическая обработка;
 Л.К. Козлова: обзор публикаций по теме статьи;
 С.А. Лебеденко: консультация пациентов;
 Ф.Р. Сайфутдинов: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

G.B. Kuchma: data analysis, article writing;
 U.A. Yakubova: research design development, statistical analysis;
 L.K. Kozlova: review of publications on the article topic;
 S.A. Lebedenko: patients consultation;
 F.R. Sayfutdinov: obtaining data for analysis, data analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.Б. Кучма / G.B. Kuchma: <https://orcid.org/0000-0002-2063-8859>
 У.А. Якубова / U.A. Yakubova: <https://orcid.org/0000-0002-1032-0361>
 Л.К. Козлова / L.K. Kozlova: <https://orcid.org/0000-0003-4313-065X>
 С.А. Лебеденко / S.A. Lebedenko: <https://orcid.org/0000-0001-8237-2518>
 Ф.Р. Сайфутдинов / F.R. Sayfutdinov: <https://orcid.org/0000-0003-1254-2192>

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России. Протокол № 58 от 25.02.2022.

Все пациенты подписали информированное согласие на включение в персонализированный регистр, анализ и публикацию данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 58 dated 25.02.2022.

All patients signed an informed consent for inclusion in a personalized register, analysis and publication of data.

Кардиотоксичность противоопухолевых препаратов и лучевой терапии у пациентов со злокачественными заболеваниями крови и солидными злокачественными новообразованиями

Л.М. Когония, М.О. Русанов, В.Е. Шикина

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;
Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1

Контакты: Максим Олегович Русанов max-rusanov@ya.ru

Кардиоонкология возникла как новая область на стыке кардиологии и онкологии. Повышение эффективности противоопухолевого лечения увеличило выживаемость онкологических гематологических пациентов, однако долгосрочные сердечно-сосудистые последствия этого лечения стали более клинически значимыми.

Несмотря на эффективность современных методов лечения, некоторые препараты, такие как ингибиторы киназы Bcr-Abl, антрациклины, ингибиторы HER2/ErbB2, ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов, фторпиримидины, а также лучевая терапия могут оказывать выраженное влияние на сердечно-сосудистую систему. Токсические эффекты приводят к нарушению ритма сердца, сердечной недостаточности, сосудистой токсичности и даже смерти. Для гематологов, онкологов и кардиологов важно понимать основные стратегии диагностики и лечения, которые следует использовать при возникновении подобной токсичности.

Ключевые слова: онкология, сопроводительная терапия, кардиотоксичность, антрациклины, кардиоонкология, артериальная гипертензия

Для цитирования: Когония Л.М., Русанов М.О., Шикина В.Е. Кардиотоксичность противоопухолевых препаратов и лучевой терапии у пациентов со злокачественными заболеваниями крови и солидными злокачественными новообразованиями. Онкогематология 2022;17(3):127–36. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-127-136

Cardiotoxicity of anticancer drugs and radiotherapy in patients with hematologic malignancies and solid tumors

L.M. Kogoniya, M.O. Rusanov, V.E. Shikina

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute; Build. 1, 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Contacts: Maksim Olegovich Rusanov max-rusanov@ya.ru

Cardioncology has emerged as a new field at the intersection of cardiology and oncology. Despite the fact that improving efficiency of antitumor treatment increased the survival of oncological hematological patients, the long-term cardiovascular consequences of this treatment have become more clinically significant.

Despite the effectiveness of modern methods of treatment, some drugs, such as Bcr-Abl kinase inhibitors, anthracyclines, HER2/ErbB2 inhibitors, vascular endothelial growth factor inhibitors, fluoropyrimidines, as well as radiation therapy can have a pronounced effect on the cardiovascular system. These toxic effects lead to cardiac arrhythmia, heart failure, vascular toxicity and even death. It is important for hematologists, oncologists and cardiologists to understand the basic diagnostic and treatment strategies that should be used in the event of toxicity of this kind. At a time when, due to the developed cardiotoxicity, antitumor therapy should be discontinued, in some cases, it is possible to consider continuing treatment with caution and careful monitoring.

Keywords: oncology, accompanying therapy, cardiotoxicity, anthracyclines, cardioncology, arterial hypertension

For citation: Kogoniya L.M., Rusanov M.O., Shikina V.E. Cardiotoxicity of anticancer drugs and radiotherapy in patients with hematologic malignancies and solid tumors. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(3):127–36. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-127-136

Введение

Кардиотоксичность — термин, который включает различные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы, вызванные противоопухолевой терапией. Подобные осложнения могут проявиться как в процессе специального лечения, так и после его завершения [1].

Кардиотоксичность, связанная с терапией гематологических и солидных злокачественных опухолей, является одним из наиболее опасных нежелательных эффектов химиотерапии, возникающих примерно у 10 % пациентов [2].

Традиционная химиотерапия и таргетная терапия в последние годы привели к значительным успехам в лечении пациентов с различными злокачественными новообразованиями, однако таргетная терапия вызывает серьезные осложнения в сердечно-сосудистой системе, в некоторых случаях молниеносные и фатальные [1, 3, 4]. Появление специальности «кардиоонкология» — результат осознания того, что пациенты, получающие терапию по поводу злокачественных новообразований, представляют собой группу с высоким уровнем сердечно-сосудистого риска и набором особых потребностей в лечении.

За последние 10 лет организована кардиоонкологическая служба, осуществляющая специализированную помощь при сердечно-сосудистых заболеваниях у онкологических больных [5, 6]. Подобный междисциплинарный подход позволяет не только снизить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, но также улучшить эффективность терапии злокачественных новообразований за счет сокращения перерывов в лечении.

Целью междисциплинарного подхода онкологов, гематологов и кардиологов является поддержка передовой практики лечения злокачественных новообразований, ориентированного на рекомендации, путем поддержания пациентов на эффективных курсах терапии в течение всего ее срока и увеличения доли гематологических и онкологических пациентов, которые завершают лечение без перерыва в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Очень важно, чтобы онкологи и гематологи были осведомлены о современных стратегиях лечения кардиотоксичности, которая развивается при противоопухолевой терапии, для оптимизации лечения и дальнейшего ведения пациентов.

В этом обзоре мы рассмотрим некоторые группы препаратов, такие как антрациклины, таксаны, фторпиримидины, ингибиторы киназы Bcr-Abl, ингибиторы HER2/ErbB2, ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), ингибиторы иммунных контрольных точек, а также лучевую терапию, индуцирующие сердечно-сосудистые осложнения.

Клиническими признаками кардиоваскулярной токсичности при противоопухолевом лечении могут быть учащенное или затрудненное дыхание, боль в грудной

клетке, цианоз, асцит, отек нижних конечностей, гепатомегалия, хрипы в легких, кашель, пароксизмальная ночная одышка, взбухание яремных вен, плеврит [7].

Ранняя диагностика до начала противоопухолевого лечения

Обследование пациента до начала противоопухолевого лечения должно включать сбор жалоб и анамнеза.

Инструментальные методы исследования у пациентов, получающих антрациклины, включают проведение электрокардиографии и эхокардиографии для оценки фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка и других показателей структурно-функционального состояния сердца. При недостаточной информативности эхокардиографии можно использовать радионуклидную вентрикулографию с множественным сканированием или магнитно-резонансную томографию сердца [1].

Дополнением к инструментальным методам исследования служит биохимический анализ крови с определением липидного спектра, уровней глюкозы, креатинина с расчетом клиренса креатинина и/или скорости клубочковой фильтрации, калия, натрия, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, креатинкиназы. Также рекомендовано определение уровня сердечных маркеров, таких как тропонин I или T (предпочтительно высокочувствительный), натрийуретические пептиды (BNP, NT-proBNP), особенно у больных с высоким риском развития дисфункции левого желудочка/сердечной недостаточности [5].

Классификация кардиотоксичности Suter и Ewer

- Кардиотоксичность 1-го типа характеризуется необратимым повреждением кардиомиоцитов. Степень выраженности морфологических изменений в миокарде, таких как вакуолизация, некроз и нарушение расположения мышечных волокон, напрямую зависит от кумулятивной дозы препарата. Данные осложнения обычно развиваются после завершения химиотерапии, чаще всего в течение первого года, и проявляются снижением ФВЛЖ [5]. Этот тип токсичности возникает при применении у пациентов препаратов антрациклинового ряда и химиотерапии. Примерами противоопухолевых препаратов, вызывающих необратимое повреждение миокарда, являются доксорубин, эпирубин, идарубин, митоксантрон и др.
- Кардиотоксичность 2-го типа характеризуется обратимым дозозависимым повреждением миокарда, которое возникает на фоне терапии, с отсутствием морфологических изменений в миокарде и чаще всего развивается при применении трастузумаба [8]. Трастузумаб играет важную роль в лечении рака молочной железы, связываясь

с рецептором 2 эпидермального фактора роста человека (HER2) и подавляя связанные с ним сигнальные каскады.

Некоторые авторы дополнительно выделяют 3 типа сердечно-сосудистых осложнений, возникающих во время противоопухолевого лечения [7, 9].

- Кардиотоксичность 3-го типа связана с радиацией (лучевой терапией) и спазмом (терапией 5-фторурацилом).
- Кардиотоксичность 4-го типа характеризуется различными миокардитами или кардиомиопатией такоубо (стрессовая кардиомиопатия — вид не ишемической кардиомиопатии, при которой развивается внезапное преходящее снижение сократимости миокарда, «синдром разбитого сердца») и возникает при использовании таких препаратов, как 5-фторурацил и ингибиторы тирозинкиназ.
- Кардиотоксичность 5-го типа косвенная и является вторичной по отношению к нарушениям проводимости, аритмиям и гипертонии. Развивается при применении ибрутиниб, 5-фторурацила и платиносодержащих схем лечения.

Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой лекарственной терапии представлены в таблице.

Антрациклины

Кардиомиопатию, вызванную антрациклинами, впервые описали D.D. Von Hoff и соавт. в 1979 г. при использовании доксорубина [10]. В работе показано, что риск развития кардиотоксичности напрямую зависит от дозы препарата: у 25 % пациентов развивается сердечная недостаточность с клиническими проявлениями при суммарной дозе доксорубина 550 мг/м² и выше. Субклинические доказательства токсичности присутствуют у 30 % пациентов даже при кумулятивной дозе от 180 до 240 мг/м² [9, 11]. Клинически симптоматическая сердечная недостаточность проявляется у 2–4 % пациентов, бессимптомное снижение ФВЛЖ имеет место у 9–11 %, нарушение ритма сердца — у 12 %, повышение уровня сердечных биомаркеров — у 30–35 % пролеченных пациентов [10]. Несмотря на то что более высокие дозы антрациклинов связаны с повышенным риском развития кардиотоксичности, клиницистам важно понимать, что не существует дозы, при которой риск сердечной токсичности был бы равен нулю [9, 12]. После начала терапии антрациклинами стратегии мониторинга должны быть индивидуализированы для выявления ранних признаков кардиотоксичности: проведение контрольной эхокардиографии рекомендуется с интервалом 3 мес [13].

Кардиотоксичность определяется снижением фракции выброса на ≥ 10 % (например, с 55 до 45 %) или ≥ 5 % при наличии симптомов сердечной недостаточности [14].

В настоящее время разработаны расширенные стратегии визуализации для выявления ранней дисфункции миокарда с повышенной чувствительностью

и специфичностью. Они включают несколько эффективных методов для характеристики деформации миокарда: снижение глобальной продольной деформации на 10–15 % считается наиболее информативным параметром для выявления раннего развития антрациклиновой кардиомиопатии [11, 14].

Сердечные биомаркеры, особенно тропонин (порог чувствительности метода: при определении уровня тропонина Т — 0,1 нг/мл и тропонина I — 0,001 нг/мл — высокочувствительный тропонин) и мозговой натрий-уретический пептид (NT-proBNP 97,2 пг/мл), связаны с развитием дисфункции левого желудочка и симптоматической сердечной недостаточности. Несмотря на то что их рутинное использование в качестве скрининговых тестов является многообещающим, не существует единого мнения о значении повышения уровня изолированного биомаркера [11, 14].

Удлинение интервала QT на электрокардиограмме также связано с развитием антрациклиновой желудочковой дисфункции [15].

Основным способом предупреждения развития кардиотоксичности 1-го типа при лечении антрациклинами является ограничение их кумулятивной дозы в рекомендованных пределах (доксорубин < 360 мг/м², даунорубин < 800 мг/м², эпирубин < 720 мг/м², идарубин < 150 мг/м², митоксантрон < 160 мг/м²) [1]. Для профилактики кардиотоксичности предпочтение отдается непрерывной инфузии по сравнению с болюсным режимом введения препаратов [16].

В ряде работ показано, что доксорубин гидрохлорид пегилированный липосомальный уменьшает циркулирующую концентрацию свободного доксорубина без снижения эффективности, однако высокая стоимость препарата ограничивает его широкое применение в клинической практике [17].

Накопление достаточного клинического материала позволило исследователям задуматься об изучении препаратов, обладающих кардиопротекторным действием на фоне химиотерапии антрациклиновыми антибиотиками. Подобным препаратом оказался дексразоксан. Он обладает кардиопротекторным действием благодаря ингибированию топоизомеразы β , что предотвращает связывание антрациклина и разрывы двухцепочечной ДНК.

Дексразоксан в миокарде подвергается гидролизу с образованием соединения, молекулы которого связывают ионы металлов (железо, медь) и препятствуют образованию комплекса антрациклин–железо, предотвращая тем самым формирование кардиотоксичных свободных радикалов кислорода. Стандартная доза дексразоксана в 20 раз превышает дозу антрациклина (до 1000 мг/м² за 30 мин до введения последнего). Повышение дозы до 2000 мг/м² используется при наличии факторов риска развития кардиотоксичности (пожилой возраст, высокие дозы антрациклинов, наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии). У детей доза дексразоксана должна превышать дозу антрациклинов

Сердечно-сосудистые осложнения, возникающие при использовании противоопухолевых препаратов [10, 18]
 Cardiovascular complications associated with the use of antitumor drugs [10, 18]

Нарушение Complication	Класс препаратов Drug class	Препараты Drugs	Частота развития Frequency
Дисфункция левого желудочка, хроническая сердечная недостаточность Left ventricular dysfunction, chronic heart failure	Антрациклины Anthracyclines	Доксорубин Doxorubicin	+++
	Алкилирующие средства Alkylating agents	Циклофосфамид Cyclophosphamide	+
		Ифосфамид Ifosfamide	+
	Препараты, нарушающие митоз Medications that disrupt mitosis	Паклитаксел Paclitaxel	++
	Моноклональные антитела Monoclonal antibodies	Трастузумаб Trastuzumab	++
		Иматиниб Imatinib	++
		Сунитиниб Sunitinib	+++
Ишемия миокарда Myocardial ischemia	Антиметаболиты Antimetabolites	Фторурацил Fluorouracil	++
		Капецитабин Capecitabine	++
	Алкилирующие средства Alkylating agents	Цисплатин Cisplatin	++
		Карбоплатин Carboplatin	++
	Иммуномодуляторы Immunomodulators	Интерферон А Interferon A	+
	Моноклональные антитела Monoclonal antibodies	Бевацизумаб Bevacizumab	++
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	Алкилирующие средства Alkylating agents	Цисплатин Cisplatin	++++
	Моноклональные антитела Monoclonal antibodies	Сунитиниб Sunitinib	++++
		Бевацизумаб Bevacizumab	++++
Артериальная гипотония Arterial hypotension	Моноклональные антитела Monoclonal antibodies	Ритуксимаб Rituximab	++
		Алемтузумаб Alemtuzumab	+++
Нарушение ритма сердца Heart rhythm disorder	Препараты, нарушающие митоз Medications that disrupt mitosis	Паклитаксел Paclitaxel	+
	Моноклональные антитела Monoclonal antibodies	Ритуксимаб Rituximab	++

Примечание. «+» – 1 %; «++» – 1–5 %; «+++» – 6–10 %; «++++» >10 %.

Note. “+” – 1 %; “++” – 1–5 %; “+++” – 6–10 %; “++++” – >10 %.

в 10–15 раз. Дексразоксан не влияет на противоопухолевую активность антрациклиновых антибиотиков, а селективность действия препарата связана с различиями его метаболизма в опухолевых клетках и клетках миокарда.

Несмотря на то что эффективность дексразоксана хорошо изучена во многих клинических работах, существуют 2 противоречивых исследования, которые ограничивают его широкое применение в клинической практике [11, 19]. В первом исследовании получены доказательства того, что использование дексразоксана снижает противоопухолевую эффективность антрациклинов. Однако эти данные не были подтверждены в последующем метаанализе. Управление по санитар-

ному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило использование дексразоксана только у пациентов с метастатическим раком молочной железы, которые уже получили не менее 300 мг/м² доксорубина [19, 20].

В клинической практике при возникновении признаков сердечной недостаточности или выявлении сниженной систолической функции левого желудочка следует проводить лечение пациентов в соответствии с установленными клиническими рекомендациями терапии ишемической кардиомиопатии. Основой терапии являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, например эналаприл и β-адреноблокаторы с диуретиками по мере необходимости [21, 22].

В исследовании PRADA было показано, что лечение кандесартаном во время терапии антрациклинами рака молочной железы ранних стадий обеспечило защиту от раннего снижения функции левого желудочка [23].

При возможности следует рассмотреть применение более новых препаратов, включая валсартан/сакубитрил, и передовых методов лечения сердечной недостаточности.

Поскольку антрациклиновая кардиомиопатия считается необратимой, снижение функции левого желудочка является противопоказанием к продолжению приема антрациклинов. При этом прекращение жизненно важной терапии без возможности альтернативного лечения следует рассматривать только в крайнем случае [11].

Роль статинов в профилактике антрациклиновой кардиомиопатии остается до конца неясной, хотя в настоящее время их значение активно изучается.

Также изучалось влияние физической активности (лечебной физкультуры, физических нагрузок). Однако в клинических исследованиях не было окончательно установлено, что она может быть полезной у пациентов при развитии ишемической кардиомиопатии.

Ингибиторы HER2

Данная группа препаратов используется для лечения пациентов не только с раком молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 (в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии), но и с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого, распространенной аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода с опухолевой гиперэкспрессией HER2, а также с метастатическим колоректальным раком.

Трастузумаб — моноклональное антитело — избирательно взаимодействует с внеклеточным доменом HER2 и направленно действует против рецепторов HER2, вызывая обратимую кардиомиопатию. Развивающаяся дисфункция левого желудочка 2-го типа может быть тяжелой степени и жизнеугрожающей, хотя возможна высокая вероятность полного восстановления в течение ближайших нескольких месяцев с хорошим отдаленным прогнозом. При кардиотоксичности на фоне лечения ингибиторами HER2 отсутствуют морфологические изменения в миокарде, и она не является дозозависимой (в отличие от лечения антрациклиновыми препаратами). Терапию трастузумабом возможно возобновить после восстановления функции желудочков, что относительно безопасно на фоне кардиопротективной терапии [1]. При использовании трастузумаба диагностические мероприятия по определению кардиальной функции перед началом противоопухолевой терапии не отличаются от таковых при применении антрациклинов. Не рекомендуется одновременное введение антрациклинов и трастузумаба ввиду высокого риска кардиотоксичности [24].

Режим мониторинга при применении трастузумаба сводится к измерению уровня тропонина каждые 3 мес и проведению эхокардиографии [1].

Связь индекса массы тела и кардиотоксичности при использовании антрациклинов и трастузумаба

Эпидемиологическая связь избыточной массы тела (ожирения) с сердечной недостаточностью хорошо известна [25]. S. Kenchaiah и соавт. в 2 исследованиях описали, что увеличение индекса массы тела на 1 кг/м² связано с повышением риска развития сердечной недостаточности на 11 % [26, 27]. В предклинических исследованиях (модели на животных) также было показано, что избыточная масса тела увеличивает риск развития кардиотоксичности [28–31]. Высокий индекс массы тела часто связан с худшим прогнозом при раке молочной железы [23, 32–34]. В эпидемиологических исследованиях показано, что ожирение может увеличить заболеваемость некоторыми видами рака молочной железы, привести к ухудшению результатов лечения и качества жизни, а также к росту смертности от рака [35, 36].

При ранней стадии рака молочной железы у женщин с ожирением, получавших антрациклины и/или трастузумаб, был выявлен более высокий риск снижения ФВЛЖ [37].

В метаанализе 2016 г. отмечено влияние избыточной массы тела как отягчающего фактора в развитии кардиотоксичности при лечении антрациклинами или последовательном применении антрациклинов и трастузумаба [38, 39]. Однако недостатком дизайна данного метаанализа явился тот факт, что исследователи не учитывали сопутствующие факторы сердечно-сосудистого риска (пожилой возраст, сопутствующая химиотерапия или предшествующая лучевая терапия, курение, гипертония, сахарный диабет и дислипидемия).

Молекулярные пути, лежащие в основе взаимосвязи между ожирением и высокой вероятностью сердечной недостаточности при лечении антрациклинами и трастузумабом, еще предстоит выяснить [26, 27].

Таксаны

Химиопрепараты этого ряда широко используются в лекарственной терапии различных злокачественных новообразований. Паклитаксел применяется при раке яичников (в том числе при неэффективности препаратов платины), легких, молочной железы, пищевода, головы и шеи, мочевого пузыря. Доцетаксел может быть использован в качестве препарата 1-й линии при раке молочной железы (в том числе при неэффективности антрациклинов), немелкоклеточном раке легкого (в том числе при неэффективности других противоопухолевых средств), злокачественных опухолях головы и шеи, раке яичников, предстательной железы, желудка (аденокарциноме).

Механизм действия таксанов связан с накоплением тубулина в микротрубочках митотического веретена, что приводит к нарушению процессов их сборки, разборки и, как следствие, митоза.

При применении таксанов частота дисфункции левого желудочка составляет 0,7 %, что сравнительно мало по сравнению с таковой при использовании других агентов [35].

Комбинация паклитаксела и антрациклинов в высоких дозах увеличивает риск дисфункции левого желудочка, поэтому при лечении рака молочной железы следует назначать эти препараты последовательно [36].

Фторпиримидины

Фторурацил — антиметаболит урацила. Механизм его действия обусловлен превращением препарата в активный метаболит фторуридинмонофосфат, который является конкурентным ингибитором фермента тимидилатсинтетазы, принимающего участие в синтезе нуклеиновых кислот. Фторурацил нарушает синтез ДНК и вызывает образование структурно несовершенной РНК, угнетая деление опухолевых клеток. Механизм развития кардиотоксичности, вызванной фторурацилом, остается неизученным. По-видимому, он связан со спазмом коронарных артерий. Частота кардиомиопатий, вызванных фторурацилом, колеблется от 1 до 19 % [38].

Капецитабин — производное фторпиримидина карбамата — оказывает селективное цитотоксическое действие. Применяется в лекарственной терапии рака желудка, местно-распространенного или метастатического рака молочной железы, при неэффективности химиотерапии, включающей паклитаксел и препараты антрациклинового ряда, или при наличии противопоказаний к терапии антрациклинами. В ткани опухоли он превращается в 5-фторурацил под действием тимидинфосфорилазы. Кардиотоксичность, связанная с применением капецитабина, развивается у 5,9 % пациентов, а тяжелая степень кардиотоксичности — у 2,3 % пациентов. Включение капецитабина в комбинированные схемы химиотерапии с оксалиплатином и бевацизумабом продемонстрировало самый высокий риск развития кардиотоксичности [28].

Ингибиторы киназы Bcr-Abl

Данная группа препаратов ингибирует фермент Bcr-Abl-тирозинкиназу на клеточном уровне, *in vitro* и *in vivo*. Селективно подавляет пролиферацию и вызывает апоптоз клеточных линий, положительных по Bcr-Abl, а также молодых лейкозных клеток при хроническом миелолейкозе с положительной филадельфийской хромосомой и при остром лимфобластном лейкозе.

