

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

ONCOHEMATOLOGY

*Фолликулярная лимфома
у детей и подростков: клиничес-
ко-диагностические и терапевтические
особенности*

*Применение локально изготовленных
анти-CD19 CAR-T-клеток в лечении
рефрактерных/рецидивирующих
В-клеточных лимфом у взрослых*

*Факторы риска развития
дифференцировочного синдрома
у пациентов с острым
промиелоцитарным лейкозом*

*Клональное кроветворение и острые
миелоидные лейкозы*

*Генетический ландшафт острых
миелоидных лейкозов, протекающих
с лейкоцитозом*

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

3 2023
Том 18 /
Volume 18

Каждый специалист время от времени сталкивается с профессиональными научно-медицинскими вопросами, на которые он не может быстро найти ответы

Ваши вопросы — наши ответы!

Экспертная поддержка
в области научно-
медицинских вопросов

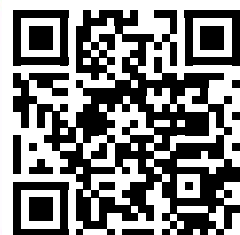
Сервис научно-медицинской
информации для специалистов
здравоохранения


myMedInfo



Используя медицинский сервис **myMedInfo**,
ООО «Такеда Фармасьютикалс» предоставит
специалистам здравоохранения запрашиваемую
информацию для повышения качества диагностики
и лечения пациентов

Задать вопрос
через QR-код



Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Информация не является рекомендацией компании Такеда, рекламой компании или ее продукции, не должна быть основанием для принятия каких-либо решений или осуществления каких-либо действий. Решение о выборе метода лечения конкретного пациента должно приниматься лечащим врачом. Сообщения о нежелательном явлении или особой ситуации на препараты компании Такеда, пожалуйста, направьте по адресу электронной почты AE.Russia@takeda.com или по телефону +74959335511.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»
ул. Усачева, д. 2, стр. 1, 119048, г. Москва, Россия
Тел: + 7 (495) 933-55-11, Факс: +7 (495) 502-16-25
www.takeda.com/ru-ru

VV-MEDMAT-89956, дата одобрения июль 2023



Задать вопрос Вы можете:



Через форму на сайте:
<http://mymed.info> или через QR-код



По телефону бесплатной горячей линии:
8 (800) 555 55 79



По электронной почте: Russia@takeda.com



Какие вопросы можно задать через myMedInfo?

Вопросы, касающиеся препаратов, выпускаемых ООО «Такеда Фармасьютикалс», и следующих тем:

нежелательная реакция на препарат;

- данные об эффективности и безопасности препарата;
- научные исследования;
- программы раннего доступа к препарату;
- диагностические программы;
- пациентские сервисы;
- доступность препарата в интересующем регионе;
- статус регистрации препарата

и другие научно-медицинские вопросы, связанные с деятельностью компании.

Сотрудник подразделения по вопросам медицины и развитию доступности терапии ООО «Такеда Фармасьютикалс» регистрирует Ваш запрос в системе myMedInfo и предоставит объективную, достоверную и актуальную научную информацию.



Задать вопрос
через QR-код

Доптелет® – пероральный агонист рецепторов тромбопоэтина для лечения взрослых пациентов с первичной хронической иммунной тромбоцитопенией и неудовлетворительным ответом на предыдущую терапию¹.



Количество тромбоцитов повышалось до $50 \times 10^9/\text{л}$ у 65,6% (21/32) пациентов к 8 дню терапии^{1,2}



Количество тромбоцитов оставалось на целевом уровне или выше в течение 12,4 недель (медиана) без применения резервной терапии у пациентов в группе препарата Доптелет®^{1,2}



Единственный пероральный аТПО-р, на фоне терапии которым не развивалась клинически значимая гепатотоксичность^{1,2}