При применении ингибиторов киназы Bcr-Abl (иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, босутиниб и понатиниб) в литературе описан ряд осложнений, связанных с развитием болезни периферических артерий,

острым коронарным синдромом, инсультом, артериальной гипертензией, гипергликемией, гиперхолестеринемией, выпотом в перикард, пролонгированной гипертензией в легочной артерии и нарушением систолической функции левого желудочка [29, 40, 41]. Несмотря на столь потенциально высокую кардиотоксичность препаратов этой группы, ни одно из клинических руководств не акцентирует внимание на конкретном мониторинге безопасности ингибиторов киназы Bcr-Abl. Все существующие руководства предлагают общие правила наблюдения за пациентами, аналогичные таковым при других методах лечения злокачественных новообразований с потенциальной кардиотоксичностью.

Особое внимание следует уделять пациентам, получающим нилотиниб и понатиниб [37, 42]. Серьезной проблемой при приеме нилотиниба, наряду с серьезными артериальными тромботическими явлениями при приеме понатиниба, стал ранее не распознанный тяжелый периферический атеросклероз [43, 44]. Необходимо отметить, что успешное применение данной группы препаратов сделало ожидаемую продолжительность жизни пациентов (с недавно диагностированным хроническим миелоидным лейкозом с положительной филадельфийской хромосомой, хроническим миелоидным лейкозом в хронической фазе) близкой к возрасту, соответствующему таковому у здоровых лиц в общей популяции [45].

Ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов

Данная группа препаратов используется для лечения метастатического колоректального рака в комбинации с химиотерапией на основе производных фторпиримидина, местно-рецидивирующего или метастатического рака молочной железы, распространенного неоперабельного, метастатического или рецидивирующего неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого, распространенного и/или метастатического почечно-клеточного рака, эпителиального рака яичников, маточных труб и первичного рака брюшины.

Бевацизумаб, ленватиниб, афлиберцепт и другие препараты были введены в онкологию для подавления ангиогенеза, индуцированного опухолью. Данная группа препаратов селективно связывается с биологически активным VEGF и нейтрализует его. Бевацизумаб ингибирует связывание VEGF с его рецепторами (Flt-1, KDR) на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухоли.

Однако использование препаратов этой группы может быть ограничено развитием как дисфункции левого желудочка, так и артериальной гипертензии. Почти у половины пациентов была зарегистрирована артериальная гипертензия с различной клинической значимостью в зависимости от исходного уровня артериального давления и сопутствующих заболеваний [46].

Несмотря на то что большинство сердечно-сосудистых побочных эффектов не являются жизнеугрожающими, они могут осложнить проведение дальнейшей терапии, поэтому очень важно раннее распознавание кардиотоксичности.

Перед началом анти-VEGF-терапии необходимо определить факторы риска повышения артериального давления у конкретного пациента. Факторы риска включают повышение артериального давления более 140/90 мм рт. ст., наличие сахарного диабета, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, такие как ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, кровоизлияние в головной мозг в анамнезе, инфаркт миокарда и др. Также необходимо оценить наличие субклинического поражения органов-мишеней, например гипертрофии левого желудочка, хронической болезни почек стадии 3А и выше, микроальбуминурии, утолщения комплекса интима—медиа сонных артерий >0,9 мм, атеросклеротических бляшек и др.

Обязательно следует учитывать сопутствующие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (курение, дислипидемию, ожирение, малоподвижный образ жизни).

У пациентов с ишемической болезнью сердца или риском развития дисфункции левого желудочка/сердечной недостаточности помимо ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента рекомендовано использование β-адреноблокаторов. Среди множества гипотензивных препаратов ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента считаются препаратами 1-й линии благодаря благоприятным гемодинамическим и антипротеинурическим эффектам.

Несмотря на то что артериальная гипертензия в период терапии может иметь серьезные последствия, необходимо максимально отсрочить прекращение лечения ингибиторами VEGF, поскольку повышение артериального давления может быть признаком эффективности терапии [47].

Ингибиторы иммунных контрольных точек

Сердечно-сосудистая токсичность, связанная с применением ингибиторов иммунных контрольных точек, была недооценена из-за их недавнего появления, а также из-за трудностей в диагностике.

Ингибиторы иммунных контрольных точек представляют собой антитела, которые блокируют негативные регуляторы иммунного ответа Т-клеток, включая гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4), белок запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) и лиганд PD-1 (PD-L1). Данные Всемирной организации здравоохранения, содержащие отчеты о безопасности отдельных лекарств, свидетельствуют о том, что у пациентов, принимающих ингибиторы иммунных контрольных точек, вероятность развития миокардита выше в 11 раз, чем у тех, кто не использовал данные препараты, и выше у пациентов, получающих комби-

нацию ипилимумаба и ниволумаба, по сравнению с монотерапией ниволумабом [48, 49].

При применении ингибиторов иммунных контрольных точек было описано развитие перикардитов, васкулитов (наиболее часто — височного васкулита). В отдельных случаях сообщалось о невоспалительной сердечно-сосудистой токсичности: синдроме, подобном такоцубо, с апикальными [50–52] и базальными [53] вариантами, бессимптомной невоспалительной дисфункции левого желудочка [54], инфаркте миокарда [55] и коронарном вазоспазме [56]. Нарушение сердечного ритма также описано как признак кардиотоксичности [48].

Лучевая терапия

Лучевая терапия — важный компонент противоопухолевого лечения таких заболеваний, как рак легкого, молочной железы, яичников, шейки матки и др. Лучевая терапия сопряжена с высоким риском развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

Лечение заболеваний в области грудной клетки, таких как лимфома Ходжкина, рак легкого и молочной железы, приводит к риску развития радиационно-индуцированной сердечно-сосудистой токсичности [57].

Побочные эффекты при проведении лучевой терапии включают перикардит, ишемическую болезнь сердца, нарушение ритма сердца, кардиомиопатию, клапанную дисфункцию и сердечную недостаточность. Перикардит и перикардальные выпоты — потенциальные краткосрочные осложнения, которые могут возникнуть во время лучевой терапии или в течение нескольких недель после ее завершения. Долгосрочные побочные эффекты могут проявляться в течение нескольких месяцев или лет (возможно, даже через 20 лет) после лучевой терапии. Поздние осложнения включают ишемическую болезнь сердца, поражения клапанов и сердечную недостаточность [29, 56].

Основными факторами, повышающими вероятность радиационно-индуцированной сердечно-сосудистой токсичности, являются более высокие дозы облучения, адъювантная кардиотоксическая химиотерапия, облучение левой стороны грудной клетки и наличие сердечно-сосудистых заболеваний [58, 59].

В литературе описаны клинические наблюдения, свидетельствующие о том, что атеросклероз усугубляется лучевой терапией (воспалительные эффекты радиации вызывают повреждение эндотелия). Поэтому ишемическая болезнь сердца является одним из потенциальных осложнений лучевой терапии и увеличивает риск нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [60, 61].

Нарушение ритма сердца является отсроченным эффектом лучевой терапии и возникает из-за токсичности к синоатриальному и атриовентрикулярному узлам и проводящей системе. Бессимптомное нарушение

ритма сердца может развиваться в течение года после завершения лучевой терапии, но необратимое повреждение сердечных узлов и блоков ветвей пучка Гиса может проявиться через 10 лет или более после завершения лечения. Связь развития нарушения сердечного ритма с полученной дозой лучевой терапии недостаточно изучена [62, 63].

Одним из вариантов снижения токсичности дозы лучевой терапии на сердце у пациенток с левосторонним раком молочной железы является техника глубокого дыхания, в ходе которой пациентку просят выполнить умеренно глубокий вдох в положении лежа на спине, таким образом перемещая мишень лучевой терапии дальше от сердца. Результаты некоторых исследований показали, что свободное дыхание снижает среднюю дозу на сердце примерно на 50 % [60, 64, 65].

При лечении рака легкого, пищевода и лимфомы Ходжкина и в случае, когда техника глубокого дыхания недоступна, для минимизации дозы облучения сердца могут использоваться высококонформные методы, такие как лучевая терапия с модуляцией интенсивности [65–67].

Важно определить уже существующие факторы риска сердечных заболеваний у онкологических пациентов прежде, чем проводить лучевую терапию, включая рекомендации по прекращению курения, а также

обеспечение надлежащего лечения гипертонии, гиперлипидемии и сахарного диабета.

Заключение

Кардиоонкология — относительно новая отрасль медицины, которая все чаще становится частью повседневной клинической практики.

Профилактика и лечение кардиоваскулярной токсичности, связанной с противоопухолевой терапией, являются ключевыми моментами, которые должны быть интегрированы в процесс лечения каждого пациента. В настоящее время удается успешно заниматься профилактикой, ранним распознаванием и лечением кардиотоксичности, вызванной противоопухолевой терапией, однако остается много вопросов и возможностей для новых исследований.

Необходимо дальнейшее изучение передовых методов профилактики, мониторинга и ведения онкологических больных, у которых имеется риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Мы надеемся, что текущие и будущие исследования выявят точные механизмы, участвующие в развитии кардиотоксичности, вызванной химиотерапией или другим специализированным лечением, и точно определяют генетические и молекулярные профили, лежащие в основе этих механизмов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Moslehi J.J., Salem J.E., Sosman J.A. et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet* 2018;391(10124):933. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30533-6
- Lin L., Yan L., Liu Y. et al. Incidence and death in 29 cancer groups in 2017 and trend analysis from 1990 to 2017 from the Global Burden of Disease Study. *J Hematol Oncol* 2019;12(1):96. DOI: 10.1186/s13045-019-0783-9
- Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G. et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131(22):1981–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777
- Johnson D.B., Balko J.M., Compton M.L. et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016;375(18):1749–55. DOI: 10.1056/NEJMoa1609214
- Вишня М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2021;11(3s2):78–98. [Vitsenya M.V., Ageev F.T., Gilyarov M.Yu. et al. Practical guidelines for the correction of cardiovascular toxicity of antitumor therapy. *Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines* 2021;11(3s2):78–98. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-41
- Lancellotti P., Suter T.M., López-Fernández T. et al. Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J* 2019;40(22):1756–63. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy453
- Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128(16):1810–52. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807
- Seidman A., Hudis C., Pierri M.K. et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1215–21. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.5.1215
- Perez I.E., Taveras Alam S., Hernandez G.A., Sancassani R. Cancer therapy-related cardiac dysfunction: an overview for the clinician. *Clin Med Insights Cardiol* 2019;13:1179546819866445. DOI: 10.1177/1179546819866445
- Von Hoff D.D., Layard M.W., Basa P. et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91(5):710–7. DOI: 10.7326/0003-4819-91-5-710
- Yeh E.T., Tong A.T., Lenihan D.J. et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004;109(25):3122–31. DOI: 10.1161/01.CIR.0000133187.74800.B9
- Volkova M., Russell R.3rd. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev* 2011;7(4):214–20. DOI: 10.2174/157340311799960645
- Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97(11):2869–79. DOI: 10.1002/cncr.11407
- Chang H.M., Moudgil R., Scarabelli T. et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: part 1. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(20):2536–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1096
- McGowan J.V., Chung R., Maulik A. et al. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017;31(1):63–75. DOI: 10.1007/s10557-016-6711-0

16. Curigliano G., Cardinale D., Suter T. et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii155–66. DOI: 10.1093/annonc/mds293
17. Fallah-Rad N., Walker J.R., Wassef A. et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(22):2263–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.063
18. Rosa G.M., Gigli L., Tagliasacchi M.I. et al. Update on cardiotoxicity of anti-cancer treatments. *Eur J Clin Invest* 2016; 46(3):264–84. DOI: 10.1111/eci.12589
19. Markman T.M., Ruble K., Loeb D. et al. Electrophysiological effects of anthracyclines in adult survivors of pediatric malignancy. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(11). DOI: 10.1002/pbc.26556
20. Van Dalen E.C., van der Pal H.J., Kremer L.C. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in people with cancer receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3(3):CD005008. DOI: 10.1002/14651858.CD005008.pub4
21. Smith D.H., Adams J.R., Johnston S.R. et al. A comparative economic analysis of pegylated liposomal doxorubicin *versus* topotecan in ovarian cancer in the USA and the UK. *Ann Oncol* 2002;13(10): 1590–7. DOI: 10.1093/annonc/mdf275
22. Van Dalen E.C., Caron H.N., Dickinson H.O., Kremer L.C. Cardio-protective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD003917. DOI: 10.1002/14651858.CD003917.pub3
23. Bosch X., Rovira M., Sitges M. et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol* 2013;61(23):2355–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.072
24. Schuchter L.M., Hensley M.L., Meropol N.J. et al. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2002;20(12):2895–903. DOI: 10.1200/JCO.2002.04.178
25. Renehan A.G., Tyson M., Egger M. et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371(9612):569–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X
26. Kenchaiah S., Sesso H.D., Gaziano J.M. Body mass index and vigorous physical activity and the risk of heart failure among men. *Circulation* 2009;119(1):44–52. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.807289
27. Kenchaiah S., Chesebro J.H. The epidemiologic association between obesity and heart failure. *Am Coll Cardiol Ext Learn* 2017;49(8):4–6.
28. Kwakman J.J., Simkens L.H., Mol L. et al. Incidence of capecitabine-related cardiotoxicity in different treatment schedules of metastatic colorectal cancer: A retrospective analysis of the CAIRO studies of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Eur J Cancer* 2017;76:93–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.02.009
29. Li W., Croce K., Steensma D.P. et al. Vascular and metabolic implications of novel targeted cancer therapies: focus on kinase inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(10):1160–78. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.07.025
30. Mitra M.S., Donthamsetty S., White B., Mehendale H.M. High fat diet-fed obese rats are highly sensitive to doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;231(3):413–22. DOI: 10.1016/j.taap.2008.05.006
31. Guenancia C., Hachet O., Aboutabl M. et al. Overweight in mice, induced by perinatal programming, exacerbates doxorubicin and trastuzumab cardiotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;77(4):777–85. DOI: 10.1007/s00280-016-2995-9
32. Bosch X., Rovira M., Sitges M. et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol* 2013;61(23):2355–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.072
33. Majed B., Moreau T., Senouci K. et al. Is obesity an independent prognosis factor in woman breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2008;111(2):329–42. DOI: 10.1007/s10549-007-9785-3
34. Calle E.E., Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4(8):579–91. DOI: 10.1038/nrc1408
35. Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365(14): 1273–83. DOI: 10.1056/NEJMoa0910383
36. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2020;10(3s2–1):145–82. [Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A. et al. Practical guidelines for the drug treatment of breast cancer. Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines 2020;10(3s2–1):145–82. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-09
37. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37(29): 2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
38. Labianca R., Beretta G., Clerici M. et al. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study on 1083 patients. *Tumori* 1982;68(6):505–10.
39. Kaboré E.G., Guenancia C., Vaz-Luis I. et al. Association of body mass index and cardiotoxicity related to anthracyclines and trastuzumab in early breast cancer: French CANTO cohort study. *PLoS Med* 2019;16(12):e1002989. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002989
40. Campia U., Moslehi J.J., Amiri-Kordes-tani L. et al. Cardio-oncology: vascular and metabolic perspectives: a scientific statement from the American heart association. *Circulation* 2019;139(13):e579–602. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000641
41. Cameron A.C., Touyz R.M., Lang N.N. Vascular complications of cancer chemotherapy. *Can J Cardiol* 2016;32(7):852–62. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.12.023
42. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140(11):e596–646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678
43. Singh A.P., Glennon M.S., Umbarkar P. et al. Ponatinib-induced cardiotoxicity: delineating the signalling mechanisms and potential rescue strategies. *Cardiovasc Res* 2019;115(5):966–77. DOI: 10.1093/cvr/cvz006
44. Aichberger K.J., Herndlhofer S., Scher-nthaner G.H. et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol* 2011;86(7):533–9. DOI: 10.1002/ajh.22037
45. Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020;34(4): 966–84. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2
46. Zhu X., Stergiopoulos K., Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2009;48(1):9–17. DOI: 10.1080/02841860802314720
47. Maitland M.L., Bakris G.L., Black H.R. et al. Initial assessment, surveillance,

- and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(9):596–604. DOI: 10.1093/jnci/djq091
48. Salem J.E., Manouchehri A., Moey M. et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018;19(12):1579–89. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30608-9
 49. Johnson D.B., Balko J.M., Compton M.L. et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016;375(18):1749–55. DOI: 10.1056/NEJMoa1609214
 50. Geisler B.P., Raad R.A., Esaian D. et al. Apical ballooning and cardiomyopathy in a melanoma patient treated with ipilimumab: a case of takotsubo-like syndrome. *J Immunother Cancer* 2015;3:4. DOI: 10.1186/s40425-015-0048-2
 51. Anderson R.D., Brooks M. Apical takotsubo syndrome in a patient with metastatic breast carcinoma on novel immunotherapy. *Int J Cardiol* 2016;222:760–1. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.291
 52. Heinzerling L., Ott P.A., Hodi F.S. et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2016;4:50. DOI: 10.1186/s40425-016-0152-y
 53. Ederhy S., Cautela J., Ancedy Y. et al. Takotsubo-like syndrome in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11(8):1187–90. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.11.036
 54. Roth M.E., Muluneh B., Jensen B.C. et al. Left ventricular dysfunction after treatment with ipilimumab for metastatic melanoma. *Am J Ther* 2016;23(6):e1925–8. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000430
 55. Weinstock C., Khozin S., Suzman D. et al. U.S. Food and Drug Administration approval summary: atezolizumab for metastatic non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23(16):4534–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0540
 56. Nykl R., Fischer O., Vykoupil K., Taborsky M. A unique reason for coronary spasm causing temporary ST elevation myocardial infarction (inferior STEMI) – systemic inflammatory response syndrome after use of pembrolizumab. *Arch Med Sci Atheroscler Dis* 2017;2:e100–2. DOI: 10.5114/amsad.2017.72531
 57. Lenneman C.G., Sawyer D.B. Cardio-oncology: an update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res* 2016;118(6):1008–20. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303633
 58. Rygiel K. Cardiotoxic effects of radiotherapy and strategies to reduce them in patients with breast cancer: an overview. *J Cancer Res Ther* 2017;13(2):186–92. DOI: 10.4103/0973-1482.187303
 59. Niska J.R., Thorpe C.S., Allen S.M. et al. Radiation and the heart: systematic review of dosimetry and cardiac endpoints. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018;16(12):931–50. DOI: 10.1080/14779072.2018.1538785
 60. Yeboa D.N., Evans S.B. Contemporary breast radiotherapy and cardiac toxicity. *Semin Radiat Oncol* 2016;26(1):71–8. DOI: 10.1016/j.semradonc.2015.09.003
 61. Domercant J., Polin N., Jahangir E. Cardio-oncology: a focused review of anthracycline-, human epidermal growth factor receptor 2 inhibitor-, and radiation-induced cardiotoxicity and management. *Ochsner J* 2016;16(3):250–6.
 62. Adams M.J., Lipsitz S.R., Colan S.D. et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22(15):3139–48. DOI: 10.1200/JCO.2004.09.109
 63. Lancellotti P., Nkomo V.T., Badano L.P. et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14(8):721–40. DOI: 10.1093/ehjci/jet123
 64. Swanson T., Grills I.S., Ye H. et al. Six-year experience routinely using moderate deep inspiration breath-hold for the reduction of cardiac dose in left-sided breast irradiation for patients with early-stage or locally advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2013;36(1):24–30. DOI: 10.1097/COC.0b013e31823fe481
 65. Menezes K.M., Wang H., Hada M., Saganti P.B. Radiation matters of the heart: a mini review. *Front Cardiovasc Med* 2018;5:83. DOI: 10.3389/fcvm.2018.0008
 66. Boyle J., Ackerson B., Gu L., Kelsey C.R. Dosimetric advantages of intensity modulated radiation therapy in locally advanced lung cancer. *Adv Radiat Oncol* 2017;2(1):6–11. DOI: 10.1016/j.adro.2016.12.006
 67. Chun S.G., Hu C., Choy H. et al. Impact of intensity-modulated radiation therapy technique for locally advanced non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2017;35(1):56–62. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.1378

Вклад авторов

Л.М. Когония: идея публикации, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, участие в написании статьи, редактирование рукописи;

М.О. Русанов: участие в разработке дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, участие в написании статьи;

В.Е. Шикина: участие в разработке дизайна исследования, участие в написании статьи, редактирование рукописи.

Authors' contributions

L.M. Kogoniya: idea of publication, research design development, data analysis, article writing, article editing;

M.O. Rusanov: research design development, review of publications on the article topic, obtaining data for analysis, article writing;

V.E. Shikina: research design development, article writing, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.М. Когония / L.M. Kogoniya: <https://orcid.org/0000-0003-3326-4961>

М.О. Русанов / M.O. Rusanov: <https://orcid.org/0000-0002-9101-8606>

В.Е. Шикина / V.E. Shikina: <https://orcid.org/0000-0002-6672-4269>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 19.03.2022. **Принята к публикации:** 26.05.2022.

Article submitted: 19.03.2022. **Accepted for publication:** 26.05.2022.

Оценка токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002

Т.Т. Валиев^{1,2}, М.А. Шервашидзе¹, Т.С. Бельшева¹

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

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

Контакты: Мери Алексеевна Шервашидзе shervashidze85@gmail.com

Введение. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу, разработанному одной из ведущих исследовательских групп BFM (Berlin–Frankfurt–Munster), являются впечатляющими: многолетняя общая выживаемость составляет 93,4 %. В основе успешного лечения лежит дифференцированный подход, базируемый на факторах прогноза. В ряде отечественных работ протоколы группы BFM подвергаются критике из-за высокой токсичности. Однако при попытке найти в отечественной литературе результаты комплексной оценки токсичности лечения по протоколу по современным шкалам оказалось, что подобные работы отсутствуют.

Цель исследования – изучить токсичность терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002.

Материалы и методы. В исследование были включены 119 пациентов с впервые установленным диагнозом острого лимфобластного лейкоза, получавших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2002. Анализ токсичности проводили согласно рекомендациям Национального института рака США (National Cancer Institute, NCI) 2-го пересмотра.

Результаты. При проведении лечения по протоколу ALL IC-BFM 2002 наиболее частыми были гематологическая, инфекционная и гепатотоксичность I–IV степеней тяжести. Клинически значимые проявления токсичности (IV степени) были со стороны кроветворения и потребовали заместительной терапии компонентами крови в 76,8–100 % случаев (в зависимости от прогностической группы риска и, соответственно, терапевтической ветви протокола). Описанные при терапии метотрексатом в высоких дозах (2000 мг/м² или 5000 мг/м²) нефро- и гепатотоксичность I–II степеней тяжести отмечены у 89,5 % больных. Стоматит I–II степеней наблюдался у 93,7 % больных групп среднего и стандартного риска, тогда как у большинства больных (90 %) группы высокого риска стоматит был более выраженным – III–IV степеней. Летальность при лечении по протоколу ALL IC-BFM 2002, обусловленная инфекционными осложнениями, составила 1,6 %. Следует отметить, что проведение сопроводительной терапии, предусмотренной протоколом ALL IC-BFM 2002, позволило эффективно корректировать развитие тяжелых токсических проявлений.

Заключение. Профиль токсичности лечения по протоколу ALL IC-BFM 2002, анализируемый по частоте побочных эффектов III–IV степеней, приемлем при проведении полного объема сопроводительной терапии. Отмеченные варианты токсичности были корригируемы и не несли необратимых последствий для больного.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, лечение, полихимиотерапия, BFM, токсичность, дети

Для цитирования: Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Бельшева Т.С. Оценка токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002. Онкогематология 2022;17(3):137–59. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-137-159

Toxicity assessment of acute lymphoblastic leukemia treatment protocol ALL IC-BFM 2002

T.T. Valiev^{1,2}, M.A. Shervashidze¹, T.S. Belysheva¹

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

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

Contacts: Meri Alexeevna Shervashidze shervashidze85@gmail.com

Background. Treatment results of acute lymphoblastic leukemia in children on protocol, developed by one of the leading research study group BFM (Berlin–Frankfurt–Munster) are impressive – longstanding overall survival rate comprise 93.4 %. The basis of success is a differential approach based on prognostic factors. In some local issues BFM protocols

receive criticism because of high toxicity, but trying to find results of complex protocol toxicity assessment by modern scales in local literature, it was absent.

Aim. To study a toxicity of acute lymphoblastic leukemia treatment by ALL IC-BFM 2002 protocol.

Materials and methods. 119 patients with primary diagnosed acute lymphoblastic leukemia were enrolled the study. All the patients were treated by ALL IC-BFM 2002 protocol. Toxicity assessment was performed by the scale of National Cancer Institute (NCI) USA, 2nd version.

Results. The most often variants of toxicity during treatment according to the ALL IC-BFM 2002 protocol were myelosuppression, infections and hepatotoxicity of I–IV degrees of severity. Clinically significant toxicity (grade IV) was myelosuppression and necessity for transfusions in 76.8–100 % (depending on prognostic risk group and as such protocol arm). Nephro- and hepatotoxicity described on high-dosed methotrexate (2000 mg/m² or 5000 mg/m²) were I–II grade in 89.5 % patients. Stomatitis grade I–II was in 93.7 % patients of standard and intermediate risk groups, but in the most (90 %) patients from high risk group it was higher – grade III–IV. Mortality on protocol ALL IC-BFM 2002 caused by infection complications was 1.6 %. It should be noted, that supportive care, prescribed in ALL IC-BFM 2002 protocol help to prevent and correct severe toxicity effectively.

Conclusion. The toxicity profile of ALL IC-BFM 2002 protocol, analyzed by frequency of toxicity grade III–IV with whole supportive care approaches, is acceptable. The noted variants of toxicity were fully resolved without irreversible consequences for the patients.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, treatment, polychemotherapy, BFM, toxicity, children

For citation: Valiev T.T., Shervashidze M.A., Belysheva T.S. Toxicity assessment of acute lymphoblastic leukemia treatment protocol ALL IC-BFM 2002. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(3):137–59. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-137-159

Введение

Эволюция программного лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) шла по пути разработки интенсивных, многокомпонентных протоколов противоопухолевой терапии [1, 2]. По мере выделения клинических (возраст, ответ на лечение на 8, 15 и 33-й дни терапии), иммунобиологических (Т- или В-линейная принадлежность опухолевого клона, инициальный лейкоцитоз) и цитогенетических (транслокации t(9;22), t(4;11), гипо-/гипердиплоидный набор хромосом) характеристик были определены прогностические факторы, лежащие в основе групп риска развития рецидива ОЛЛ, и разработаны риск-адаптированные программы лечения. Подобный дифференцированный подход в лечении позволил достичь 5–10-летней общей выживаемости у 90,4–93,4 % пациентов [3–5].

Тем не менее проведение высокоэффективной интенсивной полихимиотерапии сопровождается непосредственными и отдаленными побочными эффектами. На фоне проводимой терапии у подавляющего большинства пациентов отмечается гематологическая токсичность III–IV степеней тяжести, развиваются тромбозы (2–7 %), панкреатиты (5–10 %), проявления нейротоксичности (10–19 %). После завершения лечения по мере наблюдения за состоянием пациентов наблюдаются увеличение частоты патологии сердечно-сосудистой, эндокринной, пищеварительной, нервной систем, развитие вторых опухолей, отмечается психо-социальная дезадаптация [6, 7].

В развитии токсичности терапии ОЛЛ все большее внимание уделяется изучению фармакогенетических параметров, основное место среди которых занимают аллельные полиморфизмы генов, ответственных за транспорт, метаболизм и элиминацию химиопрепаратов. Так, было показано, что полиморфизм гена

SLC19A1 (с.80G>A) достоверно коррелирует с токсичностью, обусловленной использованием метотрексата [8, 9]. Полиморфизмы генов *NUDT15* и *TPMT* ассоциированы с миелотоксичностью при применении 6-меркаптопурина [9, 10].

Для предотвращения и эффективного купирования токсических проявлений, развивающихся в ходе проводимого противоопухолевого лечения ОЛЛ, разработаны протоколы сопроводительной терапии, но даже строгое следование им не способно полностью нивелировать органную токсичность. В исследованиях, как правило, изучают изолированно нейро-, нефро-, гепато- и кардиотоксичность, развивающуюся у детей на фоне лечения ОЛЛ. Однако терапия ОЛЛ предполагает назначение комбинации высокотоксичных препаратов, что существенно затрудняет интерпретацию данных и ответ на вопрос, каким именно препаратом обусловлены те или иные токсические проявления. В связи с этим оптимально проводить комплексный анализ органной токсичности, регистрируемой при проведении всего программного лечения.

Цель исследования — изучить токсичность терапии ОЛЛ по протоколу ALL IC-BFM 2002.

Материалы и методы

Оценка токсичности терапии проведена у 119 больных (69 (57,9 %) мальчиков, 50 (42,1 %) девочек) с впервые установленным диагнозом ОЛЛ, получавших лечение в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 01.11.2003 по 01.11.2012. Медиана возраста составила 6,4 (1–16) года. Все больные получили терапию по международному протоколу ALL IC-BFM 2002 [11].

В соответствии с критериями протокола больных распределяли на прогностические группы риска с последующим получением дифференцированной терапии. Для больных группы стандартного риска терапия была менее интенсивной, тогда как для наилучших результатов в группе высокого риска требовалось проведение наиболее интенсивной (в том числе блоковой) терапии (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных по группам риска

Table 1. Distribution of patients by risk groups

Риск Risk	n	%
Стандартный Standard	40	33,6
Средний Intermediate	59	49,6
Высокий High	20	16,8
Всего Total	119	100

Большинство больных (59 (49,6 %)) относились к группе среднего риска, к группе высокого риска — 20 (16,8 %) пациентов. Оценку побочных эффектов терапии проводили согласно рекомендациям Национального института рака США (National Cancer Institute, NCI) 2-го пересмотра (табл. 2) [12].

Статистический анализ выполняли с использованием пакета статистических программ SPSS-19.00. Оценку параметрических данных проводили посредством сравнения средних величин с помощью критерия Стьюдента. Непараметрические данные сравнивали путем построения таблиц сопряженности признаков по критерию χ^2 Пирсона. Разницу между группами считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты

Лечение ОЛЛ у детей по программе ALL IC-BFM 2002 для групп стандартного и среднего риска включает протокол I, протокол mM/M, протокол II и поддерживающую терапию. Пациенты группы высокого риска вместо протокола mM/M получают лечение по блоковой программе (6 интенсивных многокомпонентных блоковых курсов терапии).

Токсичность лечения по протоколу I

При проведении лечения по протоколу I нефротоксичность отмечена в 24,4 % случаев (I степени — в 10,1 %, II степени — в 14,3 %) и характеризовалась повышением уровней мочевины (до 2,5 нормы (N) при I степени и до 5N при II степени) и креатинина (до 1,5N при I степени и до 3N при II степени). Протеинурия I степени (содержание белка в моче до 3 г/л) выявлена у 19 (15,9 %) детей. Гематурия, также харак-

теризующая нефротоксические проявления, среди больных, включенных в исследование, не отмечалась. Случаев нефротоксичности III–IV степеней не зафиксировано.

В зависимости от прогностической группы риска степень выраженности нефротоксичности была выше у пациентов группы высокого риска (табл. 3).

Среди больных группы высокого риска нефротоксичность I–II степеней встречалась несколько чаще, чем в группах стандартного и среднего риска ($p = 0,09$), что может быть обусловлено изначально большей опухолевой массой и биохимическими признаками синдрома острого лизиса опухоли при проведении химиотерапии.

Гепатотоксичность при использовании цитостатиков в протоколе I была I–II степеней тяжести, отмечалась у 52 (43,7 %) больных и проявлялась повышением уровней билирубина и трансаминаз (до 2,5N при I степени и до 5N при II степени). Более выраженная гепатотоксичность (III–IV степеней) при проведении лечения по протоколу I не наблюдалась.

Одной из причин повышения уровня трансаминаз в биохимическом анализе крови наряду с введением цитостатиков мог стать синдром острого лизиса опухоли в результате распада клеток под действием химиопрепаратов. Кроме этого, биохимические проявления гепатотоксичности имели место, как правило, на 30–39-й дни терапии, чему предшествовали введение L-аспарагиназы, циклофосфана и начало приема 6-меркаптопурина.

Сочетанное повышение уровней трансаминаз и билирубина (до 1,5N) отмечено у 49 (41,2 %) больных. Кроме этого, повышение уровня билирубина до 2N наблюдалось у 2 (1,7 %) больных с инфекционным синдромом, развившимся при проведении лечения по протоколу I и снижении уровня нейтрофилов в общем анализе крови $< 0,5$ тыс/мкл.

Гипоальбуминемия (< 3 г/дл) и гипопропротеинемия (< 6 г/дл), потребовавшие заместительной терапии альбумином, выявлены у 51 (42,8 %) пациента, у 20 (16,8 %) из них — в первые 2 нед лечения по протоколу I (пациенты с признаками синдрома острого лизиса опухоли с инициальным лейкоцитозом > 50 тыс/мкл). К моменту окончания фазы I протокола I заместительная терапия альбумином была проведена 48 (40,3 %) больным.

Диспепсический синдром (стоматит, тошнота и рвота, нарушения стула, клинико-инструментальные признаки панкреатита) I–III степеней тяжести, отмеченный при проведении лечения по протоколу I, выявлен у 119 (100 %) больных. Ни в одном случае изменения сроков введения химиопрепаратов в связи с диспепсическим синдромом не потребовалось.

Стоматит I–III степеней, относящийся в соответствии со шкалой токсичности NCI (2-й пересмотр) к признакам диспепсического синдрома, наблюдался у 55 (46,2 %) пациентов. Наиболее тяжелые проявления стоматита при проведении лечения по протоколу I были

Таблица 2. Шкала токсичности Национального института рака США, 2-й пересмотр

Table 2. Toxicity scale of National Cancer Institute (NCI) USA, 2nd version

Показатель Parameter	0 степень Grade 0	I степень Grade I	II степень Grade II	III степень Grade III	IV степень Grade IV
1. Побочные нефротоксические эффекты цитостатиков 1. Adverse nephrotoxic effects of cytostatics					
Мочевина крови Blood urea	1,25N	1,26–2,5N	2,6–5,0N	5,1–10,0N	>10,0N
Креатинин крови Blood creatinine	N	<1,5N	1,5–3,0N	3,1–6,0N	>6,0N
Протеинурия, г/л Proteinuria, g/L	—	<3	3–10	>10	Нефротический синдром Nephrotic syndrome
Клиренс креатинина, % Creatinine clearance, %	N	75	50–74	25–49	<25
Гематурия Hematuria	—	Эритроциты в моче (микроскопически) Erythrocytes in urine (microscopically)	Кровь в моче (макроскопически) Blood in the urine (macroscopically)	Сгустки крови в моче Blood clots in the urine	Требуется трансфузия эритроцитарной массы RBC transfusion required
2. Побочные гепатотоксические эффекты цитостатиков 2. Adverse hepatotoxic effects of cytostatics					
Билирубин крови Blood bilirubin	N	—	<1,5N	1,5–3,0N	>3,0N
Трансаминазы крови Blood transaminases	N	≤2,5N	2,6–5,0N	5,1–20,0N	>20,0N
Щелочная фосфатаза крови Blood alkaline phosphatase	N	≤2,5N	2,6–5,0N	5,1–20,0N	>20,0N
Общий белок крови, г/дл Total blood protein, g/dL	N	>5,0–6,0	>4,5–5,0	>4,0–4,5	<4,0
Альбумин крови, г/дл Blood albumin, g/dL	N	>3,0–5,0	>2,5–3,0	>2,0–2,5	<2,0
Клиническая картина Clinical symptoms	—	—	—	Прекома Precoma	Кома Coma
3. Степень выраженности диспепсического синдрома 3. The severity of dyspeptic syndrome					
Стоматит (состояние слизистой оболочки полости рта) Stomatitis (oral mucosa condition)	—	Раздражение, гиперемия Irritation, hyperemia	Гиперемия/воспаление, изъязвления, возможность принимать твердую пищу Hyperemia/inflammation, ulceration, ability to take solid food	Язвы, возможность принимать только жидкую пищу Ulcers, it is possible to take only liquid food	Питание <i>per os</i> не представляется возможным Oral intake is not possible
Тошнота и рвота Nausea and vomiting	—	Тошнота и рвота 1 раз в день Nausea and vomiting once a day	Кратковременная рвота (2–5 раз в день) Short-term vomiting (2–5 times a day)	Рвота (6–10 раз в день), требующая коррекции Vomiting (6–10 times a day) requiring correction	Неукротимая рвота (более 10 раз в день) Uncontrollable vomiting (more than 10 times a day)
Диарея Diarrhea	—	Преходящая, менее 2 дней, стул 2–3 раза в день Transient, less than 2 days, stools 2–3 times a day	Терпимая, но более 2 дней, стул 4–6 раз в день Tolerable, but more than 2 days, stools 4–6 times a day	Стул 6–10 раз в день Stools 6–10 times a day	Геморрагическая, обезвоживание, стул >10 раз в день Hemorrhagic, dehydration, stools >10 times a day

Продолжение табл. 2

Continuation of table 2

Показатель Parameter	0 степень Grade 0	I степень Grade I	II степень Grade II	III степень Grade III	IV степень Grade IV
Задержка стула Constipation	—	—	Задержка стула 48 ч Stool retention 48 hours	Паралитический илеус <96 ч Paralytic ileus <96 hours	Паралитический илеус >96 ч Paralytic ileus >96 hours
Панкреатит (клиническая картина) Pancreatitis (clinical symptoms)	—	—	Присутствуют симптомы Symptoms are present	Требуется госпитализация Hospitalization required	Панкреонекроз Pancreatic necrosis
Панкреатит (данные ультразвукового исследования) Pancreatitis (ultrasound data)	—	—	Увеличение размера поджелудочной железы менее чем в 2 раза Pancreas enlargement less than 2 times	Увеличение размера поджелудочной железы более чем в 2 раза Pancreas enlargement more than 2 times	Псевдокисты Pseudocysts

4. Побочные нейротоксические эффекты цитостатиков**4. Adverse neurotoxic effects of cytostatics**

Настроение Mood	N	Легкая депрессия или тревожность Mild depression or anxiety	Депрессия или тревожность средней степени Moderate depression or anxiety	Тяжелая депрессия или тревожность Severe depression or anxiety	Суицидальные мысли Suicidal ideation
Изменение психики и поведения Mental and behavioral change	Возбуждение Excitation	Преходящая вялость Transient lethargy	Сонливость (менее 50 % дневного времени) Sleepiness (less than 50 % of daytime)	Сонливость (более 50 % дневного времени) Sleepiness (more than 50 % of daytime)	Кома Coma
Периферические неврологические расстройства Peripheral neurological disorders	—	Парестезии и снижение сухожильных рефлексов Paresthesia and decreased tendon reflexes	Тяжелые парестезии и легкая мышечная слабость Severe paresthesia and mild muscle weakness	Парестезии и/или значительная утрата движения Paresthesia and/or significant loss of movement	Паралич Paralysis
Мозжечковые нарушения Cerebellar disorders	—	Легкая дискоординация, дисдиадохокinesis Mild discoordination, dysdiadochokinesis	Интенционный тремор, дисметрия, скандированная речь, нистагм Intention tremor, dysmetria, slurred speech, nystagmus	Двигательная атаксия Motor ataxia	Мозжечковый некроз Cerebellar necrosis
Боль (связанная только с введением цитостатиков) по шкале боли, баллы Pain (associated only with cytostatics) according to the pain scale, points	—	≤2	3–5	6–9	10 (некупирующаяся боль) (uncontrollable pain)

5. Побочные кардиотоксические эффекты цитостатиков**5. Adverse cardiotoxic effects of cytostatics**

Ритм Rhythm	N	Транзиторное нарушение, симптомов нет Transient, no symptoms	Возвратное, персистирующее нарушение Recurrent, persistent disorder	Нарушение ритма, требующее коррекции Arrhythmia requiring correction	Гипотензия, желудочковая тахикардия, фибрилляция Hypotension, ventricular tachycardia, fibrillation
----------------	---	---	--	---	--

Продолжение табл. 2
Continuation of table 2

Показатель Parameter	0 степень Grade 0	I степень Grade I	II степень Grade II	III степень Grade III	IV степень Grade IV
Перикард Pericardium	N	Только инструментальные методы выявляют нарушения Only instrumental methods detect disorders	Перикардит Pericarditis	Требуется постановка дренажа Drainage required	Тампонада Tamponade
Фракция укорочения (данные эхокардиографии), % Shortening fraction (echocardiography data), %	>30	24–30	20–24	<20	—
Артериальное давление систолическое, мм рт. ст. Arterial pressure systolic, mm Hg	N	± 10	± 20	± 30	± 40
Артериальное давление диастолическое, мм рт. ст. Arterial pressure diastolic, mm Hg	N	± 5	± 10	± 15	± 20
6. Побочные дерматологические эффекты цитостатиков 6. Adverse dermatological effects of cytostatics					
Реакции и поражения кожи Skin reactions and lesions	—	Эритема Erythema	Сухое шелушение кожи Skin dry peeling	Мокнувшие сыпи Moist rashes	Экссфолиативный дерматит, некрозы, требующие хирургического вмешательства Exfoliative dermatitis, necrosis requiring surgical intervention
Выпадение волос Hair loss	—	Минимальное облысение Minimal alopecia	Умеренное очаговое облысение Moderate focal alopecia	Полное обратимое облысение Complete reversible alopecia	Необратимая алоpecia Irreversible alopecia
7. Побочные коагулологические эффекты цитостатиков 7. Adverse coagulological effects of cytostatics					
Фибриноген Fibrinogen	N	0,99–0,75N	0,74–0,5N	0,49–0,25N	<0,25N
Протромбиновое время Prothrombin time	N	1,01–1,25N	1,26–1,5N	1,51–2,0N	>2,0N
Кровотечения Bleeding	—	Появление петехий Petechiae appearance	Умеренная кровопотеря, требующая 1–2 трансфузий за курс химиотерапии Moderate blood loss requiring 1–2 transfusions per chemotherapy course	Выраженная кровопотеря, требующая 3–4 трансфузий за курс химиотерапии Severe blood loss requiring 3–4 transfusions per chemotherapy course	Кровопотеря, требующая >4 трансфузий за курс химиотерапии Blood loss requiring >4 transfusions per chemotherapy course
8. Температура тела 8. Body temperature					
Температура тела Body temperature	N	38 °C	38–40 °C в течение <24 ч 38–40 °C for <24 hours	Выше 40 °C в течение >24 ч Above 40 °C for >24 hours	—

Продолжение табл. 2

Continuation of table 2

Показатель Parameter	0 степень Grade 0	I степень Grade I	II степень Grade II	III степень Grade III	IV степень Grade IV
9. Побочные эффекты цитостатиков со стороны дыхательной системы 9. Adverse respiratory effects of cytostatics					
Клинические данные Clinical data	N	—	Одышка при значительной физической нагрузке Dyspnea with significant exertion	Одышка при обычной физической нагрузке Dyspnea during normal exertion	Одышка в покое Dyspnea at rest
Дыхательная функция Respiratory function	N	Тахипноэ Tachypnea	Диспноэ Dyspnea	Нуждается в кислороде Requires oxygen	Искусственная вентиляция легких Artificial lung ventilation
Жизненная емкость легких Lung vital capacity	N	Снижена на 10–20 % Reduced by 10–20 %	Снижена на 21–35 % Reduced by 21–35 %	Снижена на 36–50 % Reduced by 36–50 %	Снижена более чем на 50 % Reduced by more than 50 %
PaO ₂ , мм рт. ст. PaO ₂ , mm Hg	>90	80–89	65–79	50–64	<49
SO ₂ , %	>95	94–95	91–93	86–90	≤85
10. Гематологическая токсичность цитостатиков (в отношении лимфоцитов и нейтрофилов применимо к детям старше 5 лет) 10. Hematological toxicity of cytostatics (for lymphocytes and neutrophils only applicable to children over 5 years of age)					
Лейкоциты, тыс/мкл Leukocytes, ths/μl	>4,0	3,0–3,9	2,0–2,9	1,0–1,9	<1,0
Нейтрофилы, тыс/мкл Neutrophils, ths/μl	>2,0	1,5–1,9	1,0–1,4	0,5–0,9	<0,5
Лимфоциты, тыс/мкл Lymphocytes, ths/μl	>2,0	1,5–1,9	1,0–1,4	0,5–0,9	<0,5
Тромбоциты, тыс/мкл Platelets, ths/μl	N	75,0–N	50,0–74,9	25,0–49,0	<25,0
Гемоглобин, г/дл Hemoglobin, g/dL	N	10,0–N	8,0–9,9	6,5–7,9	<6,5
11. Побочные метаболические нарушения, обусловленные действием цитостатиков 11. Adverse metabolic disorders due to cytostatics					
Кальций, мг/дл Calcium, mg/dL	N	8,4–7,8/ 10,6–11,5	7,7–7,0/ 11,6–12,5	6,9–6,1/ 12,6–13,5	<6,1/>13,5
Магний, ммоль/л Magnesium, mmol/L	N	1,4–1,2	1,1–0,9	0,8–0,6	<0,6
Калий, ммоль/л Potassium, mmol/L	N	3,1–3,4/ 5,5–5,9	2,6–3,0/ 6,0–6,4	2,1–2,5/ 6,5–6,9	<2,1/>6,9
Натрий, ммоль/л Sodium, mmol/L	N	130–134/ 146–149	125–129/ 150–155	116–124/ 156–164	<116/>164
Амилаза Amylase	N	<1,5N	1,5–2,0N	2,1–5,0N	>5,0N
12. Другая токсичность 12. Other toxicity					
Снижение массы тела, % Weight loss, %	<5,0	5,0–9,9	10,0–19,9	≥20,0	—

Окончание табл. 2

End of table 2

Показатель Parameter	0 степень Grade 0	I степень Grade I	II степень Grade II	III степень Grade III	IV степень Grade IV
Индекс Карновского/ Ланского, % Karnovsky/Lansky index, %	90–100	70...<90	50...<70	30...<50	<30
Инфекция Infection	—	—	Антибиотики <i>per os</i> Antibiotics <i>per os</i>	Антибиотики внутривенно Antibiotics intravenously	Жизнеугро- жающая Life-threatening

Примечание. N — норма.

Note. N — norm.

Таблица 3. Нефротоксичность цитостатиков в зависимости от прогностической группы риска больных острым лимфобластным лейкозом

Table 3. Nephrotoxicity of cytostatics in patients with acute lymphoblastic leukemia according to prognostic risk group

Степень нефротоксичности Degree of nephrotoxicity	Группа стандартного риска Standard risk group		Группа среднего риска Intermediate risk group		Группа высокого риска High risk group	
	n	%	n	%	n	%
I	2	1,7	6	5,0	4	3,4
II	1	0,8	4	3,4	12	10,0

III степени (у 9 (7,6 %) больных) и характеризовались возникновением язв на слизистой оболочке полости рта с сохранением способности принимать жидкую пищу. Данные проявления, как правило, возникали на 31–36-й дни терапии.

Отмеченные в нашем исследовании тошнота и рвота I–II степеней тяжести (100 % пациентов) были обусловлены не только побочными эффектами цитостатиков, но и интоксикационным синдромом, средствами для наркоза (при постановке центрального венозного катетера, выполнении спинномозговых и костномозговых пункций), а также синдромом острого лизиса опухоли при проведении химиотерапии. При выполнении адекватной антиэметической терапии тошнота и рвота III–IV степеней не были характерными побочными эффектами лечения по протоколу I.

Расстройства стула (диарея/обстипация) осложнили терапию у 45 (37,8 %) больных. Диарея I и II степеней наблюдалась у 15 (12,6 %) и 11 (9,2 %) пациентов соответственно, диарея III степени (с частотой жидкого стула до 10 раз в сутки) — у 2 (1,7 %). Задержка стула на период до 48 ч (II степень) отмечалась у 13 (10,9 %), до 96 ч с развитием паралитического илеуса — у 4 (3,4 %) пациентов. Расстройства стула IV степени в нашем исследовании не наблюдались.

Панкреатит II степени зафиксирован только у 1 (0,8 %) больного. Более тяжелые панкреатотоксические эффекты не выявлены.

Побочные нейротоксические эффекты в виде кратковременной преходящей вялости были I степени и отмечались у 12 (10 %) больных. Изменения настроения в виде умеренной депрессии родители отмечали у 29 (24,4 %) детей, что может быть связано не только с проведением химиотерапии, но и с нахождением ребенка в клинике, выполнением диагностических (в том числе инвазивных) процедур. Более выраженные (II–IV степеней) проявления нейротоксичности не были характерны при проведении лечения по протоколу I.