Сокращенная информация по медицинскому применению

Торговое наименование: ДОПТЕЛЕТ. МНН: Аватромбопэг. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** Гемостатики, другие системные гемостатики. **Код АТХ:** B02BX08. **Показания к применению:** Лечение тромбоцитопении у взрослых пациентов: с хроническими заболеваниями печени, у которых планируется проведение процедуры; с первичной хронической иммунной тромбоцитопенией и неудовлетворительным ответом на предыдущую терапию. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к аватромбопэгу или любому из вспомогательных веществ; Тромбоцитопения у пациентов с миелодиспластическим синдромом; Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность аватромбопэга у детей в возрасте младше 18 лет не установлены); Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Применение препарата необходимо начинать и продолжать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения гематологических заболеваний. Доптелет следует принимать с пищей в одно и то же время дня (утром или вечером), в том числе при применении препарата реже одного раза в сутки. Хронические заболевания печени. Рекомендуемая суточная доза аватромбопэга определяется согласно количеству тромбоцитов пациента. Прием препарата следует начинать за 10–13 дней до запланированной процедуры. Процедуру необходимо провести через 5–8 дней после последнего приема препарата. Хроническая иммунная тромбоцитопения. Следует использовать самую низкую дозу препарата Доптелета, рекомендуемую для достижения и поддержания количества тромбоцитов на уровне $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$, если это требуется для снижения риска кровотечения. Не следует принимать аватромбопэг для нормализации количества тромбоцитов. Рекомендуемая начальная доза препарата Доптелет составляет 20 мг (1 таблетка) один раз в день во время еды. После начала терапии следует ежедневно (не реже 1 раза в неделю) оценивать количество тромбоцитов, пока не будет достигнуто постоянное количество тромбоцитов на уровне $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ и $\leq 150 \times 10^9/\text{л}$. После достижения постоянного количества тромбоцитов контроль проводят как минимум ежедневно. Режим дозирования препарата следует корректировать, исходя из количества тромбоцитов. Не следует превышать суточную дозу 40 мг (2 таблетки). **Побочное действие:** Утомляемость, головная боль, артралгия, боль в спине, миалгия, тошнота, диарея и др. **Особые указания:** У пациентов с хронической иммунной тромбоцитопенией тромбоэмболические осложнения (артериальные или венозные) возникали у 7 % (9/128) пациентов, получавших аватромбопэг. Следует учитывать потенциальный повышенный риск развития тромбозов на фоне применения препарата Доптелет у пациентов с известными факторами риска тромбозов, включая, помимо прочего, генетические протромботические нарушения (такие как мутация фактора V Лейдена, полиморфизм 20210 G→A гена протромбина, дефицит антитромбина, дефицит протеина C или S), пожилой возраст, длительную иммобилизацию, злокачественные новообразования, применение контрацептивов и заместительной гормональной терапии, хирургические вмешательства/травмы, ожирение и курение. **Срок годности:** 5 лет. **Условия отпуска:** Отпускают по рецепту. Более подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению препарата ДОПТЕЛЕТ (аватромбопэг) ЛП-008094. Дата регистрации: 25.04.2022 г.

Многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование 3-й фазы по оценке эффективности и безопасности применения аватромбопэга у взрослых пациентов с хронической иммунной тромбоцитопенией¹.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения аватромбопэга по сравнению с плацебо у взрослых с идиопатической тромбоцитопенией (ИТП) и количеством тромбоцитов $<30 \times 10^9/\text{л}$ в течение 6 месяцев.

Критерии включения: взрослые пациенты с хронической ИТП со средним количеством тромбоцитов по результатам двух анализов $<30 \times 10^9/\text{л}$ и подтвержденным диагнозом, которые получали 1 или более линий терапии в прошлом.

Критерии исключения: вторичная ИТП, наличие артериального или венозного тромбоза, сердечно-сосудистых заболеваний, хронического активного гепатита, цирроза печени, миелодиспластического синдрома, пернициозной анемии или порталной гипертензии, а также применение ромиплостима или элтромбопэга в течение 4 недель до рандомизации.

Дизайн исследования: пациенты были централизованно стратифицированы по статусу спленэктомии (да/нет), исходному количеству тромбоцитов ($\leq 15 \times 10^9/\text{л}$ или от >15 до $<30 \times 10^9/\text{л}$) и применению сопутствующих препаратов для лечения ИТП (да/нет), а также рандомизированы в соотношении 2:1 в двойном слепом режиме.