Среди кардиологических побочных эффектов терапии у 14 (11,8 %) больных отмечались транзиторные нарушения ритма (как правило, при проведении фазы I) и изменения артериального давления на 5–10 мм рт. ст. по сравнению с возрастной нормой, независимо от фазы протокола I. Клинико-инструментальных проявлений кардиологической токсичности II–IV степеней не было.

Побочные дерматологические эффекты в виде транзиторной эритемы и облысение наблюдались у 119 (100 %) больных и характеризовали II степень выраженности дерматологической токсичности. Клинических проявлений дерматологической токсичности III–IV степеней тяжести не отмечено.

Коагулологические нарушения при проведении лечения по протоколу I (клинические и гемостазиологические) встречались у 103 (86,5 %) больных и по степени выраженности были I–II степеней. Снижение уровня фибриногена на 25 % от нормы и/или появление петехий на коже (I степень коагулологических побочных эффектов) отмечены у 69 (57,9 %) детей, на 25–50 % (II степень) — у 34 (28,6 %). Более выраженные побочные коагулологические эффекты цитостатиков (III степень) зафиксированы у 2 (1,7 %) пациентов.

Температурная реакция, сопровождающая введение цитостатиков и/или отмечаемая непосредственно после их введения, также является одним из типов побочных эффектов химиотерапевтического лечения

в соответствии с NCI (2-й пересмотр). Повышение температуры тела не наблюдалось ни в одном случае.

Побочные эффекты цитостатиков со стороны дыхательной системы отмечались как компонент аллергической реакции на L-аспарагиназу у 2 (1,7 %) больных (появление одышки в покое наряду с гиперемией кожи) и имели IV степень выраженности. Снижение PaO_2 не было связано непосредственно с введением цитостатических препаратов, но отмечалось в 6 (5 %) случаях при присоединении инфекционного синдрома и развитии пневмонии при проведении лечения по протоколу I.

Токсические гематологические эффекты цитостатиков в отношении лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови в соответствии со шкалой токсичности NCI (2-й пересмотр) рекомендовано оценивать у больных старше 5 лет. Среди 119 пациентов, которым проводилась оценка токсических явлений терапии, в возрастной группе старше 5 лет оказались 69 (57,9 %) больных. Гематологическая токсичность той или иной степени выраженности была характерна для всех больных при проведении лечения по протоколу I.

Снижение уровня лейкоцитов крови до 3 тыс/мкл (лейкопения I степени) выявлено лишь у 3 (4,3 %) больных группы стандартного риска. У пациентов групп среднего и высокого риска снижение уровня лейкоцитов было ниже 3 тыс/мкл. Лейкопения II степени (снижение уровня лейкоцитов крови до 2 тыс/мкл) отмечалась у 13 (18,8 %) больных: у 9 (13 %) – группы стандартного и у 4 (5,8 %) – среднего риска. Лейкопения III степени (снижение уровня лейкоцитов крови до 1 тыс/мкл) осложнила лечение в 37 (53,6 %) случаях: у 7 (10,1 %) больных группы стандартного риска, у 24 (34,8 %) – среднего и у 6 (8,7 %) – высокого риска. Лейкопения IV степени (уровень лейкоцитов крови ниже 1 тыс/мкл) была характерна для 7 (10,1 %) больных группы среднего и для 9 (13 %) пациентов группы высокого риска.

Нейтропения в крови при проведении лечения по протоколу I выявлена у 53 (76,8 %) больных. Нейтропения I степени наблюдалась у 2 (2,9 %) больных группы стандартного риска. Нейтропения II степени (снижение уровня нейтрофилов крови до 1 тыс/мкл) отмечена в 15 (21,7 %) случаях: у 12 (17,4 %) больных группы стандартного и у 3 (4,3 %) – среднего риска. Нейтропения III степени зафиксирована у 17 (24,6 %), 9 (13 %) и 7 (10,1 %) больных групп стандартного, среднего и высокого риска соответственно. При нейтропении IV степени уровень нейтрофилов в крови снижается до $<0,5$ тыс/мкл, данное состояние выявлено у 19 (27,5 %) пациентов: у 8 (11,6 %) – группы среднего и у 11 (15,9 %) – высокого риска.

Лейкопения и нейтропения IV степени, как правило, отмечались на 41–64-й дни протокола I (фаза 2: цитарабин и 6-меркаптопурин) и стали причиной нарушения сроков введения цитостатиков на 1–5 дней у 26 (38 %) больных.

Тромбоцитопения при проведении лечения по протоколу I была II–IV степеней и также зависела от прогностической группы риска. Тромбоцитопения II степени (снижение уровня тромбоцитов в крови от 74,9 до 50,0 тыс/мкл) отмечена у 16 (23,2 %) пациентов группы стандартного и у 12 (17,4 %) – среднего риска. Тромбоцитопения III степени – у 4 (5,8 %), 9 (13 %) и 8 (11,6 %) больных групп стандартного, среднего и высокого риска соответственно. Тромбоцитопения IV степени выявлена у 11 (15,9 %) пациентов группы среднего и у 9 (13 %) – высокого риска. Во всех случаях тромбоцитопении <20 тыс/мкл проводили трансфузии тромбоконцентрата. У 3 больных с лейкопенией IV степени и развившимся инфекционным синдромом трансфузии тромбоконцентрата выполняли при уровне тромбоцитов 22–27 тыс/мкл.

Снижение уровня гемоглобина у больных ОЛЛ при проведении лечения по протоколу I было II–IV степеней. Снижение уровня гемоглобина II степени (8,0–9,9 г/дл) наблюдалось у 13 (18,8 %) пациентов группы стандартного и у 6 (8,7 %) – среднего риска. Снижение уровня гемоглобина III степени (6,5–7,9 г/дл) – у 5 (7,2 %), 26 (37,7 %) и 16 (23,2 %) больных групп стандартного, среднего и высокого риска соответственно. Снижение уровня гемоглобина IV степени ($<6,5$ г/дл) – у 1 (1,4 %) больного группы среднего и у 2 (2,9 %) – высокого риска.

Следовательно, гематологическая токсичность III–IV степеней тяжести (снижение уровней лейкоцитов $<1,9$ тыс/мкл, нейтрофилов $<0,9$ тыс/мкл, тромбоцитов $<49,0$ тыс/мкл и гемоглобина $<7,9$ г/дл) достоверно чаще встречалась в группе высокого риска ($p = 0,02$). Отмеченная при лечении по протоколу I гематологическая токсичность III–IV степеней стала причиной увеличения интервалов между введениями химиопрепаратов (как правило, при проведении фазы 2) у 34 (28,6 %) больных на $4,1 \pm 2,3$ дня.

Среди метаболических нарушений, отмеченных на этапе индукции терапии, обращало внимание повышение содержания калия при развитии синдрома острого лизиса опухоли. Выявленное повышение было I степени (5,5–5,9 ммоль/л) и отмечалось у 8 (6,7 %) больных группы высокого риска. Тем не менее наблюдаемые эпизоды гипокалиемии не являлись отражением метаболических токсических эффектов цитостатиков, а, вероятно, стали результатом синдрома острого лизиса опухоли. При контроле содержания электролитов крови при введении химиопрепаратов вне синдрома острого лизиса опухоли гипокалиемия II–III степеней отмечалась у 19 (15,9 %) больных и потребовала коррекции проводимой инфузионной терапии. Изменений концентрации натрия и магния не зафиксировано. Гипокальциемия III степени, потребовавшая коррекции, выявлена у 5 (4,2 %) больных. Отклонений от протокола лечения, обусловленных электролитными нарушениями, в нашем исследовании не было.

Кроме выше представленных вариантов токсичности, критерии NCI (2-й пересмотр) включают такие показатели, как снижение массы тела, индекс Карновского/Ланского и инфекционные осложнения, объединенные в понятие «другая токсичность». Снижение массы тела, отмеченное при проведении лечения по протоколу I, наблюдалось у 49 (41,1 %) больных и не превышало 5,0–9,9 % (I степень). Индекс Карновского/Ланского 90–100 % выявлен у 12 (10,1 %) больных, 70...<90 % – у 63 (52,9 %), 50...<70 % – у 23 (19,3 %), 30...<50 % – у 15 (12,6 %) и <30 % – у 6 (5 %). Инфекционные осложнения при проведении лечения по протоколу I отмечены в 84 (70,6 %) случаях и потребовали парентерального назначения антибиотиков. Жизнеугрожающие инфекционные осложнения (сепсис, пневмония, сопровождающаяся дыхательной недостаточностью II–III степеней, инфекции мягких тканей),

потребовавшие назначения антибиотиков 2–3-й линий и противогрибковых препаратов у 36 (30,2 %) больных, достоверно чаще ($p = 0,02$) встречались в группе высокого риска по сравнению с группой стандартного риска (12 (10,1 %) против 2 (1,7 %)) и в группе среднего риска по сравнению с группой стандартного риска (22 (18,5 %) против 2 (1,7 %)). Инфекционные осложнения (как правило, в сочетании с проявлениями гематологической токсичности) стали причиной увеличения сроков введения химиопрепаратов у 33 (27,7 %) пациентов на $5,3 \pm 3,6$ дня.

Следовательно, наиболее частыми побочными эффектами цитостатиков при проведении лечения по протоколу I были гематологическая (I–IV степеней), метаболическая (I–III степеней) токсичность и диспепсический синдром (I–III степеней) (табл. 4).

Таблица 4. Побочные токсические эффекты цитостатиков при проведении лечения по протоколу I

Table 4. Adverse cytostatics effects during protocol I treatment

Токсичность Toxicity	I степень Grade I		II степень Grade II		III степень Grade III		IV степень Grade IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Нефротоксичность Nephrotoxicity	12	10,1	17	14,3	0	0	0	0
Гепатотоксичность Hepatotoxicity	29	24,4	23	19,3	0	0	0	0
Диспепсический синдром Dyspeptic syndrome	67	56,3	43	36,1	9	7,6	0	0
Нейротоксичность Neurotoxicity	12	10,0	0	0	0	0	0	0
Кардиологическая Cardiotoxicity	14	11,8	0	0	0	0	0	0
Кожная Skin	0	0	119	100	0	0	0	0
Коагулологическая Coagulological	69	57,9	34	28,6	2	1,7	0	0
Дыхательная Respiratory	0	0	0	0	0	0	2	1,7
Гематологическая*: Hematological*:								
лейкопения leukopenia	3	4,3	13	18,8	37	53,6	16	23,2
нейтропения neutropenia	2	2,9	15	21,7	17	24,6	19	27,5
анемия anemia	0	0	19	27,5	47	68,1	3	4,3
тромбоцитопения thrombocytopenia	0	0	28	40,6	21	30,4	20	28,9
Метаболическая Metabolic	8	6,7	12	10,1	14	11,8	0	0

*Гематологическую токсичность оценивали для пациентов старше 5 лет, которых в исследуемой группе было 69 (57,9 % от всех больных, включенных в анализ токсичности терапии).

*Hematological toxicity was assessed for patients older than 5 years, of whom there were 69 patients in the study group (57.9 % of all patients included in the toxicity analysis).

При проведении лечения по протоколу I достоверно реже ($p = 0,05$) встречались такие виды тяжелой токсичности, как нефротоксичность, гепатотоксичность, кардиологическая, дыхательная, кожная и коагулологическая. У больных группы высокого риска чаще ($p = 0,02$) встречались гематологическая токсичность и инфекционные осложнения. Для других видов токсичности достоверная связь с группой риска не установлена.

Токсичность лечения по протоколу mM/M

Лечение по протоколу mM/M проводится в течение 56 дней, включает метотрексат (2000 и 5000 мг/м²) и 6-меркаптопурин (25 мг/м²). Лечение по протоколу mM/M показано больным групп стандартного и среднего риска, которых среди 119 пациентов, включенных в анализ токсичности, было 99 (83,2 %). В соответствии с иммунофенотипом ОЛЛ и протоколом лечения 80 (80,8 %) пациентов с ОЛЛ из В-клеток-предшественниц (В-ОЛЛ) получили метотрексат в дозе 2000 мг/м² (протокол mM) и 19 (19,2 %) пациентов с ОЛЛ из Т-клеток-предшественниц (Т-ОЛЛ) — 5000 мг/м² (протокол М).

Проявления нефротоксических побочных эффектов цитостатиков в виде повышения уровней мочевины крови (до 2,5N при I степени и до 5N при II степени) и креатинина (до 1,5N при I степени и до 3N при II степени) отмечены у 36 (36,4 %) больных (табл. 5).

Таблица 5. Нефротоксические эффекты при проведении лечения по протоколу mM/M

Table 5. Nephrotoxicity during protocol mM/M treatment

Степень токсичности Degree of toxicity	В-ОЛЛ (n = 80) B-ALL (n = 80)		Т-ОЛЛ (n = 19) T-ALL (n = 19)	
	n	%	n	%
I	11	13,7	12	63,2
II	8	10,0	5	26,3

Примечание. Здесь и в табл. 6, 7: В-ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз из В-клеток-предшественниц; Т-ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз из Т-клеток-предшественниц.
Note. Here and in tables 6, 7: B-ALL — acute lymphoblastic leukemia from B-cells precursors; T-ALL — acute lymphoblastic leukemia from T-cell precursors.

Различий в проявлении нефротоксических побочных эффектов цитостатиков в зависимости от прогностической группы риска больных не выявлено. Несмотря на различное число больных в анализируемых по иммунофенотипу группах, отмечено, что нефротоксичность чаще встречалась при Т-ОЛЛ (у 17 (89,5 %) из 19 больных), чем при В-ОЛЛ (у 19 (23,7 %) из 80 больных) ($p = 0,04$). Полученные данные, вероятно, могут быть обусловлены разной дозой метотрексата в протоколе М — 5000 мг/м² при Т-ОЛЛ и 2000 мг/м² при В-ОЛЛ. Нефротоксичность III–IV степеней тяжести (уровень мочевины крови 5,1–10,0N и >10,0N; уровень

креатинина 3,1–6,0N и >6,0N; протеинурия 10 г/л и/или гематурия, требующая заместительной терапии эритроцитарной массой) среди больных, включенных в исследование, не отмечалась. Нефротоксические побочные эффекты были купированы назначением инфузионной терапии, форсированного диуреза и не стали причиной нарушения сроков лечения по протоколу mM/M.

Гепатотоксичность, оцениваемая по уровням общего билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы, общего белка и альбумина, была I–IV степеней и отмечалась у 86 (86,7 %) пациентов. Гепатотоксичность не зависела от прогностической группы риска, но чаще ($p = 0,03$) встречалась при Т-ОЛЛ, чем при В-ОЛЛ (табл. 6).

Повышение уровня общего билирубина в крови было II–IV степеней, причем IV степень встречалась только у больных Т-ОЛЛ (10,5 %). Рост уровня общего билирубина крови до 3N (III степень) почти в 6 раз чаще отмечался при Т-ОЛЛ, чем при В-ОЛЛ (57,9 % против 10,0 %) ($p = 0,03$). Показатели общего билирубина, соответствующие II степени гепатотоксичности, на 12,4 % чаще наблюдались в группе больных В-ОЛЛ.

Рост показателей трансаминаз крови был I–III степеней при Т- и В-ОЛЛ, но только при II степени были получены достоверные различия: у больных, получивших метотрексат в дозе 5000 мг/м², частота встречаемости гепатотоксичности II степени оказалась более чем в 2 раза выше, чем в группе больных, где доза метотрексата была 2000 мг/м² ($p = 0,05$). Повышение уровня щелочной фосфатазы было I–II степеней и не зависело от дозы метотрексата.

Снижение уровня общего белка в крови, как правило (26,2 % при В-ОЛЛ и 26,3 % при Т-ОЛЛ), было I степени, более выраженная гипопроотеинемия (II–III степеней) встречалась в 8,7–21 % случаев и не зависела от дозы метотрексата. При исследовании гипоальбуминемии также не выявлено ее зависимости от дозы метотрексата. Снижение уровня альбумина соответствовало I степени (53,7 % при В-ОЛЛ и 68,4 % при Т-ОЛЛ) и II степени (23,7 % при В-ОЛЛ и 15,8 % при Т-ОЛЛ) анализируемой токсичности.

Биохимические проявления гепатотоксичности не зависели от этапа протокола М и одинаково часто встречались как при 1-м, так и при 4-м введении метотрексата. Гепатотоксические побочные эффекты были купированы назначением инфузионной терапии, заместительной терапии альбумином (в 73 (73,7 %) случаях). Указанные побочные эффекты в 3 (3 %) случаях стали причиной удлинения сроков лечения по протоколу mM/M. Гепатопротекторы вводили при повышении трансаминаз II–III степеней в 23 (23,2 %) случаях.

Диспепсический синдром I–IV степеней наблюдался у 99 (100 %) больных и характеризовался стоматитом, тошнотой/рвотой, диареей/задержкой стула. Достоверных различий в степени выраженности

Таблица 6. Гепатотоксические эффекты при проведении лечения по протоколу mM/M

Table 6. Hepatotoxicity during protocol mM/M treatment

Степень токсичности Degree of toxicity	В-ОЛЛ (n = 80) B-ALL (n = 80)		Т-ОЛЛ (n = 19) T-ALL (n = 19)	
	n	%	n	%
Общий билирубин Total bilirubin				
I	0	0	0	0
II	31	38,7	5	26,3
III	8	10,0	11	57,9
IV	0	0	2	10,5
Аланинаминотрансфераза/аспартатаминотрансфераза Alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase				
I	51	63,7	8	42,1
II	15	18,7	8	42,1
III	2	2,5	3	15,8
IV	0	0	0	0
Щелочная фосфатаза Alkaline phosphatase				
I	15	18,7	5	26,3
II	13	16,2	7	36,8
III	0	0	0	0
IV	0	0	0	0
Общий белок Total protein				
I	21	26,2	5	26,3
II	12	15,0	4	21,0
III	7	8,7	2	10,5
IV	0	0	0	0
Альбумин Albumin				
I	43	53,7	13	68,4
II	19	23,7	3	15,8
III	0	0	0	0
IV	0	0	0	0

диспепсического синдрома в зависимости от прогностической группы риска не выявлено (табл. 7).

Стоматит, являющийся одним из наиболее частых побочных эффектов во время лечения метотрексатом в высоких дозах, отмечен у всех (100 %) пациентов. Наиболее часто (85 % при В-ОЛЛ) стоматит был I степени. Более выраженный стоматит (II–III степеней) при В-ОЛЛ наблюдался существенно реже, чем при

Таблица 7. Диспепсический синдром при проведении лечения по протоколу mM/M

Table 7. Dyspeptic syndrome during protocol mM/M treatment

Степень токсичности Degree of toxicity	В-ОЛЛ (n = 80) B-ALL (n = 80)		Т-ОЛЛ (n = 19) T-ALL (n = 19)	
	n	%	n	%
Стоматит Stomatitis				
I	68	85,0	7	36,8
II	7	8,7	8	42,1
III	5	6,3	3	15,8
IV	0	0	1	5,3
Тошнота/рвота Nausea/vomiting				
I	64	80,0	17	89,4
II	13	16,2	1	5,3
III	3	3,8	1	5,3
IV	0	0	0	0
Диарея Diarrhea				
I	3	3,7	2	10,5
II	3	3,7	0	0
III	0	0	0	0
IV	0	0	0	0
Задержка стула Constipation				
I	0	0	0	0
II	11	13,7	2	10,5
III	3	3,7	1	5,3
IV	0	0	0	0

Т-ОЛЛ, — 15 % против 57,9 % соответственно. Стоматит III степени осложнил лечение 6,3 % больных В-ОЛЛ и 15,8 % больных Т-ОЛЛ. В 1 случае (пациент с Т-ОЛЛ) явления стоматита были IV степени и характеризовались выраженными язвами на слизистой оболочке полости рта, болевым синдромом, невозможностью принимать пищу энтерально, в связи с чем проводились обезболивание морфином, местная антисептическая терапия и назначено парентеральное питание.

Тошнота и рвота I степени беспокоили 80,0 % пациентов с В-ОЛЛ и 89,4 % пациентов с Т-ОЛЛ, II степени — 16,2 и 5,3 % соответственно. Более выраженные эметогенные побочные эффекты, характеризующиеся частотой эпизодов рвоты от 6 до 10 раз в сутки (III степень токсичности), отмечали в 3,8 % случаев при В-ОЛЛ и в 5,3 % — при Т-ОЛЛ. Кроме этого, следует помнить,

что спинномозговая пункция с эндолюмбальным введением метотрексата проводится под общим обезболиванием, что также повышает эметогенный потенциал проводимого лечения.

Диарея I–II степеней у больных В-ОЛЛ была редким побочным эффектом и отмечалась в 3,7 % случаев. При Т-ОЛЛ данный показатель составил 10,5 %. Задержка стула II–III степеней была редким явлением и осложнила лечение 17,4 % больных В-ОЛЛ и 15,8 % больных Т-ОЛЛ. Следует отметить, что I и IV степени задержки стула среди больных, включенных в исследование, не зафиксированы. Ни в одном случае изменения сроков введения химиопрепаратов в связи с диспепсическим синдромом не происходило.

Нейротоксические побочные эффекты при проведении лечения по протоколу mM/M были представлены изменением настроения (тревожностью, легкой депрессией) и поведения (преходящей вялостью и сонливостью). Данные проявления были I–II степеней и отмечались у 12 (12,1 %) пациентов независимо от дозы метотрексата и прогностической группы риска.

Среди кардиотоксических эффектов проводимой терапии у 11 (11,1 %) больных наблюдались транзиторные нарушения ритма и изменения артериального давления на 5–10 мм рт. ст. по сравнению с возрастной нормой. Выявленные изменения соответствовали I степени токсичности. Клинико-инструментальных проявлений кардиологической токсичности II–IV степеней не зафиксировано.

Побочные дерматологические эффекты цитостатиков характеризовались алопецией (у 100 % больных), которая была обратима. Эритема отмечалась у 4 (21 %) больных Т-ОЛЛ и у 12 (15 %) – В-ОЛЛ и была I степени. Эксфолиативный дерматит выявлен в 1 (1 %) случае (у больной Т-ОЛЛ с длительной элиминацией метотрексата).

Коагулологические нарушения, отмеченные при проведении лечения по протоколу mM/M, характеризовались снижением уровня фибриногена в гемостазиограмме до 0,75N, что соответствовало I степени, и наблюдались у 12 (12,1 %) пациентов. Более выраженные (II–IV степеней) коагулологические эффекты не выявлены. Клинических проявлений коагулологических нарушений не было.

Температурная реакция, сопровождающая введение цитостатиков и/или отмечаемая непосредственно после их введения, при проведении лечения по протоколу mM/M не наблюдалась ни в одном случае.

Побочные эффекты со стороны дыхательной системы при проведении лечения по протоколу М не отмечены.

Гематологическую токсичность цитостатиков в соответствии со шкалой токсичности NCI (2-й пересмотр) рекомендовано оценивать у больных старше 5 лет. Среди 99 пациентов, которым проводилась оценка токсических явлений на фоне лечения по протоколу М, в возрастной группе старше 5 лет оказались

49 (49,5 %) больных. Гематологическая токсичность была характерна для всех больных и не зависела от прогностической группы риска и дозы метотрексата (5000 мг/м² или 2000 мг/м²).

Снижение уровня лейкоцитов крови до 3 тыс/мкл (лейкопения I степени) выявлено у 4 (8,2 %) из 49 больных. Лейкопения II степени (снижение уровня лейкоцитов крови до 2 тыс/мкл) отмечена в 21 (42,8 %) случае. Лейкопения III степени (снижение уровня лейкоцитов крови до 1 тыс/мкл) осложнила лечение 18 (36,7 %) пациентам. Лейкопения IV степени (уровень лейкоцитов крови ниже 1 тыс/мкл) была характерна для 6 (12,2 %) больных.

Нейтропения I степени при проведении лечения по протоколу mM/M выявлена у 5 (10,2 %) детей, II степени (снижение уровня нейтрофилов крови до 1 тыс/мкл) – у 17 (34,7 %), III степени – у 18 (36,7 %). При нейтропении IV степени уровень нейтрофилов в крови снижается до <0,5 тыс/мкл, данное состояние отмечено у 9 (18,4 %) пациентов. Нейтропения и лейкопения IV степени стали причиной временного (до восстановления показателей лейкоцитов выше 1,0 тыс/мкл и/или нейтрофилов выше 0,5 тыс/мкл) прекращения приема 6-меркаптопурина у 7 (14,3 %) больных.

Тромбоцитопения I степени выявлена у 17 (34,7 %), II степени – у 14 (28,6 %) больных. При проведении лечения по протоколу mM/M выполнение трансфузий тромбоконцентрата не потребовалось.

Снижение уровня гемоглобина у больных ОЛЛ при проведении лечения по протоколу mM/M было II–III степеней. Снижение уровня гемоглобина II степени (8,0–9,9 г/дл) наблюдалось у 22 (44,9 %) пациентов, III степени (6,5–7,9 г/дл) – у 7 (14,3 %).

Среди метаболических нарушений, в отличие от протокола I, случаев гиперкалиемии не выявлено. В биохимическом анализе крови отмечалась гипокалиемия I степени (у 13 (13,1 %) больных) и II степени (у 12 (12,1 %) больных). Гипокальциемия I степени наблюдалась у 4 (4 %) пациентов. Во всех случаях выявленных электролитных изменений проводилась коррекция инфузионной терапии, что способствовало нормализации электролитного баланса. Изменений концентрации натрия и магния в сыворотке крови не отмечено. Отклонений от протокола лечения, обусловленных электролитными нарушениями, в нашем исследовании не было.

Снижение массы тела при проведении лечения по протоколу mM/M не превышало 5,0–9,9 % (I степень) и наблюдалось у 11 (11,1 %) пациентов. Индекс Карновского/Ланского 90–100 % выявлен у 87 (87,9 %) больных, 70...<90 % – у 12 (12,1 %). Случаев с индексом Карновского/Ланского <70 % не встречалось. Инфекционные осложнения при проведении лечения по протоколу mM/M отмечены в 34 (34,3 %) случаях и потребовали парентерального назначения антибиотиков. Жизнеугрожающие инфекционные осложнения (сепсис, пневмония, сопровождающаяся дыхательной

недостаточностью II–III степеней), потребовавшие назначения антибиотиков 2–3-й линий и противогрибковых препаратов, зафиксированы у 6 (6,1 %) больных.

Таким образом, основными токсическими эффектами при проведении лечения по протоколу М оказались гепатотоксичность, гематологическая токсичность, кожная токсичность и диспепсический синдром, отмеченные с различной степенью выраженности у всех (100 %) больных (табл. 8).

При проведении лечения по протоколу mM/M достоверных различий в проявлениях токсичности в зависимости от прогностической группы риска не получено. Статистически достоверные различия получены при анализе показателей токсичности в зависимости от вводимой дозы метотрексата (5000 мг/м² при Т-ОЛЛ и 2000 мг/м² при В-ОЛЛ). Так, нефротоксичность I–II степеней отмечена у 89,5 % больных Т-ОЛЛ,

тогда как при В-ОЛЛ данный показатель составил 23,7 % ($p = 0,04$). Гепатотоксические побочные эффекты также достоверно чаще наблюдались при Т-ОЛЛ, чем при В-ОЛЛ ($p = 0,03$). Стоматит как один из основных побочных эффектов терапии метотрексатом был отмечен у всех больных, однако II степень выраженности стоматита встречалась чаще при Т-ОЛЛ, чем при В-ОЛЛ (42,1 % против 8,7 %; $p = 0,04$). Гематологическая токсичность лечения по протоколу mM/M не зависела от прогностической группы риска и дозы метотрексата. Гематологическая токсичность II степени (в зависимости от показателей лейкоцитов, нейтрофилов, гемоглобина и тромбоцитов) отмечалась у 28,6–44,9 % больных, III степени – у 14,3–36,7 % (см. табл. 8). Увеличение интервалов между введениями цитостатиков в связи с развившимися токсическими явлениями выявлено у 22 (22,2 %) пациентов.

Таблица 8. Побочные токсические эффекты цитостатиков при проведении лечения по протоколу mM/M

Table 8. Adverse cytostatics effects during protocol mM/M treatment

Токсичность Toxicity	I степень Grade I		II степень Grade II		III степень Grade III		IV степень Grade IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Нефротоксичность Nephrotoxicity	23	23,2	13	13,1	0	0	0	0
Гепатотоксичность Hepatotoxicity	59	59,6	23	23,2	5	5,0	0	0
Диспепсический синдром Dyspeptic syndrome	75	75,7	15	15,1	8	8,1	1	1,0
Нейротоксичность Neurotoxicity	7	7,1	5	5,0	0	0	0	0
Кардиологическая Cardiotoxicity	11	11,1	0	0	0	0	0	0
Кожная Skin	0	0	0	0	98	99,0	1	1,0
Коагулологическая Coagulological	12	12,1	0	0	0	0	0	0
Гематологическая*: Hematological*:								
лейкопения leukopenia	4	8,2	21	42,8	18	36,7	6	12,2
нейтропения neutropenia	5	10,2	17	34,7	18	36,7	7	14,3
анемия anemia	0	0	22	44,9	7	14,3	0	0
тромбоцитопения thrombocytopenia	17	34,7	14	28,6	0	0	0	0
Метаболическая Metabolic	13	13,1	12	12,1	0	0	0	0

*Гематологическую токсичность оценивали для пациентов старше 5 лет, которых в исследуемой группе было 49 (49,5 % от всех больных, включенных в анализ токсичности терапии по протоколу mM/M).

*Hematological toxicity was assessed for patients older than 5 years, of whom there were 49 patients in the study group (49.5 % of all patients included in the toxicity analysis).

Токсичность блоковой полихимиотерапии у больных группы высокого риска

Терапия больных группы высокого риска проводилась по блоковой программе и включала 6 высокоинтенсивных блоков полихимиотерапии. Анализ токсичности терапии выполнен 20 пациентам группы высокого риска. Оценены максимально выраженные проявления токсичности на протяжении всех 6 блоков лечения.

Нефротоксичность I степени отмечена у 8 (40 %) больных и характеризовалась повышением уровня мочевины крови до 2,5N и/или креатинина до 1,5N. Более выраженные проявления нефротоксичности (II–IV степеней) не встречались.

Гепатотоксичность I степени, характеризующаяся повышением уровня трансаминаз до 2,5N, и/или снижением уровня общего белка в крови до 5,0–6,0 г/дл, и/или снижением уровня альбумина до 3,0–5,0 г/дл, отмечалась у 9 (45 %) больных. Проявления гепатотоксичности II степени зафиксированы в 5 (25 %) случаях. Гепатотоксичности III–IV степеней не было.

Диспепсический синдром осложнял лечение всех 20 (100 %) больных (табл. 9).

Таблица 9. Характеристика диспепсического синдрома у больных группы высокого риска

Table 9. Characteristics of dyspeptic syndrome in high-risk patients

Проявление Symptoms	I степень Grade I		II степень Grade II		III степень Grade III		IV степень Grade IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Стоматит Stomatitis	0	0	2	10	13	65	5	25
Тошнота/рвота Nausea/vomiting	6	30	14	70	0	0	0	0
Диарея Diarrhea	2	10	1	5	2	10	0	0
Задержка стула Constipation	0	0	3	15	2	10	0	0
Панкреатит Pancreatitis	0	0	1	5	0	0	0	0

Стоматит имел II–IV степени тяжести: II степень отмечена у 2 (10 %) больных, III степень — у 13 (65 %), IV степень — у 5 (25 %). Тошнота и рвота I степени наблюдались в 6 (30 %) случаях, II степени — в 14 (70 %). Диарея I степени — у 2 (10 %) больных, II степени — у 1 (5 %), III степени — у 2 (10 %). Задержка стула до 48 ч (II степень) осложнила лечение 3 (15 %) пациентов, до 96 ч с развитием паралитического илеуса (III степень) — 2 (10 %). Клинико-инструментальных признаков панкреатита I степени не было. Панкреатит II степени диагностирован у 1 (5 %) больного. Следовательно, при проведении блоков полихимиотерапии в группе высокого риска диспепсический синдром был II–III степеней и отмечен у 70 % детей.

Побочные нейротоксические эффекты были представлены изменением настроения (тревожностью), поведения (со слов родителей, отмечалась вялость), парестезиями, которые по степени выраженности имели I степень у 8 (40 %) больных, II степень — у 2 (10 %). Более выраженные (III–IV степеней) нейротоксические побочные эффекты не встречались.

Кардиологические осложнения проводимой терапии отмечались у 6 (30 %) больных в виде транзиторных нарушений ритма и изменений артериального давления на 5–10 мм рт. ст. по сравнению с возрастной нормой. Выявленные изменения соответствовали I степени. Клинико-инструментальных проявлений кардиологической токсичности II–IV степеней не зафиксировано.

Осложнения со стороны кожи и придатков наблюдались у всех больных. Алопеция отмечена в 20 (100 %) случаях. Эритема как компонент аллергической реакции на L-аспарагиназу, выявленная у 4 (20 %) пациентов, развивалась к 6-му блоку химиотерапии.

Коагулологические нарушения у больных группы высокого риска при проведении блоковой программы характеризовались появлением кожного геморрагического синдрома (8 (40 %) больных) в виде петехий, что во всех случаях сопровождалось снижением уровня тромбоцитов <25 тыс./мкл в общем анализе крови. Снижение уровня фибриногена на 25 % от нормы (I степень выраженности коагулологических побочных эффектов) отмечено у 6 (30 %) пациентов, на 25–50 % (II степень) — у 3 (15 %). Более выраженные побочные коагулологические и геморрагические эффекты цитостатиков (III–IV степеней) не встречались.

Температурная реакция, обусловленная введением цитостатиков и/или возникшая непосредственно после их введения, не отмечена ни в одном случае.

Побочные эффекты цитостатиков со стороны дыхательной системы как компонент аллергической реакции на L-аспарагиназу (появление одышки в покое, наряду с гиперемией кожи) IV степени выраженности выявлены у 4 (20 %) больных. Снижение PaO_2 непосредственно с введением цитостатических препаратов не было связано, но отмечалось в 6 (30 %) случаях при присоединении инфекционного синдрома и развитии пневмонии при проведении блоковой программы терапии у больных группы высокого риска.

Гематологические токсические эффекты цитостатиков в отношении лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови в соответствии со шкалой токсичности NCI (2-й пересмотр) рекомендовано оценивать у больных старше 5 лет. Среди 20 пациентов группы высокого риска, которым проводили оценку токсических явлений терапии, в возрастной группе старше 5 лет оказались 11 (55 %) больных. Гематологическая токсичность у всех больных группы высокого риска была IV степени и характеризовалась развитием аплазии кроветворения: снижение уровня лейкоцитов крови <1,0 тыс./мкл и нейтрофилов <0,5 тыс./мкл.

Тромбоцитопения III степени отмечена у 7 (63,6 %) из 11 больных, IV степени — у 4 (36,4 %). Во всех случаях тромбоцитопении IV степени проводили заместительную терапию тромбоконцентратом (от 3 до 8 трансфузий). Анемия III степени выявлена у 8 (72,7 %) из 11 пациентов, IV степени — у 3 (27,3 %). Заместительную терапию эритроцитарной массой/взвесью проводили при анемии III–IV степеней (от 2 до 5 трансфузий).

Среди метаболических нарушений электролитные расстройства характеризовались гипокалиемией и гипокальциемией, что потребовало заместительной терапии глюконатом кальция 10 % и/или хлоридом калия 4 %. Гипокалиемия I степени отмечена у 13 (65 %) из 20 больных группы высокого риска, II степени — у 7 (35 %); гипокальциемия I степени — у 6 (30 %). Более глубокие электролитные и метаболические нарушения не выявлены.

Снижение массы тела при проведении блоковой программы полихимиотерапии имело I степень у 7 (35 %) из 20 больных. Индекс Карновского/Ланского 90–100 %

выявлен у 4 (20 %) больных, 70...<90 % — у 16 (80 %). Инфекционные осложнения отмечены при лейкопении IV степени у всех 20 пациентов, что потребовало парентерального назначения антибиотиков. Жизнеугрожающие инфекционные осложнения (сепсис, пневмония, сопровождающаяся дыхательной недостаточностью II–III степеней, инфекции мягких тканей), потребовавшие назначения антибиотиков 2–3-й линий и противогрибковых препаратов, возникли у 15 (75 %) из 20 больных.

Наиболее частые побочные эффекты цитостатиков при проведении блоковой программы приведены в табл. 10.

Основными токсическими явлениями, которые наблюдались при проведении блоковой программы полихимиотерапии, были диспепсический синдром (главным проявлением которого стал стоматит), гематологическая и инфекционная токсичность. Нефротоксичность и кардиологическая токсичность были I степени. Гепатотоксичность, нейротоксичность, коагулологическая

Таблица 10. Побочные токсические эффекты цитостатиков при проведении блоковой программы полихимиотерапии

Table 10. Adverse cytostatics effects during high-dose polychemotherapy

Токсичность Toxicity	I степень Grade I		II степень Grade II		III степень Grade III		IV степень Grade IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Нефротоксичность Nephrotoxicity	8	40	0	0	0	0	0	0
Гепатотоксичность Hepatotoxicity	9	45	5	25	0	0	0	0
Диспепсический синдром Dyspeptic syndrome	0	0	2	10	13	65	5	25
Нейротоксичность Neurotoxicity	8	40	2	10	0	0	0	0
Кардиологическая Cardiotoxicity	6	30	0	0	0	0	0	0
Кожная Skin	0	0	0	0	0	0	20	100
Коагулологическая Coagulological	6	30	3	15	0	0	0	0
Гематологическая*: Hematological*:								
лейкопения leukopenia	0	0	0	0	0	0	11	100
нейтропения neutropenia	0	0	0	0	0	0	11	100
анемия anemia	0	0	0	0	8	72,7	3	27,3
тромбоцитопения thrombocytopenia	0	0	0	0	7	63,6	4	36,4
Метаболическая Metabolic	13	65	7	35	0	0	0	0

*Гематологическую токсичность оценивали для пациентов старше 5 лет, которых в исследуемой группе было 11 (55 % от всех больных, включенных в анализ токсичности полихимиотерапии по блоковой программе).

*Hematological toxicity was assessed for patients older than 5 years, of whom there were 11 patients in the study group (55 % of all patients included in the toxicity analysis).

и метаболическая токсичность были I–II степеней. При проведении статистического анализа отмечена тенденция к повышению степени выраженности и частоты побочных эффектов от 1-го к 6-му блоку терапии, но достоверной зависимости не получено ($p = 0,19$). Нарушение сроков проведения курсов химиотерапии в связи с развившимися токсическими эффектами выявлено у 12 (60 %) детей и было обусловлено гематологической и/или инфекционной токсичностью. Восстановление уровня тромбоцитов >75 тыс/мкл отмечено через $14,4 \pm 7,7$ дня межкурсового перерыва. Повышение уровня лейкоцитов крови >1 тыс/мкл происходило через $15,2 \pm 8,2$ дня перерыва. Гранулоцитарные/гранулоцитарно-макрофагальные колоние-стимулирующие факторы (ГМ-КСФ) не вводили. Увеличение межкурсового интервала в связи с гематологической токсичностью составило от 3 до 9 дней.

Токсичность лечения по протоколу II

Оценка токсичности лечения по протоколу II проведена у 112 больных. Нефротоксичность I степени (повышение уровня мочевины крови до $2,5N$ и/или креатинина до $1,5N$) отмечена в 23 (20,5 %) случаях. Проявления нефротоксичности II степени (повышение уровня мочевины крови до $5N$ и/или креатинина до $3N$) выявлены у 13 (11,6 %) больных. Протеинурия имела I степень у 12 (10,7 %) и возникала, как правило, после 2-го введения циклофосфамида. Гематурия среди больных, включенных в исследование, не отмечалась. Различий в частоте нефротоксических побочных эффектов химиотерапии в зависимости от группы риска не зафиксировано. Случаев нефротоксичности III–IV степеней не выявлено.

Гепатотоксичность при проведении лечения по протоколу II была I–II степеней, отмечалась у 52 (46,4 %) больных и проявлялась повышением уровня билирубина (до $1,5N$), трансаминаз (до $2,5N$ при I степени и до $5N$ при II степени), гипоальбуминемией (до $3,0$ г/дл при I степени и до $2,5$ г/дл при II степени) и/или гипопроteinемией (до $5,0$ г/дл при I степени и до $4,5$ г/дл при II степени). Гепатотоксичность III степени, характеризующаяся ростом уровня трансаминаз крови от $5,1$ до $20,0N$ и/или общего билирубина от $1,5$ до $3,0N$, отмечалась у 4 (3,6 %) больных. Более выраженные признаки гепатотоксичности (IV степени) при проведении лечения по протоколу II не выявлены.

Одновременное повышение уровня трансаминаз и билирубина (до $1,5N$) наблюдалось у 36 (32,1 %) больных. Гипоальбуминемия ($<3,4$ г/дл) и гипопроteinемия ($<6,0$ г/дл), ставшие показаниями для заместительной терапии альбумином, отмечены у 21 (18,7 %) пациента.

Диспепсический синдром при проведении лечения по протоколу II имел I–III степени и отмечался у 85 (75,9 %) больных. Стоматит, как правило, развивался к 41–46-му дню лечения: I степень выявлена у 51 (45,5 %), II степень – у 32 (28,6 %), III степень –

у 2 (1,8 %) больных. Тошнота и рвота I–II степеней (у 100 % пациентов) были обусловлены как эметогенными эффектами цитостатиков, так и средствами для наркоза, используемыми при постановке центрального венозного катетера, выполнении спинномозговых и костномозговых пункций. Тошнота и рвота III–IV степеней при проведении лечения по протоколу II не отмечены. Диарея I степени наблюдалась у 11 (9,8 %) детей, II степени – у 4 (3,6 %), III степени – у 1 (0,9 %). Задержка стула на период до 48 ч (II степень) – у 12 (10,7 %) пациентов, до 96 ч с развитием паралитического илеуса (на 23–24-й день фазы 1 протокола II – после 3-го введения винкристина) – у 2 (1,8 %). Расстройство стула IV степени не зафиксированы.

Нейротоксичность проявлялась перепадами настроения, кратковременной преходящей вялостью (I степень) и наблюдалась у 17 (15,2 %) больных; изменения настроения в виде умеренной депрессии родители отмечали у 13 (11,6 %) детей. Нейротоксичность III–IV степеней в нашем исследовании не встречалась.

Кардиологические побочные эффекты выявлялись у 8 (7,1 %) больных и характеризовались транзиторными нарушениями сердечного ритма (как правило, при проведении фазы 1) и изменениями артериального давления на $5–10$ мм рт. ст. по сравнению с возрастной нормой, независимо от фазы протокола II. Клинико-инструментальных проявлений кардиологической токсичности II–IV степеней не было.

Дерматологическая токсичность в виде эритемы I степени как аллергическая реакция на L-аспарагиназу наряду с бронхоспазмом и отеком лица отмечена у 36 (32,1 %) больных. При замене L-аспарагиназы на пэгаспаргазу аллергическая реакция, тем не менее, возникла в 17 (15,2 %) случаях. Клинических проявлений токсичности II–IV степеней тяжести со стороны кожи и ее придатков не зафиксировано.

Геморрагический синдром, обусловленный коагулологическими нарушениями плазменного звена гемостаза (снижение уровня фибриногена и протромбинового времени), при проведении лечения по протоколу II сочетался с тромбоцитопенией IV степени. Изолированное снижение уровня фибриногена до $0,75N$ и/или повышение протромбинового времени до $1,25N$ (I степень) выявлены у 13 (11,6 %) больных. Более выраженные снижение уровня фибриногена и/или повышение протромбинового времени, соответствующие II–IV степеням токсических проявлений, среди больных, включенных в исследование, не отмечены.

Температурная реакция при введении цитостатиков и/или непосредственно после их введения не зарегистрирована ни в одном случае.

Осложнения, обусловленные введением цитостатиков, со стороны дыхательной системы отмечены как компонент аллергической реакции на L-аспарагиназу у 29 (25,9 %) больных в рамках бронхообструктивного

синдрома (появление одышки в покое, затруднение дыхания, кашель) (IV степень выраженности).

Гематологическая токсичность в отношении лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови оценена у 67 (59,8 %) больных возрастной группы старше 5 лет и имела I–IV степени. Лейкопения I степени выявлена у 2 (2,9 %) больных группы стандартного риска. Среди больных групп среднего и высокого риска лейкопения была более выраженной – II–IV степеней. Снижение уровня лейкоцитов крови до 2 тыс/мкл (II степень) наблюдалось у 4 (5,9 %) больных. Лейкопения III степени встречалась наиболее часто – у 37 (55,2 %) детей, IV степени – у 24 (35,9 %). Следует отметить, что чаще лейкопения III–IV степеней встречалась в группах среднего и высокого риска по сравнению с группой стандартного риска (65,7 и 25,3 % соответственно), но достоверные различия не получены ($p > 0,05$).

Нейтропения I степени выявлена у 2 (2,9 %) больных группы стандартного риска. Среди больных групп среднего и высокого риска нейтропения I степени не встречалась. Снижение уровня нейтрофилов крови II степени наблюдалось у 14 (20,9 %) пациентов, III степени – у 21 (31,3 %), IV степени – у 30 (44,8 %). Как и в случае лейкопении, при нейтропении отмечено более выраженное снижение показателей среди больных групп среднего и высокого риска по сравнению с аналогичными показателями у пациентов группы стандартного риска – 59,3 % против 26,4 %.

Угнетение лейкоцитарного ростка кроветворения, проявляющееся лейко- и нейтропенией в крови, отмечалось на 40–49-й дни лечения по протоколу II, что соответствовало введению цитарабина и продолжающейся терапии 6-меркаптопурином. В целях стимуляции кроветворения ГМ-КСФ не вводились.

Анемический синдром, степень выраженности которого оценивалась по уровню гемоглобина крови, был II–IV степеней. В нашем исследовании I степень (снижение уровня гемоглобина до 10,0 г/дл) не отмечалась. Анемический синдром II степени выявлен у 17 (25,4 %) больных, III степени – у 48 (71,6 %), IV степени – у 2 (2,9 %).

Тромбоцитопения I степени наблюдалась у 11 (16,4 %) больных, II степени – у 39 (58,2 %), III степени – у 8 (11,9 %). В 9 (13,4 %) случаях тромбоциты в общем анализе крови оказались снижены до уровня < 25 тыс/мкл, что соответствовало IV степени гематологической токсичности. В 8 из 9 случаев тромбоцитопении IV степени проводились заместительные трансфузии тромбоконцентрата (1–3 трансфузии).

Отмеченная в нашем исследовании гематологическая токсичность III–IV степеней стала причиной нарушения сроков введения препаратов протокола II у 28 (41,8 %) больных. Отсрочка введения цитостатиков составила 1–5 дней.

Достоверной зависимости степени выраженности гематологической токсичности от прогностической

группы риска при проведении лечения по протоколу II не выявлено.

Среди метаболических нарушений отмечалась гипокальциемия I степени у 13 (11,6 %) больных, II степени – у 10 (8,9 %), III степени – у 2 (1,8 %). При гипокальциемии II–III степеней проводилась коррекция глюконатом кальция. Снижение содержания калия в крови до 3,1 ммоль/л (I степень) наблюдалось у 15 (13,4 %) пациентов, до 2,6 ммоль/л (II степень) – у 11 (9,8 %), что потребовало проведения коррекции инфузионной терапии с добавлением калия хлорида. Снижение концентрации натрия было I степени и отмечалось в 9 (8 %) случаях. Отклонений от протокола лечения, обусловленных электролитными нарушениями, не было.

Прогрессирующего снижения массы тела при проведении лечения по протоколу II не наблюдалось. Индекс Карновского/Ланского 90–100 % выявлен у 78 (69,6 %) больных, 70...<90 % – у 26 (23,2 %), 50...<70 % – у 8 (7,1 %). Инфекционные осложнения, потребовавшие парентерального назначения антибиотиков, отмечены в 69 (61,6 %) случаях. Жизнеугрожающие инфекционные осложнения (сепсис, пневмония, сопровождающаяся дыхательной недостаточностью II–III степеней, инфекции мягких тканей), потребовавшие назначения антибиотиков 2–3-й линий и противогрибковых препаратов у 39 (34,8 %) больных, достоверно чаще ($p = 0,04$) встречались в группе высокого риска по сравнению с группой стандартного риска.

Таким образом, наиболее частыми побочными эффектами цитостатиков при проведении лечения по протоколу II были гематологическая (I–IV степеней), инфекционная (I–III степеней) токсичность, гепатотоксичность (I–III степеней) и диспепсический синдром (I–III степеней) (табл. 11).

Нефротоксичность, нейротоксичность, кардиологические и коагулологические нарушения при проведении лечения по протоколу II были невыраженными (I–II степеней) и отмечались менее чем у 1/3 больных. При анализе степени выраженности токсических проявлений терапии в зависимости от прогностической группы риска достоверных различий не получено.

Токсичность поддерживающей терапии

Поддерживающая терапия протокола ALL IC-BFM 2002 проводилась до 24 мес от начала лечения и включала пероральный прием метотрексата и 6-меркаптопурина. Поскольку данный вид лечения не требует госпитализации, большинство больных (87 (73,1 %)), включенных в группу оценки токсичности, получали поддерживающую терапию по месту жительства. В изучение токсичности поддерживающей терапии включены данные о 32 (26,9 %) пациентах, которым проводилась терапия метотрексатом и 6-меркаптопурином в условиях научно-консультативного и/или отделения химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Таблица 11. Побочные токсические эффекты цитостатиков при проведении лечения по протоколу II

Table 11. Adverse cytostatics effects during protocol II treatment

Токсичность Toxicity	I степень Grade I		II степень Grade II		III степень Grade III		IV степень Grade IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Нефротоксичность Nephrotoxicity	23	20,5	13	11,6	0	0	0	0
Гепатотоксичность Hepatotoxicity	27	24,1	25	22,3	4	3,6	0	0
Диспепсический синдром Dyspeptic syndrome	51	45,5	32	28,6	2	1,8	0	0
Нейротоксичность Neurotoxicity	17	15,2	13	11,6	0	0	0	0
Кардиологическая Cardiotoxicity	8	7,1	0	0	0	0	0	0
Кожная Skin	36	32,1	0	0	0	0	0	0
Коагулологическая Coagulological	13	11,6	0	0	0	0	0	0
Дыхательная Respiratory	0	0	0	0	0	0	29	25,9
Гематологическая*: Hematological*:								
лейкопения leukopenia	2	2,9	4	5,9	37	55,2	24	35,9
нейтропения neutropenia	2	2,9	14	20,9	21	31,3	30	44,8
анемия anemia	0	0	17	25,4	48	71,6	2	2,9
тромбоцитопения thrombocytopenia	11	16,4	39	58,2	8	11,9	9	13,4
Метаболическая Metabolic	15	13,4	11	9,8	2	1,8	0	0

*Гематологическую токсичность оценивали для пациентов старше 5 лет, которых в исследуемой группе было 67 (59,8 % от всех больных, включенных в анализ токсичности терапии).

*Hematological toxicity was assessed for patients older than 5 years, of whom there were 67 patients in the study group (59.8 % of all patients included in the toxicity analysis).

Наиболее частыми (отмечены у 100 % больных) видами токсичности были гематологическая и гепатотоксичность. Гематологическая токсичность, как правило, проявлялась лейко- и нейтропенией, тогда как тромбоцитопения при проведении поддерживающей терапии имела I степень и встречалась у 37,5 % пациентов (табл. 12).

При лейкопении II степени тяжести (у 12,5 % больных) метотрексат и 6-меркаптопурин принимали в 100 % случаев, при III степени (46,9 %) дозу препаратов снижали на 50 %, при IV степени (40,6 %) препараты поддерживающей терапии отменяли. Восстановление уровня лейкоцитов крови происходило в течение 7–9 дней, после чего лечение возобновляли.

Анемический синдром был I–II степеней и не требовал заместительной терапии эритроцитсодержащими средами.

Тромбоцитопения отмечалась у 12 (37,5 %) детей. Снижение уровня тромбоцитов крови было до 75 тыс/мкл, что соответствовало I степени. Заместительную терапию тромбоконцентратом не проводили.

При анализе степени выраженности гематологической токсичности в зависимости от прогностической группы риска достоверных различий не получено.

Гепатотоксичность отмечена у всех (100 %) больных, но она имела I–III степени за счет повышения уровня трансаминаз и билирубина в биохимическом анализе крови. Гепатотоксичности IV степени при проведении поддерживающей терапии не зафиксировано (табл. 13).

Как правило, гепатотоксичность корректировали назначением гепатопротекторов, изменений сроков приема химиопрепаратов, обусловленных гепатотоксичными побочными эффектами, не было. Снижение

Таблица 12. Характеристика гематологической токсичности поддерживающей терапии

Table 12. Hematological toxicity of maintenance therapy

Показатель Parameter	I степень Grade I		II степень Grade II		III степень Grade III		IV степень Grade IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Лейкопения Leukopenia	0	0	4	12,5	15	46,9	13	40,6
Нейтропения Neutropenia	1	3,1	3	9,4	17	53,1	11	34,4
Анемия Anemia	29	90,6	3	9,4	0	0	0	0
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	12	37,5	0	0	0	0	0	0

Таблица 13. Характеристика гепатотоксичности поддерживающей терапии

Table 13. Hepatotoxicity of maintenance therapy

Показатель Parameter	I степень Grade I		II степень Grade II		III степень Grade III		IV степень Grade IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Общий билирубин Total bilirubin	0	0	7	21,9	5	15,6	0	0
Трансаминазы Transaminases	11	34,4	9	28,1	7	21,9	0	0
Общий белок Total protein	4	12,5	0	0	0	0	0	0
Альбумин Albumin	2	6,2	1	3,1	0	0	0	0

уровня общего белка и альбумина было I–II степеней и отмечалось лишь у 4 (12,5 %) больных.

Диспепсический синдром I степени выявлен у 11 (34,4 %) детей. Более выраженные диспепсические расстройства не наблюдались.

Проявлений нефро-, нейро- и кардиологической токсичности не зарегистрировано. Побочные эффекты терапии со стороны кожи, ее придатков, дыхательной системы отсутствовали. Температурная реакция, обусловленная приемом метотрексата и 6-меркаптопурина, не наблюдалась. Геморрагических и метаболических нарушений не было.

Инфекционный синдром при проведении поддерживающей терапии развился у 11 (34,4 %) больных, в 9 (28,1 %) случаях были назначены пероральные антибиотики.

Общее самочувствие детей, как правило, не изменилось, индекс Карновского/Ланского составлял 90–100 %.

Следовательно, поддерживающая терапия протокола ALL IC-BFM 2002 хорошо переносится, не требует заместительной терапии компонентами крови (несмотря на отмеченную гематологическую токсичность у 100 % детей) и назначения парентеральных

антибиотиков. Основные проявления токсичности – гематологическая и гепатотоксичность. Отмеченные варианты токсичности были корригируемы и необратимых последствий не несли.

Обсуждение

Таким образом, при проведении лечения по протоколу ALL IC-BFM 2002 наиболее частыми вариантами токсичности были гематологическая, инфекционная и гепатотоксичность I–IV степеней. Преобладание и степень выраженности того или иного варианта токсичности зависели от этапа протокола. Так, на этапе индукции ремиссии (протокол I) достоверно чаще ($p = 0,02$) среди больных группы высокого риска выявляли гематологическую и инфекционную токсичность. Несколько чаще отмечали нефротоксичность I–II степеней у больных группы высокого риска ($p = 0,09$). Для других вариантов токсичности достоверной корреляции с прогностической группой риска не выявлено. Гематологическая и инфекционная токсичность III–IV степеней, отмеченные при проведении лечения по протоколу I, стали причиной нарушения сроков введения

химиопрепаратов у 1/3 больных (28,6 и 27,7 % соответственно) на $5,3 \pm 3,6$ дня. Токсичность цитостатиков со стороны дыхательной системы IV степени как компонент аллергической реакции на L-аспарагиназу (бронхоспазм, затруднение дыхания) отмечена лишь у 1,7 % больных. Метаболическая токсичность и диспепсический синдром III степени выраженности встречались у 11,8 и 7,6 % больных соответственно. Остальные виды токсичности (гепато-, нейро-, кардио-, коагулологическая, кожная), отмеченные при проведении лечения по протоколу I, были слабо выражены (I–II степеней) и к изменению сроков введения химиопрепаратов не приводили. Индукционная летальность составила 3,2 %, включая смертность от инфекционной токсичности (1,6 %), что соответствует общемировым показателям.

Основу протокола mM/M составляет дифференцированное назначение метотрексата (в дозе 5000 мг/м² при Т-ОЛЛ и 2000 мг/м² при В-ОЛЛ). Именно анализ выраженности токсических проявлений от дозы метотрексата (а не от прогностической группы риска) позволил выявить статистически значимые закономерности. Так, было показано, что нефротоксичность, которая по степени выраженности была I–II степеней, чаще отмечалась при Т-ОЛЛ ($p = 0,04$). Гепатотоксичность, выявленная у 86,7 % больных при проведении лечения по протоколу М, чаще встречалась при Т-ОЛЛ, чем при В-ОЛЛ ($p = 0,03$). Наиболее показательной оказалась взаимосвязь между дозой вводимого метотрексата и частотой гипербилирубинемии II степени, которая регистрировалась в 6 раз чаще при Т-ОЛЛ по сравнению с В-ОЛЛ ($p = 0,03$). Аналогичная тенденция прослеживалась в отношении уровня трансаминаз ($p = 0,05$) и частоты развития стоматита II–III степеней ($p = 0,04$). Терапия гепатотоксикаторами в целях коррекции гепатотоксических проявлений проведена 23,2 % больных. Нарушения сроков введения химиопрепаратов, обусловленные гепатотоксичностью, отмечены у 3 % пациентов. Гематологическая токсичность, как правило, имела II–III степени (44,9 %). Редко (менее чем у 15 % больных) наблюдалась IV степень выраженности гематологической токсичности. Лейко- и/или нейтропения III–IV степеней стали причиной увеличения интервалов между введением химиопрепаратов у 14,3 % больных. Тромбоцитопения III–IV степеней при проведении лечения по протоколу М среди наших больных не встречалась. Инфекционные осложнения отмечены у 34,3 % больных (летальных исходов, обусловленных инфекционной токсичностью проводимой терапии, не было). Другие виды токсичности (нейро-, нефро-, коагулологическая, метаболическая, кардиологическая) были умеренно выражены (I–II степеней) и встречались у 11,1–23,2 % больных. Снижение массы тела (5,0–9,9 % от возрастной нормы), отмеченное при проведении лечения по протоколу I у 41,1 %, на фоне терапии по протоколу mM/M не нарастало.

Больные группы высокого риска после окончания лечения по протоколу I получали дальнейшее лечение по блоковой программе (6 высокоинтенсивных блоков полихимиотерапии), при которой основными видами токсичности явились гематологическая (с развитием лейко-/нейтропении, анемии и тромбоцитопении IV степени у 100 % больных), инфекционная (100 %) токсичность, стоматит III–IV степеней (90 %). Данные проявления токсичности стали причиной нарушения сроков введения химиопрепаратов у 60 % детей. Восстановление уровня тромбоцитов >75 тыс/мкл происходило через $14,4 \pm 7,7$ дня после окончания блока химиотерапии. Повышение уровня лейкоцитов крови >1 тыс/мкл происходило через $15,2 \pm 8,2$ дня междукурсового перерыва. ГМ-КСФ не вводили. Увеличение междукурсового интервала составило от 3 до 9 дней. Нефро-, нейро-, гепато-, кардио-, коагулологическая и метаболическая токсичность были I–II степеней тяжести и к нарушению сроков введения химиопрепаратов не привели. В ходе проведения статистического анализа выявлена тенденция к увеличению частоты токсических осложнений по мере терапии (от 1-го к 6-му блоку), но достоверных различий не получено ($p = 0,09$).

Лечение по протоколу II характеризовалось гематологической (100 %) и инфекционной (61,6 %) токсичностью. В связи со снижением показателей крови (гематологическая токсичность III–IV степеней) проводили заместительную терапию эритроцитной взвесью/массой, тромбоконцентратом. Нарушение сроков введения химиопрепаратов в связи с гематологической токсичностью отмечено у 41,8 % больных. Дерматологическая (32,1 %) и дыхательная (25,9 %) токсичность проявлялась эритемой и бронхоспазмом в рамках симптомокомплекса аллергической реакции на L-аспарагиназу. Гепатотоксичность III степени выявлена у 3,6 % детей, гипокальциемия III степени – у 1,8 %. Нефро-, гепато-, нейро-, кардио- и метаболическая токсичность I–II степеней встречались у небольшого числа больных – до 15 %. Диспепсический синдром I–III степеней – у 75,9 %.

Поддерживающая терапия оказалась наименее токсичной. Гематологическая токсичность III–IV степеней была обусловлена лейко- и нейтропенией (87,5 %). Анемия имела I–II степени тяжести (100 %), тромбоцитопения – I степень (37,5 %). Более выраженные проявления анемического (III–IV степеней) и тромбоцитопенического (II–IV степеней) синдромов не встречались. Заместительную терапию препаратами и компонентами крови на этапе поддерживающего лечения не проводили. Гепатотоксичность имела I–III степени и отмечалась у 100 % больных. Гепатотоксичность IV степени в нашем исследовании не встречалась. Инфекционная токсичность, потребовавшая назначения пероральных антибиотиков, наблюдалась у 28,1 % детей. Диспепсический синдром был I степени (34,4 %). Остальные токсические явления со стороны

нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной систем при проведении поддерживающей терапии не отмечены.

Заключение

Полученные в настоящей работе результаты позволяют считать, что основными видами токсичности лечения по протоколу ALL IC-BFM 2002 являются гематологическая, инфекционная и гепатотоксичность. Не отмечено существенной разницы в заместительной гемокомпонентной терапии при проведении лечения по протоколам I и II, тогда как при терапии по протоколу mM/M потребность в гемотрансфузиях оказалась достоверно ниже ($p = 0,03$). Отличительной чертой спектра токсических проявлений лечения по протоколу mM/M стала достоверно более частая встречаемость стоматита III–IV степеней ($p = 0,04$) по сравнению с протоколами I и II.

Следует отметить, что при проведении полного объема сопроводительной терапии, рекомендованной и детально представленной в протоколе ALL IC-BFM 2002, клинически значимые проявления токсичности терапии (III–IV степеней) были успешно корригируемыми. Не отмечено случаев гепато-, нефротоксичности, требующих проведения экстракорпоральных методов детоксикации. Проявления токсических эффектов химиотерапии не стали непосредственной причиной летальных исходов, за исключением присоединения инфекционных осложнений у 1,6 % больных в периоде постцитостатической аплазии кроветворения, но данный показатель полностью соответствует общемировому. Приемлемый профиль токсичности лечения по протоколу ALL IC-BFM 2002 и высокая эффективность подтверждены возможностями его проведения не только в федеральных, но и в региональных клиниках России [13].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: эмпирические, биологические и организационные аспекты. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015;14(1):5–15. [Rumyantsev A.G. Evolution of therapy for acute lymphoblastic leukemia in children: empirical, biological and organizational aspects. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2015;14(1):5–15. (In Russ.)].
2. Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь. Онкогематология 2020;15(3):12–26. [Shervashidze M.A., Valiev T.T. Pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment protocols improvement: emphasis on minimal residual disease. Oncohematology 2020;15(3):12–26. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-12-26
3. Volejnikova J., Jarosova M., Pospisilova D. et al. Treatment and prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia on protocols ALL-BFM 90, 95 and ALL IC-BFM 2002: a retrospective single-center study from Olomouc, Czech Republic. Neoplasma 2016;63(3):456–61. DOI: 10.4149/316_150910N482
4. Алескерова Г.А., Шервашидзе М.А., Попа А.В. и др. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. Онкопедиатрия 2016;3(4):302–8. [Aleskerova G.A., Shervashidze M.A., Popa A.V. et al. Results of acute lymphoblastic leukemia treatment in children according to the ALL IC-BFM 2002 protocol. Onkopediatriya = Onco-pediatrics 2016;3(4):302–8. (In Russ.)].
5. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В. и др. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002: результаты ретроспективного исследования. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(3):59–70. [Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V. et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children by ALL IC-BFM 2002 protocol: results of multicenter retrospective study. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(3):59–70. (In Russ.)].
6. Fardell J.E., Vetsch J., Trahair T. et al. Health-related quality of life of children on treatment for acute lymphoblastic leukemia: a systematic review. Pediatr Blood Cancer 2017;64(9). DOI: 10.1002/pbc.26489
7. Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф. и др. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. Современная онкология 2016;18(1):55–60. [Zaeva G.E., Valiev T.T., Gavrilenko T.F. et al. Long-term effects of malignant tumors therapy in children: 35 years of clinical experience. Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology 2016;18(1):55–60. (In Russ.)].
8. Ramalingam R., Kaur H., Scott J.X. et al. Evaluation of cytogenetic and molecular markers with MTX-mediated toxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. Cancer Chemother Pharmacol 2022;89(3):393–400. DOI: 10.1007/s00280-022-04405-7
9. Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(4):60–70. [Gur'eva O.D., Savel'eva M.I., Valiev T.T. Genetic basis of chemotherapy toxicity clinical variants in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review). Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(4):60–70. (In Russ.)].
10. Nghia H., Huu Than H., van Dong C. et al. The effects of NUDT15 and TPMT variants on mercaptopurine treatment in Vietnamese pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. Pediatr Hematol Oncol 2022;1–10. DOI: 10.1080/08880018.2022.2035027
11. Stary J., Zimmermann M., Campbell M. et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. J Clin Oncol 2014;32(3):174–84. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.6522
12. Shimizu T., Saijo N. Common toxicity criteria: version 2.0, an improved reference for grading the adverse reaction of cancer treatment. Nihon Rinsho 2003;61(6):937–42.
13. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В. и др. Протокол ALL-IC BFM

2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования

и клиническая практика 2022;15(2): 119–29. [Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V. et al. ALL-IC BFM 2002 protocol: treatment results of acute lymphoblastic leukemia in children in a multicen-

ter clinical trial. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncology. Basic Research and Clinical Practice 2022;15(2):119–29. (In Russ.)].

Вклад авторов

Т.Т. Валиев, М.А. Шервашидзе, Т.С. Бelysheva: разработка дизайна и концепции исследования, анализ данных литературы по теме статьи, сбор и анализ данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

T.T. Valiev, M.A. Shervashidze, T.S. Belysheva: concept and design development, review of publications on the article topic, data collection and analysis, statistical analysis, article writing, scientific article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

М.А. Шервашидзе / M.A. Shervashidze: <https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>

Т.С. Бelysheva / T.S. Belysheva: <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Протокол № 323 от 06.10.2003.

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 323 dated 06.10.2003.

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

Сравнительная клинико-экономическая оценка применения препарата полатузумаб ведотин в комбинации с препаратами бендамустин и ритуксимаб для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, которые не являются кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

И. Н. Дьяков^{1, 2, 3}, К. К. Бушкова^{1, 2}

¹АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики»; Россия, 109052 Москва, Подъемная ул., 12, стр. 1;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова»; Россия, 105064 Москва, Малый Казенный пер., 5а;

³ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России; Россия, 123098 Москва, ул. Гамалеи, 18

Контакты: Илья Николаевич Дьяков dyakov.ilya@npcpharmec.ru

Цель исследования – оценить фармакоэкономическую целесообразность применения препарата полатузумаб ведотин в комбинации с препаратами бендамустин и ритуксимаб для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, которые не являются кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы. Дизайн исследования – ретроспективный анализ данных литературы. Методы фармакоэкономического исследования – клинико-экономический анализ (инкрементный анализ «затраты–эффективность», прецедентный подход) с использованием оценки чувствительности. Источниками данных об эффективности анализируемых препаратов служили публикации о проведенных клинических исследованиях; о стоимости препаратов – государственный реестр предельных отпускных цен, данные компании-производителя.

Результаты. Полатузумаб ведотин является единственным зарегистрированным в России препаратом из класса конъюгатов моноклонального антитела с антимитотическим агентом, применяемым для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, которые не являются кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, в связи с чем был применен прецедентный подход в рамках анализа соотношения затрат и эффективности. В результате клинико-экономического анализа установлено, что стоимость добавленного года жизни без прогрессии при применении препарата полатузумаб ведотин в комбинации с бендамустином и ритуксимабом у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомой на 50,7 %, или на 11,4 млн руб., ниже, чем затраты на добавленный год жизни без прогрессии при использовании препарата брентуксимаб ведотин у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной лимфомой Ходжкина. Оценка чувствительности показала устойчивость полученных результатов клинико-экономического анализа к колебанию входных параметров стоимости и эффективности терапии в широком диапазоне значений.

Заключение. Использование лекарственного средства полатузумаб ведотин при лечении диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы в комбинации с препаратами бендамустин и ритуксимаб у взрослых пациентов, которые не являются кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, фармакоэкономически обоснованно и целесообразно.

Ключевые слова: полатузумаб ведотин, рецидивирующая/рефрактерная диффузная В-крупноклеточная лимфома, прецедентный подход, клинико-экономический анализ

Для цитирования: Дьяков И. Н., Бушкова К. К. Сравнительная клинико-экономическая оценка применения препарата полатузумаб ведотин в комбинации с препаратами бендамустин и ритуксимаб для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, которые не являются кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Онкогематология 2022;17(3):160–70. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-160-170

Comparative clinical and economic assessment of polatuzumab vedotin therapy in combination with bendamustine and rituximab for adult transplantation-ineligible patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma

I.N. Dyakov^{1, 2, 3}, K.K. Bushkova^{1, 2}

¹Scientific and Practical Center for Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics Problems; Build. 1, 12 Pod'emnaya St., Moscow 109052, Russia;

²I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums; 5a Malyy Kazennyy Pereulok, Moscow 105064, Russia;

³The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology; 18 Gamalei St., Moscow 123098, Russia

Contacts: Ilya Nikolaevich Dyakov dyakov.ilya@npcpharmec.ru

Aim. To evaluate the pharmacoeconomic feasibility of using polatuzumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab for the treatment of adult transplantation-ineligible patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma.

Materials and methods. Study design – retrospective analysis of literature data. Pharmacoeconomic research methods – clinical and economic analysis (incremental cost-effectiveness analysis, case-based approach) using sensitivity assessment. The sources of the drug efficacy data were publications on conducted clinical trials; on the drugs cost – the State register of maximum selling prices, data from the manufacturer's company.

Results. Polatuzumab vedotin is the unique drug from the class of monoclonal antibody-antimitotic agent conjugates registered in Russia for the treatment of adult transplantation-ineligible patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. For this reason a case-based approach was applied as part of the cost-effectiveness analysis. As a result of clinical and economic analysis, it was found that the cost of progression free life-year added when using polatuzumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma by 50.7 %, or by 11.4 million rubles, lower than the cost of progression free life-year added when using brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma. The sensitivity assessment showed the stability of the obtained results to changes in the input parameters of treatment cost and efficacy in a wide range of values.

Conclusion. Use of polatuzumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab for the treatment of adult transplantation-ineligible patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma is pharmacoeconomically justified and appropriate.

Keywords: polatuzumab vedotin, relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma, case-based approach, clinical and economic analysis

For citation: Dyakov I.N., Bushkova K.K. Comparative clinical and economic assessment of polatuzumab vedotin therapy in combination with bendamustine and rituximab for adult transplantation-ineligible patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(3):160–70. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-160-170

Введение

Злокачественные новообразования являются важной медицинской и социальной проблемой и одной из основных причин смертности и инвалидизации в России. В структуре онкологической заболеваемости в России злокачественные новообразования лимфатической и кроветворной ткани составляют 5,7 % [1]. По данным на 2018 г., их распространенность составила 151,7 на 100 тыс. населения [1].

Диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ) выявляют в 30 % всех случаев неходжкинских лимфом [2]. Для данного заболевания характерна высокая биологическая и клиническая гетерогенность. При этом возможные варианты терапии 1-й линии весьма ограничены. В настоящее время стандартом индукционной терапии является режим СНОР с различными модификациями [3]. Ключевым достижением последних лет стало добавление к терапии иммунобиологического препарата ритуксимаб, представляющего собой моноклональное антитело к CD20 [4]. Тем не менее в зависимости от числа неблагоприятных прогностических

факторов согласно международному прогностическому индексу (IPI) у 20–50 % больных формируется рефрактерность к режиму ритуксимаб + СНОР (R-СНОР) или же на фоне полного ответа на терапию развиваются рецидивы заболевания [5, 6]. После первого рецидива стратегия дальнейшей терапии зависит от того, можно ли провести аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). В условиях здравоохранения процедуру ауто-ТГСК получают лишь небольшое число пациентов в возрасте до 60 лет. При этом выбор 2-й линии терапии осложнен наличием миело- и экстрамедуллярной токсичности у имеющихся режимов химиотерапии [7].

Нужно отметить, что частота ответа на терапию спасения с последующей высокодозной химиотерапией и ауто-ТГСК составляет всего 30–40 % [8], причем у 50 % пациентов, получивших такое лечение, впоследствии развивается рецидив заболевания. Таким образом, в большинстве случаев эффективные методы терапии рефрактерной ДВККЛ отсутствуют [9]. Именно поэтому внедрение новых высокоэффективных

подходов к терапии рецидивирующей и/или рефрактерной ДВККЛ в настоящее время является особенно актуальным.

Один из таких подходов — применение инновационных лекарственных средств с новыми механизмами действия. К ним относится полатузумаб ведотин — первый в своем классе препарат для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДВККЛ, которые не являются кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Он представляет собой конъюгат антитела к CD79b с мощным антимитотическим агентом (монометилауристатином E, ММАЕ). Таким образом, конъюгат доставляет ММАЕ к В-клеткам, что, в свою очередь, приводит к гибели злокачественных В-лимфоцитов. Молекула полатузумаба ведотина состоит из ММАЕ, ковалентно связанного с гуманизированным моноклональным антителом (IgG1) посредством расщепляемого линкера. Моноклональное антитело обладает высокой аффинностью и селективностью к CD79b, расположенному на поверхности В-клеток. CD79b экспрессируется только на нормальных В-лимфоцитах (за исключением плазматических клеток) и злокачественных В-клетках. Так, экспрессия этого маркера выявлена в >95 % случаев неходжкинской ДВККЛ. Связываясь с CD79b, полатузумаб ведотин быстро интернализируется; линкер расщепляется лизосомальными протеазами, что обеспечивает поступление ММАЕ внутрь клетки. ММАЕ связывается с микротрубочками и приводит к гибели делящихся клеток путем ингибирования процесса деления клеток и индукции апоптоза [10].

Полатузумаб ведотин получил статус «прорыв в терапии» (breakthrough therapy designation) в Управлении по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и статус «приоритетные лекарственные средства» (priority medicines) в Европейском агентстве по лекарственным средствам (ЕМА) при лечении пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДВККЛ [11, 12]. В июне 2019 г. полатузумаб ведотин был зарегистрирован в США для терапии рецидивирующей/рефрактерной ДВККЛ [11].

В то же время внедрение новых подходов к терапии всегда сталкивается с проблемой ограниченности существующих бюджетов, направленных на обеспечение лекарственными средствами пациентов с онкологическими заболеваниями.

Цель исследования — оценка с использованием клинико-экономического анализа экономической целесообразности применения препарата полатузумаб ведотин в комбинации с препаратами бендамустин и ритуксимаб при лечении рецидивирующей/рефрактерной неходжкинской ДВККЛ у пациентов, которые не являются кандидатами для ТГСК.

Материалы и методы

Согласно инструкции по медицинскому применению препарат полатузумаб ведотин показан в комби-

нации с бендамустином и ритуксимабом для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДВККЛ, которые не являются кандидатами для ТГСК. Как было отмечено ранее, полатузумаб ведотин — первый препарат в классе, не имеющий аналогов для лечения указанной нозологии. В соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации № 871 от 28.08.2014 (ред. от 12.08.2020), в этом случае при выборе препарата сравнения в рамках анализа соотношения затрат и эффективности возможно применение прецедентного подхода [13, 14]. Данный подход подразумевает проведение сопоставления инкрементных показателей «затраты–эффективность» (ICER) для рассматриваемого лекарственного препарата и другого лекарственного препарата, применяемого при заболевании, входящем в тот же класс Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), и обеспечиваемого за счет тех же бюджетных средств. Поэтому препаратом сравнения был выбран единственный препарат того же класса (конъюгат моноклонального антитела и митостатического агента ММАЕ), включенный в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и обеспечиваемый за счет бюджетных средств, — брентуксимаб ведотин [15]. Одним из показаний данного препарата является лечение пациентов с рецидивирующей/рефрактерной CD30⁺-лимфомой Ходжкина после ауто-ТГСК или после минимум 2 линий предшествующей терапии, когда ауто-ТГСК или комбинированная химиотерапия не рассматривается как вариант лечения. Таким образом, оба сравниваемых препарата применяются при заболеваниях в рамках одного класса МКБ-10, что позволяет провести их сравнение с использованием прецедентного подхода [13].

Препарат полатузумаб ведотин выпускается в форме лиофилизата для приготовления концентрата для раствора для инфузий. Один флакон с лиофилизатом содержит 140 мг действующего вещества. Препарат должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом путем внутривенной капельной инфузии через отдельную инфузионную систему со встроенным или дополнительным стерильным апирогенным фильтром с низким связыванием белков с диаметром пор 0,2 мкм или 0,22 мкм и катетером. Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя. Может применяться как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях. Рекомендуемая доза препарата полатузумаб ведотин составляет 1,8 мг/кг каждые 2 нед в комбинации с бендамустином и ритуксимабом на протяжении 6 циклов. В день 1 каждого цикла препараты полатузумаб ведотин, бендамустин и ритуксимаб можно вводить в любой последовательности. При введении с препаратом полатузумаб ведотин рекомендуемая доза бендамустина составляет 90 мг/м² в дни 1 и 2; доза ритуксимаба — 375 мг/м² в день 1. Пациентов следует наблюдать

на предмет инфузионных реакций во время инфузии и в течение не менее 30 мин после ее завершения.

Препарат брентуксимаб ведотин следует использовать под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. Перед каждым введением дозы должен проводиться клинический анализ крови. Пациенты должны находиться под строгим наблюдением во время и после инфузии. Рекомендуемая доза составляет 1,8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 мин каждые 3 нед. Если масса тела пациента превышает 100 кг, при расчете дозы следует использовать значение массы 100 кг. При достижении стабильного состояния или положительной динамике заболевания пациент должен пройти как минимум 8 циклов лечения, но не более 16 (приблизительно 1 год). Инфузию препаратом проводят сразу после приготовления раствора. Общее время хранения раствора от момента растворения до получения инфузии пациентом не должно превышать 24 ч при температуре от 2 до 8 °C, так как препарат не содержит консервантов.

Таким образом, оба препарата предназначены для применения в медицинском учреждении под контролем медицинского персонала.

В рамках прецедентного подхода выполняли сравнение ICER, рассчитанных на одинаковый клинический эффект. В качестве критерия эффективности, в отношении которого будет проводиться сравнение в рамках клинико-экономического анализа, выбран показатель продолжительности беспрогрессивного выживания — рассчитывали отношение приращения затрат, обусловленное применением сравниваемых режимов терапии, к приращению выживаемости без прогрессии (добавленным годам жизни без прогрессии).

Для определения количественных значений критериев эффективности для сравниваемых режимов терапии был проведен поиск в международной базе цитирования Medline через ресурс PubMed.com [16] публикаций, описывающих результаты исследований, в которых оценивалась выживаемость без прогрессирования пациентов на фоне применения сравниваемых режимов терапии. Для препарата полатузумаб ведотин было обнаружено рандомизированное клиническое исследование II фазы, в котором оценивались эффективность и безопасность терапии рецидивирующей/рефрактерной неходжкинской ДВККЛ у пациентов, получивших как минимум 1 линию предшествующей терапии препаратом полатузумаб ведотин в комбинации с бендамустином и ритуксимабом, в сравнении с применением только бендамустина и ритуксимаба. Пациенты, включенные в исследование, считались не подходящими для ТГСК либо у них предыдущая трансплантация оказалась неэффективной. По оценке независимого обзорного комитета, медиана выживаемости без прогрессирования в группе пациентов, получавших полатузумаб ведотин вместе с комбинацией бендамустин + ритуксимаб, составила

9,5 мес по сравнению с 3,7 мес у пациентов, получавших только бендамустин + ритуксимаб (отношение рисков (ОР) 0,36; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,21–0,63), *log-rank* $p < 0,001$ [17].

Для брентуксимаба ведотина было обнаружено клиническое исследование, в котором препарат применялся в монотерапии для лечения пациентов с лимфомой Ходжкина после ауто-ТГСК с риском обострения или прогрессии [18]. Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы проводилось в 78 клиниках в Северной Америке и Европе, включило 329 пациентов с неблагоприятным риском рецидива или с первичной рефрактерной классической лимфомой Ходжкина, перенесших ауто-ТГСК. Пациенты получали 16 циклов брентуксимаба ведотина либо плацебо. В качестве первичной конечной точки была выживаемость без прогрессии, определяемая как время с момента рандомизации до первого зарегистрированного прогрессирования опухоли или летального исхода. Медиана выживаемости без прогрессии на фоне применения препарата брентуксимаб ведотин составила 42,9 мес (95 % ДИ 30,4–42,9), в группе плацебо — 24,1 мес (95 % ДИ 11,5–не определено) (ОР 0,57; 95 % ДИ 0,40–0,81; *log-rank* $p = 0,0013$).

Поскольку использование прецедентного подхода подразумевает сравнение инкрементных показателей «затраты/эффективность», представляющих собой приращение затрат к приращению эффективности, для проведения анализа значения выживаемости без прогрессирования при применении препарата брентуксимаб ведотин сравнивали со значениями выживаемости без прогрессирования в группе плацебо.

Длительность исследований, использованных для определения значений критериев эффективности для проведения анализа, различалась. Показатели выживаемости без прогрессирования представлены в виде медиан, при этом доля пациентов, находящихся в этом состоянии, в рамках горизонта исследования изменяется нелинейно. В связи с этим для сопоставления достигнутых критериев эффективности при сравниваемых медицинских технологиях в рамках горизонта исследования (см. далее) необходимо было спрогнозировать долю выживших пациентов и пациентов, выживших без прогрессирования заболевания, на каждом временном отрезке, соответствующем по продолжительности циклу химиотерапии — 3 нед.

Долю выживших пациентов без прогрессирования заболевания оценивали для определения доли пациентов от исходного числа больных, получающих терапию на каждом временном интервале (цикле терапии).

С этой целью использовали исходные значения выживаемости без прогрессирования, приведенные в табл. 1, 2.

Для прогнозирования применяли экспоненциальную функцию. Показатели эффективности, выраженные

в месяцах, пересчитывали на число 3-недельных циклов из расчета, что 1 мес включает 4,3482 нед. Затем определяли коэффициент прогрессирования (k) по формуле:

$$k = \frac{-\ln 0,5}{Ef_{\text{корр}}},$$

где $Ef_{\text{корр}}$ — медиана беспрогрессивной выживаемости в 3-недельных циклах. Натуральный логарифм от 0,5 использовали, поскольку показатели эффективности выражены в медианах значений.

Полученный коэффициент применяли для расчета доли пациентов, находящихся в состоянии «выживание без прогрессирования», рассчитываемой по формуле:

$$p = \text{EXP}(-k \times C),$$

где p — вероятность пребывания пациента в заданном состоянии («выживание без прогрессирования»); C — номер 3-недельного цикла (значения от 0 до 51; 1 год — 17,33 трехнедельного цикла).

При расчете выживаемости без прогрессирования полученные значения для каждого 3-недельного цикла за 3 года суммировали и делили на число 3-недельных циклов в год. Полученное значение соответствовало средневзвешенной выживаемости без прогрессирования пациентов за 3 года на фоне анализируемого режима терапии.

Спрогнозированные значения выживаемости без прогрессирования для каждого цикла использовали также для коррекции доли пациентов, получающих терапию в сравниваемых режимах на этих циклах.

Временной горизонт анализа выбирали исходя из выживаемости без прогрессирования пациентов при применении сравниваемых медицинских технологий. Поскольку при сравниваемых нозологиях медиана выживаемости без прогрессирования значительно различалась, было принято решение проводить оценку для фиксированного периода, соответствующего периоду бюджетного планирования и составляющего 3 года. Таким образом, горизонт клинико-экономического анализа составил 3 года.

Затраты на терапию пациентов рассчитывали с учетом режимов применения сравниваемых лекарственных средств. Стоимость препарата брентуксимаб ведотин была взята с ресурса Государственного реестра предельных отпускных цен (дата обращения 01.04.2022). Стоимость препарата полатузумаб ведотин получена от компании-производителя. Использовали цены с 10 % налогом на добавленную стоимость. Для препаратов, имеющих несколько торговых наименований, рассчитывали медианное значение стоимости 1 флакона (фасовки) и пересчитывали стоимость 1 введения в соответствии с режимом дозирования. Стоимость анализируемых препаратов приведена в табл. 3. Стоимость полатузумаба ведотина, бендамустина и ритук-

Таблица 1. Исходные значения выживаемости без прогрессирования при лечении рецидивирующей/рефрактерной диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы при использовании сравниваемых режимов терапии

Table 1. Baseline progression-free survival for relapsed/refractory diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma using the compared therapy regimens

Режим терапии Therapy regimens	Выживаемость без прогрессирования, мес Progression-free survival, months
Полатузумаб ведотин + бендамустин + ритуксимаб Polatuzumab vedotin + bendamustine + rituximab	9,5
Бендамустин + ритуксимаб Bendamustine + rituximab	3,7

Таблица 2. Исходные значения выживаемости без прогрессирования при лечении рецидивирующей/рефрактерной лимфомы Ходжкина при использовании сравниваемых режимов терапии

Table 2. Baseline progression-free survival for relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma using the compared therapy regimens

Режим терапии Therapy regimens	Выживаемость без прогрессирования, мес Progression-free survival, months
Брентуксимаб ведотин Brentuximab vedotin	42,9
Исторический контроль Historical control	24,1

симаба учитывали при оценке затрат на лечение рецидивирующей/рефрактерной неходжкинской ДВКЛ во 2-й и последующих линиях. Стоимость брентуксимаба ведотина учитывали при оценке затрат на лечение рецидивирующей/рефрактерной CD30⁺-лимфомы Ходжкина после ауто-ТГСК, как было отмечено ранее.

При оценке затрат на применение сравниваемых режимов терапии учитывали количество препарата на 1 введение и общее число введений за цикл терапии. Режим терапии препаратами сравнения приведен в табл. 4.

Дозу препаратов сравнения рассчитывали следующим образом:

- Общий объем раствора препарата для дальнейшего разведения вычисляли по формуле:

Общая доза препарата для дальнейшего введения (мл) = (доза препарата (мг/кг) × масса тела пациента (кг)) / концентрация восстановленного во флаконе раствора (5 мг/мл).

- Требуемое количество флаконов препарата вычисляли по формуле:

Требуемое количество флаконов препарата (шт.) = общая доза препарата для введения (мл) / объем препарата в 1 флаконе (10 мл).

Таблица 3. Стоимость анализируемых препаратов

Table 3. The cost of the analyzed drugs

Международное непатентованное наименование International non-proprietary name	Торговое название Tradename	Упаковка Package	Стоимость упаковки без НДС, руб. Package cost without VAT, rubles	Стоимость упаковки с 10 % НДС, руб. Package cost with 10 % VAT, rubles
Полатузумаб ведотин Polatuzumab vedotin	Полайви Polivy	140 мг, № 1 140 mg, No. 1	1 152 659,00	1 267 924,90
Бендамустин Bendamustine	—	25 мг № 1 25 mg, No. 1	1843,50	2027,85
		100 мг № 1 100 mg, No. 1	7367,00	8103,70
Ритуксимаб Rituximab	—	10 мг/мл, 10 мл № 2 10 mg/ml, 10 ml No. 2	15 260,00	16 786,00
		10 мг/мл, 30 мл № 1 10 mg/ml, 30 ml No. 1	22 890,00	25 179,00
		10 мг/мл, 50 мл № 1 10 mg/ml, 50 ml No. 1	38 150,00	41 965,00
Брентуксимаб ведотин Brentuximab vedotin	Адцетрис Adcetris	50 мг, № 1 50 mg, No. 1	184 709,00	203 179,90

Примечание. НДС — налог на добавленную стоимость.

Note. VAT — value added tax.

При расчете количества препарата, требуемого на введение, как для полатузумаба ведотина, так и для брентуксимаба ведотина учитывали, что неиспользованный остаток препарата во флаконе выбрасывается.

Поскольку введение сравниваемых препаратов должно осуществляться под контролем врача в лечебном учреждении, при оценке затрат учитывали также затраты на пребывание в дневном стационаре онкологического профиля для проведения процедур химиотерапии согласно приложению № 10.1 к тарифному соглашению Федерального фонда обязательного медицинского страхования г. Москвы на 2020 г. от 30.12.2019 — стоимость пребывания в дневном стационаре онкологического профиля для проведения процедур химиотерапии (злокачественные лимфомы) (код услуги 97144) составляет 12 249,76 руб. Затраты на пребывание в дневном стационаре рассчитывали по наибольшему числу внутривенных введений препаратов за цикл. Таким образом, стоимость цикла складывалась из непосредственно лекарственных затрат и затрат на введение препарата.

Расчет проводили для пациентов массой 75 кг и с площадью поверхности тела 1,8 м².

При оценке затрат учитывали дисконтирование на 5 % в год.

Расчет инкрементных соотношений стоимости и эффективности проводили с определением показателя ICER, описанного ранее. Данный показатель рассчитывается по формуле:

$$ICER = \frac{(DC1 - DC2)}{(Ef1 - Ef2)},$$

где DC1 — прямые затраты на применение рассматриваемого режима терапии (полатузумаб ведотин + бендамустин + ритуксимаб или брентуксимаб ведотин); DC2 — затраты на исходный режим терапии (бендамустин + ритуксимаб или химиотерапия в историческом контроле соответственно); Ef1 — выживаемость без прогрессии на фоне рассматриваемого режима терапии; Ef2 — выживаемость без прогрессии на фоне исходного режима терапии.

С учетом зависимости результатов клинико-экономического анализа от стоимости препаратов и их эффективности анализ чувствительности проводили при многократном изменении входных параметров — стоимости сравниваемых препаратов и эффективности терапии.

Результаты

Исходные значения выживаемости без прогрессирования для режимов терапии, учитываемых при проведении анализа, приведены в табл. 1, 2. Значения представлены в месяцах. Средневзвешенную беспрогрессивную выживаемость пациентов в рамках горизонта исследования оценивали, как описано ранее, с учетом исходных показателей, приведенных в табл. 1, 2. Результаты прогнозирования приведены в табл. 5. Показаны выживаемость без прогрессии (сохраненные годы жизни без прогрессии) при применении

Таблица 4. Режим терапии препаратами сравнения

Table 4. Comparator therapy regimen

Препарат Drug	Разовая доза Single dose	Число введений за цикл Number of injections per cycle	Число циклов терапии Number of therapy cycles
Полатузумаб ведотин Polatuzumab vedotin	1,8 мг/кг 1.8 mg/kg	1	6
Бендамустин Bendamustine	90 мг/м ² 90 mg/m ²	2	6
Ритуксимаб Rituximab	375 мг/м ² 375 mg/m ²	1	6
Брентуксимаб ведотин Brentuximab vedotin	1,8 мг/кг 1.8 mg/kg	1	16

Таблица 5. Сохраненные и добавленные годы жизни при применении сравниваемых медицинских технологий

Table 5. Life-years saved and added with compared medical technologies

Режим терапии Chemotherapy regimens	Сохранен- ные годы жизни без прогрессии Progression free life-years saved	Добавленные годы жизни без прогрес- сии (приращение эффективности) Progression free life-years added (efficiency increment)
Лечение взрослых пациентов с рецидивирующей/ рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, которые не являются кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток Treatment of adult transplantation-ineligible patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma		
Полатузумаб ведотин + бендамустин + ритуксимаб Polatuzumab vedotin + bendamustine + rituximab	1,09	0,61
Бендамустин + ритуксимаб Bendamustine + rituximab	0,47	
Лечение пациентов с неблагоприятным риском рецидива или первичной рефрактерной классической лимфомой Ходжкина, перенесших аутологичную трансплантацию стволовых клеток Treatment of patients with an unfavorable risk of relapse or primary refractory classical Hodgkin's lymphoma after autologous stem cell transplantation		
Брентуксимаб ведотин Brentuximab vedotin	2,29	0,40
Плацебо Placebo	1,89	

сравниваемых медицинских технологий и расчет приращения эффективности (добавленные годы жизни без прогрессии) при использовании препаратов конъюгатов моноклональных антител с антимиотическим агентом в сравнении с другими режимами терапии.

Расчет стоимости лекарственных средств на 1 введение приведен в табл. 6. Для препарата ритуксимаб существуют 3 варианта упаковки: 100 мг № 2, 300 мг и 500 мг. При принятом допущении по массе тела пациентов возможно использование следующих комбинаций флаконов с одинаковыми затратами (см. табл. 6):

- 7 флаконов по 100 мг (3,5 упаковок);
- 4 флакона по 100 мг (2 упаковки) + 1 флакон 300 мг;
- 1 флакон по 100 мг (0,5 упаковки) + 2 флакона 300 мг;
- 2 флакона по 100 мг (1 упаковка) + 1 флакон 500 мг.

Для препарата бендамустин возможны 2 комбинации флаконов:

- 3 флакона по 25 мг + 1 флакон по 100 мг;
- 2 флакона по 100 мг.

Однако во втором случае будет перерасход препарата и затраты на введение будут выше, чем в первом. Для расчетов использовали первую комбинацию (см. табл. 6).

Затраты на применение сравниваемых режимов терапии определяли для каждого цикла, умножая лекарственные затраты на 1 цикл на коэффициент дисконтирования и на спрогнозированную долю пациентов, находящихся в состоянии «выживание без прогрессирования», т.е. продолжающих получать терапию. При этом учитывали, что пациенты с рецидивирующей/рефрактерной неходжкинской ДВКЛ, которые не являются кандидатами для ТГСК, полатузумаб ведотин, бендамустин и ритуксимаб получали в течение 6 циклов. Брентуксимаб ведотин пациенты с рецидивирующей/рефрактерной лимфомой Ходжкина после ауто-ТГСК получали в течение 16 циклов.

В табл. 7 приведены результаты расчета затрат на применение сравниваемых медицинских технологий и приращение затрат при использовании препаратов конъюгатов моноклональных антител с антимиотическим агентом в сравнении с другими режимами терапии.

Результаты расчета ICER (стоимости добавленного года жизни) для сравниваемых медицинских технологий приведены в табл. 8. Показана разница ICER для препарата полатузумаб ведотин в комбинации со схемой

Таблица 6. Лекарственные затраты в составе сравниваемых медицинских технологий

Table 6. Medicinal costs in compared medical technologies

Препарат Drug	Упаковка Package	Доза на введение Dose per administration	Число введений за цикл Number of injections per cycle	Потребность в препарате на введение Need for a drug per administration		Лекарственные затраты на 1 введение, руб. Medicinal costs for 1 injection, rubles
				доза, мг dose, mg	число упаковок number of packages	
Полатузумаб ведотин Polatuzumab vedotin	140 мг 140 mg	1,8 мг/кг 1.8 mg/kg	1	135	1	1 267 924,90
Бендамустин Bendamustine	Вариант 1 Variant 1					
	25 мг 25 mg	90 мг/м² 90 mg/m²	2	162	3	11 618,90
	100 мг 100 mg				1	
	Вариант 2 Variant 2					
	100 мг 100 mg	90 мг/м² 90 mg/m²	2	162	2	13278,70
Ритуксимаб Rituximab	Вариант 1 Variant 1					
	10 мг/мл, 10 мл № 2 10 mg/ml, 10 ml No. 2	375 мг/м² 375 mg/m²	1	675	7	58 751,00
	Вариант 2 Variant 2					
	10 мг/мл, 10 мл № 2 10 mg/ml, 10 ml No. 2	375 мг/м² 375 mg/m²	1	675	4	58 751,00
	10 мг/мл, 30 мл № 1 10 mg/ml, 30 ml No. 1				1	
	Вариант 3 Variant 3					
	10 мг/мл, 10 мл № 2 10 mg/ml, 10 ml No. 2	375 мг/м² 375 mg/m²	1	675	1	58 751,00
	10 мг/мл, 30 мл № 1 10 mg/ml, 30 ml No. 1				2	
	Вариант 4 Variant 4					
	10 мг/мл, 10 мл № 2 10 mg/ml, 10 ml No. 2	375 мг/м² 375 mg/m²	1	675	2	58 751,00
	10 мг/мл, 50 мл № 1 10 mg/ml, 50 ml No. 1				1	
Брентуксимаб ведотин Brentuximab vedotin	50 мг 50 mg	1,8 мг/кг 1.8 mg/kg	1	135	3	609 539,70

бендамустин + ритуксимаб для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДВКЛ, которые не являются кандидатами для ТГСК, и для препарата брентуксимаб ведотин при лечении пациентов с неблагоприятным риском рецидива или пер-

вичной рефрактерной классической лимфомой Ходжкина, перенесших ауто-ТГСК.

Как видно из приведенных данных, стоимость добавленного года жизни без прогрессии при применении препарата полатузумаб ведотин в комбинации

Таблица 7. Лекарственные затраты на применение сравниваемых медицинских технологий в рамках горизонта исследования
Table 7. Medicinal costs for the use of compared medical technologies within the study horizon

Режим терапии Therapy regimens	Затраты на цикл, руб. Costs per cycle, rubles	Затраты в рамках горизонта исследования, руб. Costs within the study horizon, rubles	Приращение затрат, руб. Cost increment, rubles
Лечение взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, которые не являются кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток Treatment of adult transplantation-ineligible patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma			
Полатузумаб ведотин + бендамустин + ритуксимаб Polatuzumab vedotin + bendamustine + rituximab	1 374 413,22	7 249 466,19	6 778 528,25
Бендамустин + ритуксимаб Bendamustine + rituximab	106 488,32	470 937,94	
Лечение пациентов с рецидивирующей/рефрактерной лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации гематопоэтических стволовых клеток Treatment of patients with relapsed/refractory Hodgkin’s lymphoma after autologous hematopoietic stem cell transplantation			
Брентуксимаб ведотин Brentuximab vedotin	621 789,46	8 977 527,96	8 977 527,96
Плацебо Placebo	0	0	

Таблица 8. Расчет ICER при применении сравниваемых медицинских технологий, разница ICER
Table 8. ICER calculation when using compared medical technologies, ICER difference

Препарат Drug	Приращение эффективности, лет Efficiency increment, years	Приращение затрат, руб. Cost increment, rubles	ICER, руб. ICER, rubles	Разница ICER, руб. ICER difference, rubles	Разница ICER, % ICER difference, %
Полатузумаб ведотин + бендамустин + ритуксимаб Polatuzumab vedotin + bendamustine + rituximab	0,61	6 778 528,25	11 062 036,35	-11 371 417,72	-50,7
Брентуксимаб ведотин Brentuximab vedotin	0,40	8 977 527,96	22 433 454,07		

Примечание. ICER — инкрементный показатель «затраты—эффективность» (здесь — стоимость добавленного года жизни).
Note. ICER — incremental cost—effectiveness ratio (here is the cost of life-year added).

с бендамустином и ритуксимабом при лечении пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДВККЛ, которые не являются кандидатами для ТГСК, составляет 11,06 млн руб., тогда как стоимость добавленного года жизни без прогрессии при применении препарата брентуксимаб ведотин при лечении рецидивирующей/рефрактерной лимфомы Ходжкина после ауто-ТГСК составляет 22,43 млн руб. Таким образом, ICER при использовании полатузумаба ведотина на 50,70 % ниже, чем таковой при применении брентуксимаба ведотина.

Полученные результаты могут варьировать в зависимости от 2 ключевых входных параметров: цены на препараты сравнения и эффективности (сохраненных лет жизни без прогрессии). В связи с этим был проведен анализ чувствительности для изменения стоимости сравниваемых препаратов в диапазоне от -50 до +50 %. При анализе чувствительности в отношении

изменения эффективности в каждом случае выбирали диапазон, при котором приращение эффекта будет положительным. Результаты приведены на рис. 1, 2. Как видно из полученных данных, результаты анализа устойчивы к колебаниям стоимости и эффективности препаратов в широком диапазоне.

Заключение

Стоимость добавленного года жизни (ICER) при использовании уже включенного в перечень ЖНВЛП и обеспечиваемого за счет бюджетных средств препарата брентуксимаб ведотин для лечения заболевания в рамках того же класса МКБ-10 значительно (в разы) превышает стоимость добавленного года жизни при применении препарата полатузумаб ведотин. В соответствии с прецедентным подходом, поскольку значение ICER для рассматриваемого препарата полатузумаб

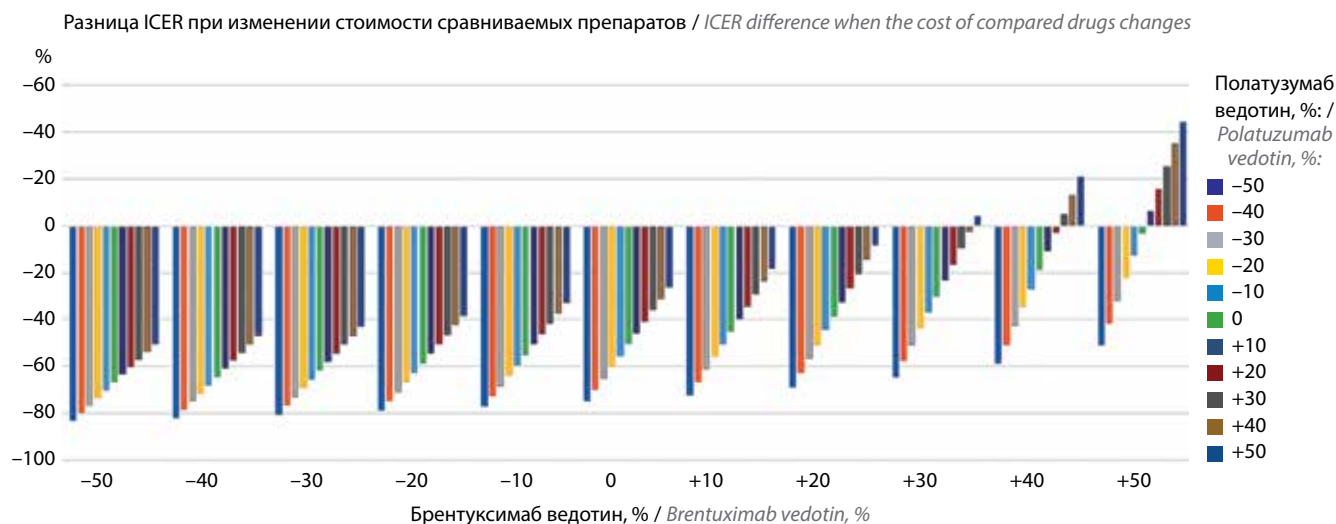


Рис. 1. Анализ чувствительности полученных результатов при изменении стоимости сравниваемых препаратов. Здесь и на рис. 2: ICER — инкрементный показатель «затраты—эффективность» (здесь — стоимость добавленного года жизни без прогрессии)

Fig. 1. Sensitivity analysis of the results obtained to changes in the cost of compared drugs. Here and in Fig. 2: ICER — incremental cost—effectiveness ratio (here is the cost of progression free life-year added)

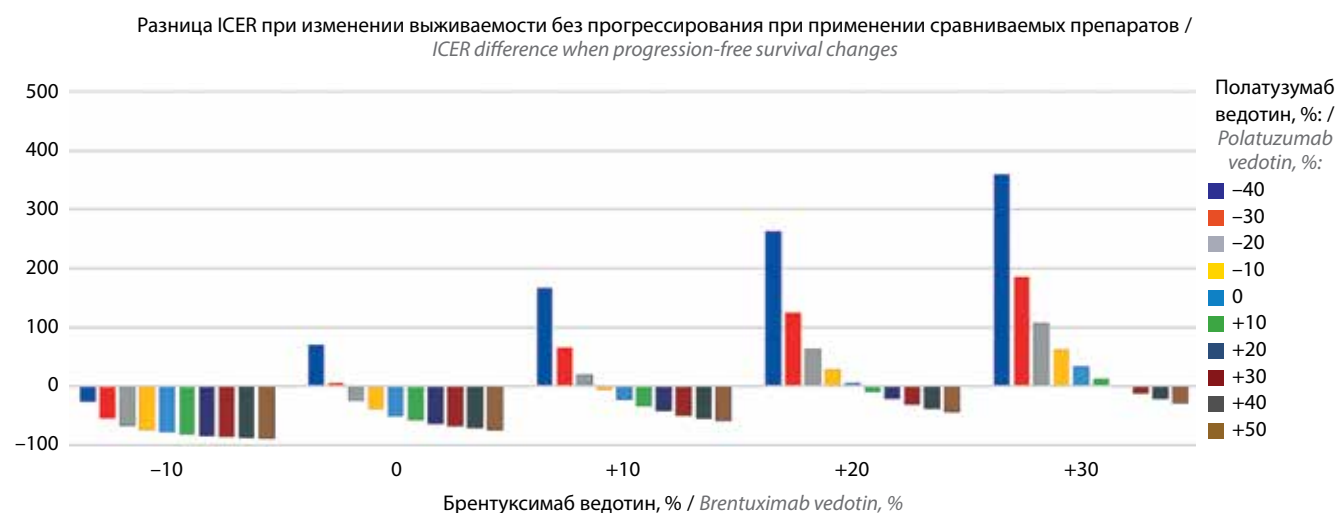


Рис. 2. Анализ чувствительности полученных результатов при изменении эффективности (выживаемости без прогрессирования) при применении сравниваемых препаратов

Fig. 2. Sensitivity analysis of the results obtained to changes in efficacy (progression-free survival) with the use of compared drugs

ведотин значительно ниже такового для препарата сравнения, уже включенного в перечень ЖНВЛП и обеспечиваемого за счет бюджетных средств, уровень затрат на полатузумаб ведотин при лечении пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДВККЛ, которые не являются кандидатами для ТГСК, оказался фармако-экономически приемлемым.

Использование прецедентного подхода показало, что стоимость добавленного года жизни без прогрессии при применении препарата полатузумаб ведотин более

чем на 50 % меньше стоимости добавленного года жизни без прогрессии при использовании брентуксимаба ведотина у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной лимфомой Ходжкина. Поскольку брентуксимаб ведотин включен в перечень ЖНВЛП и обеспечивается за счет бюджетных средств, затраты на его применение считаются приемлемыми. Таким образом, обеспечение препаратом полатузумаб ведотин пациентов целевой группы за счет бюджетных средств фармако-экономически обосновано и целесообразно.

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

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.)].
2. Armitage J.O., Weisenburger D.D. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2780–95. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.8.2780
3. Tilly H., Gomes da Silva M., Vitolo U. et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):v116–25. DOI: 10.1093/annonc/mdv304
4. Суборцева И.Н. Клинико-биологические особенности первичной экстра nodальной диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. [Subortseva I.N. Clinical and biological features of primary extranodal diffuse large B-cell lymphoma. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2012. (In Russ.)].
5. Ziepert M., Hasenclever D., Kuhnt E. et al. Standard international prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2373–80. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.2493
6. Crump M., Neelapu S.S., Farooq U. et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130(16):1800–8. DOI: 10.1182/blood-2017-03-769620
7. Капланов К.Д., Волков Н.П., Клитченко Т.Ю. и др. Результаты анализа регионального регистра пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой: факторы риска и проблемы иммунохимиотерапии. *Клиническая онкогематология* 2019;12(2):154–64. [Kaplanov K.D., Volkov N.P., Klitchenko T.Yu. et al. Analysis of the regional register of patients with diffuse large B-cell lymphoma: risk factors and problems of immunochemotherapy. *Klinicheskaya onkogematologiya* = Clinical Oncohematology 2019;12(2):154–64. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-154-164
8. Nagle S.J., Woo K., Schuster S.J. et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with progression of lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era. *Am J Hematol* 2013;88(10):890–4. DOI: 10.1002/ajh.23524
9. Sehn L. Phase II: Polatuzumab Vedotin + BR for R/R DLBCL. *Blood* 2018;132:Abstract 1683.
10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Полэви (полатузумаб ведотин). [Instructions for medical use of the drug Polivy (polatuzumab vedotin). (In Russ.)].
11. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2019-06-11b.htm>.
12. Проблемы терапии первично-рефрактерной и рецидивной диффузной В-крупноклеточной лимфомы в Российской Федерации. Что ждет нас в будущем? Резолюция консультационного совета. *Клиническая онкогематология* 2020;13(1):112–4. [Challenges in the Treatment of Primary Refractory and Relapsed Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Russian Federation. What will the future hold? Resolution of the advisory board. *Klinicheskaya onkogematologiya* = Clinical Oncohematology 2020;13(1):112–4. (In Russ.)].
13. Постановление Правительства Российской Федерации № 871 от 28.08.2014 (ред. от 03.12.2020) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». [Resolution of the Government of the Russian Federation No. 871 dated 28.08.2014 (as amended on 03.12.2020) "On approval of the Rules for the formation of medicinal products lists for medical use and the minimum range of medicinal products necessary for the medical care provision". (In Russ.)].
14. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. М.: ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России, 2016. 27 с. [Guidelines for conducting a comparative clinical and economic evaluation of a medicinal product. Moscow: Center for Expertise and Quality Control of Medical Care, Ministry of Health of Russia, 2016. 27 p. (In Russ.)].
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Адцетрис (брентуксимаб ведотин). Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=69cf0e90-4faf-4e84-8295-d457a1c5e4ed&t=. [Instructions for medical use of the drug Adcetris (brentuximab vedotin). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=69cf0e90-4faf-4e84-8295-d457a1c5e4ed&t=. (In Russ.)].
16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
17. Sehn L.H., Herrera A.F., Flowers C.R. et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2020;38(2):155–65. DOI: 10.1200/JCO.19.00172
18. Moskowitz C.H., Nademanee A., Masszi T. et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;385(9980):1853–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9

Вклад авторов

Оба автора внесли равнозначный вклад: клинико-экономический анализ, написание статьи, редактирование.

Authors' contributions

Both authors made equal contributions: clinical and economic analysis, article writing, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.Н. Дьяков / I.N. Dyakov: <https://orcid.org/0000-0001-5384-9866>

К.К. Бушкова / K.K. Bushkova: <https://orcid.org/0000-0002-4757-0751>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 27.01.2022. Принята к публикации: 11.03.2022.

Article submitted: 27.01.2022. Accepted for publication: 11.03.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкогематология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, онкогематология (ОГ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

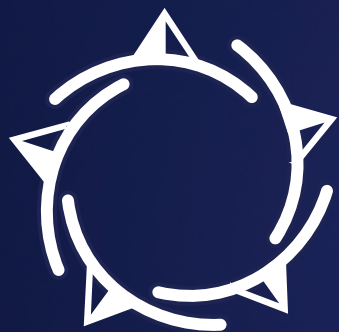
Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу Iarionova1951@yandex.ru с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в ОГ». С обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.



«ЧАС ОНКОЛОГИИ С ПОЛИНОЙ ГАБАЙ»

проект создан Фондом поддержки
противораковых организаций
в партнерстве с юридической
компанией «Факультет
медицинского права»

*Габай
Полина Георгиевна*



*к.ю.н., адвокат, учредитель юридической компании
«Факультет Медицинского Права», вице-президент Фонда поддержки
противораковых организаций «Вместе против рака», член Союза
журналистов России, Международной федерации журналистов*

«Час онкологии с Полиной Габай» – регулярный цикл видео-эфиров, посвященных правовым и острым вопросам оказания и организации онкологической помощи. Целый час в прямом эфире адвокат Полина Габай и приглашенный гость-эксперт отвечают на вопросы слушателей, разбирают насущные задачи и кейсы, дают актуальные советы. Также адвокат делает краткий обзор по самым важным изменениям в сфере медицинского законодательства.

Реклама

ВРЕМЯ ЭФИРОВ:

*каждую вторую среду месяца
18.00–19.00 по московскому времени
Youtube-канал «Вместе против рака»*



ДАРЗАЛЕКС – ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ВО ВСЕХ ЛИНИЯХ ТЕРАПИИ ММ



Медиана ВБП еще не достигнута при достоверном улучшении ОВ на 32% в первой линии терапии к 5 годам наблюдения^{*2}

Краткая инструкция по препарату Дарзалекс. Регистрационный номер – ЛП-004367. Торговое название препарата – Дарзалекс. МНН – даратумумаб. Лекарственная форма – концентрат для приготовления раствора для инфузий. Фармакотерапевтическая группа – противоопухолевые препараты, моноклональные антитела. Показания к применению: Препарат Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток. Препарат Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном или в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток. Препарат Дарзалекс в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном или в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с множественной миеломой, получивших, по крайней мере, одну предшествующую линию терапии. Препарат Дарзалекс показан в качестве монотерапии у взрослых пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, которые ранее получали терапию ингибиторами протеасом и иммуномодулирующими препаратами и у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; средняя и тяжелая степень нарушения функции печени; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности). **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Препарат Дарзалекс не следует применять во время беременности. Необходимо принять решение об отмене грудного вскармливания или отмене препарата Дарзалекс с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы данного препарата для здоровья матери. **Способ применения и дозы. Впервые диагностированная множественная миелома.** Схема применения препарата Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток (4-недельные циклы лечения), рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 16 мг/кг массы тела в виде внутривенных инфузий по графику, изложенному в Таблице 1.

Таблица 1: Режим дозирования препарата Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном (4-недельные циклы лечения)

Фаза терапии	Недели	Режим дозирования
Индукция	Недели с 1-й по 8-ю	Раз в неделю (всего 8 доз)
	Недели с 9-й по 16-ю ^a	Раз в 2 недели (всего 4 дозы)
Первые для высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации стволовых клеток		
Консолидация	Недели с 1-й по 8-ю ^b	Раз в 2 недели (всего 4 дозы)

^a Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 2 недели осуществляется на неделе 9.

^b Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 2 недели осуществляется на неделе 1 возобновления терапии после аутологичной трансплантации стволовых клеток.

Схема применения препарата Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном (6-недельные циклы лечения) у пациентов, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток; рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 16 мг/кг массы тела в виде внутривенных инфузий по графику, изложенному в Таблице 2.

Таблица 2: Режим дозирования препарата Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном (6-недельные циклы лечения)

Недели	Режим дозирования
Недели с 1-й по 6-ю	Раз в неделю (всего 6 доз)
Недели с 7-й по 54-ю ^a	Раз в 3 недели (всего 16 доз)
С недели 55 до прогрессии заболевания ^b	Раз в 4 недели

^a Первую дозу по графику введения раз в 3 недели вводят на неделе 7

^b Первую дозу по графику введения раз в 4 недели вводят на неделе 55

Рецидивирующая/рефрактерная множественная миелома. Схема применения в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с леналидомидом и дексаметазоном (4-недельные циклы лечения); рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 16 мг/кг массы тела в виде внутривенных инфузий по следующей схеме, изложенной в Таблице 3.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению. ООО «Джонсон & Джонсон» Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2. Тел.: (495) 755-83-57 / факс: (495) 755-83-58, www.jnj.ru

CP-285991
Реклама

Таблица 3: Режим дозирования препарата Дарзалекс в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с леналидомидом и дексаметазоном (4-недельные циклы лечения)

Недели	Режим дозирования
Недели с 1-й по 8-ю	Раз в неделю (всего 8 доз)
Недели с 9-й по 24-ю ^a	Раз в 2 недели (всего 8 доз)
С недели 25 до прогрессии заболевания ^b	Раз в 4 недели

^a Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 2 недели осуществляется на неделе 9.

^b Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 4 недели осуществляется на неделе 25.

Схема применения в составе комбинированной терапии с бортезомибом и дексаметазоном (3-недельные циклы лечения); рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 16 мг/кг массы тела в виде внутривенной инфузии в соответствии с режимом дозирования, представленным далее в Таблице 4.

Таблица 4: Режим дозирования препарата Дарзалекс в составе комбинированной терапии с бортезомибом и дексаметазоном (3-недельные циклы лечения)

Недели	Режим дозирования
Недели с 1-й по 9-ю	Раз в неделю (всего 9 доз)
Недели с 10-й по 24-ю ^a	Раз в 3 недели (всего 5 доз)
С недели 25 до прогрессии заболевания ^b	Раз в 4 недели

^a Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 3 недели осуществляется на неделе 10.

^b Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 4 недели осуществляется на неделе 25.

Пропуск дозы. В случае пропуска любой запланированной дозы препарата Дарзалекс необходимо как можно скорее ввести данную дозу и скорректировать надлежащим образом расписание терапии с целью сохранения интервала между инфузиями. Побочное действие. Наиболее частыми нежелательными реакциями (>20%) были инфузионные реакции, утомляемость, тошнота, диарея, мышечные спазмы, повышение температуры, кашель, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, периферическая сенсорная нейропатия и инфекции верхних дыхательных путей. Серьезные нежелательные реакции были представлены пневмонией, инфекциями верхних дыхательных путей, отеком легких, гриппом, повышением температуры, диареей и фибрилляцией предсердий. **Передозировка.** Симптомы. Случае передозировки в клинических исследованиях не зарегистрировано. В исследованиях пациентам вводили дозы до 24 мг/кг, при этом максимальная переносимая доза не была достигнута. В случае возникновения передозировки за пациентом следует наблюдать с целью выявления любых жалоб или симптомов. В случае их выявления требуется немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию. **Особые указания.** Инфузионные реакции. Инфузионные реакции наблюдались примерно у половины пациентов, получавших препарат Дарзалекс. Для снижения риска инфузионных реакций перед применением препарата Дарзалекс следует провести премедикацию антигистаминными препаратами, жаропонижающими средствами и кортикостероидами. В случае возникновения инфузионных реакций любой степени тяжести необходимо приостановить инфузию препарата Дарзалекс. Кроме того, пациентам с обструктивными заболеваниями легких в анамнезе для терапии легочных осложнений в случае их развития следует дополнительно решить вопрос о применении препаратов после инфузии (например, ингаляционных кортикостероидов, короткодействующих и длительнодействующих бронходилататоров). **Влияние на результаты серологических исследований.** Влияние на результаты определения ответа на терапию. Даратумумаб – это человеческое моноклональное антитело IgGk, которое может быть определено методом электрофореза сывороточных белков или методом иммунофиксации. Оба метода используются также и для определения эндогенного М-протеина. Данное взаимодействие может влиять на результаты определения ответа на терапию и результаты определения прогрессии заболевания у пациентов с миеломой типа IgGk. **Вспомогательные вещества.** Каждый флакон с концентратом объемом 5 мл или 20 мл содержит 0,4 ммоль или 1,6 ммоль (9,3 мг или 37,3 мг) натрия соответствующего. Данная информация должна учитываться пациентами, находящимися на диете с контролем содержания натрия. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** Препарат Дарзалекс не влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами либо его эффект пренебрежимо мал. **Условия хранения.** При температуре от 2 до 8 °C в защищенном от света месте. Не замораживать. Не встряхивать. После приготовления раствор можно хранить при температуре от 2 до 8 °C в защищенном от света месте не более 24 ч. Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска.** По рецепту.

^{*} Для пациентов, которые не являются кандидатами на трансплантацию и получающих режим DRd.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДАРЗАЛЕКС, ЛП-004367. Дата последнего обновления 16.06.2021.

2. Thierry Facon. ASCO 2021. Oral presentation. LB1901.

6,500+
сотрудников

2001
год основания

70+
филиалов



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Исследования
и разработки

Производство

Маркетинг

Дистрибуция

Группа компаний «Р-Фарм» – один из лидеров инновационных технологий здоровья.

Миссия «Р-Фарм» – повышение доступности передовых методов диагностики, профилактики и терапии.

Группа предлагает комплексные решения для системы здравоохранения и специализируется на исследованиях, разработке, производстве, коммерциализации высокотехнологичных лекарственных средств, лабораторного оборудования, медицинской техники, а также товаров для красоты и здоровья.