Первичная конечная точка: суммарное количество недель с ответом на лечение со стороны тромбоцитов (уровень тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$) без применения неотложной терапии для остановки кровотечения. Вторичные конечные точки включали частоту ответа на лечение со стороны количества тромбоцитов на 8 день и сокращение объема применения сопутствующих лекарственных препаратов. Поиск конечных точек: частота устойчивого ответа на лечение со стороны количества тромбоцитов (определяемая как доля пациентов, у которых отмечался ответ со стороны количества тромбоцитов в течение ≥ 6 из последних 8 недель лечения), частота и тяжесть эпизодов кровотечения, а также частота применения неотложной терапии. Кроме того, оценивали безопасность аватромбопэга по сравнению с плацебо. Основной целью исследования продолжения терапии являлась оценка безопасности и переносимости длительной терапии аватромбопэгом пациентов с хронической ИТП.

Особые условия: нет.

Вывод: в данном исследовании аватромбопэг продемонстрировал превосходство над плацебо в повышении количества тромбоцитов у пациентов с хронической ИТП в течение 6-месячного периода лечения. Частота НЯВЛ, скорректированная по длительности терапии, в группах аватромбопэга и плацебо была сопоставимой.

¹0,0 по сравнению с плацебо ($P < 0,0001$)²

Список литературы: 1. Инструкция по медицинскому применению. По данным ГРЛС: <https://grls.rosminzdrav.ru/> по состоянию на 10.04.2023. Дата регистрации: 25.04.2022. 2. Wojciech Jurczak, Krzysztof Chojnowski, Jiri Mayer et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. British Journal of Haematology, 2018, 183, 479–490.

ООО «Сведиш Орфан Биовитрум»

Юридический адрес: 119034, г. Москва, ул. Пречистенка д. 40/2, стр. 1, этаж 5, ком. 12

Фактический адрес: 125047, г. Москва, 4-й Лесной переулок, д. 4, офис 483

Тел.: +7 (495) 748-84-79, www.sobi-russia.ru

Номер материала: PP-14574, дата подготовки: 10.04.2023

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА
С ДЛИТЕЛЬНЫМ СРОКОМ
ГОДНОСТИ 36 МЕСЯЦЕВ¹

ОНКАСПАР® (пэгаспаргаза) Основа эффективного лечения

ОНКАСПАР® – важнейший компонент терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), позволяет пациентам достичь полной ремиссии².

Препарат Онкаспар показан к применению у взрослых и детей в возрасте от рождения до 18 лет для терапии ОЛЛ в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами¹.

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу

Ознакомьтесь с полной версией общей характеристики лекарственного препарата.

1. Общая характеристика лекарственного препарата Онкаспар, РУ ЛП-№(000545)-(РФ-РУ). 2. Heo Y-A et al. Drugs. 2019;79:767–777.
Краткая справочная информация по безопасности – пэгаспаргаза, МУ-37381

СОСТАВ*. Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения и инфузий. Каждый флакон содержит 3750 МЕ пэгаспаргазы. После восстановления 1 мл раствора содержит 750 МЕ пэгаспаргазы. **ПОКАЗАНИЯ***. Онкаспар показан к применению у взрослых и детей в возрасте от рождения до 18 лет для терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. **РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ***. Назначение и введение Онкаспара должно проводиться врачом или медицинским работником, имеющим опыт применения противоопухолевых препаратов. Его следует вводить только в условиях стационара, где есть соответствующее реанимационное оборудование. Обычно Онкаспар используют в составе комбинированной терапии с другими противоопухолевыми препаратами. Рекомендуемая премедикация: За 30-60 минут до введения Онкаспара назначается парацетамол, блокатор Н-1 гистаминовых рецепторов (например, дифенгидрамин) и блокатор Н-2 гистаминовых рецепторов (например, фамотидин), чтобы снизить риск и тяжесть реакций, связанных как с инфузией, так и с гиперчувствительностью. **Дети и взрослые до 21 года включительно**: Рекомендуемая доза для пациентов с площадью поверхности тела (ППТ) >0,6 м² составляет 2,33 мл препарата на 1 м² ППТ каждые 14 дней. **Дети с ППТ <0,6 м²** (0,1 м² препарата) на 1 кг массы тела каждые 14 дней. **Взрослые старше 21 года**: Если не указано иное, рекомендуемая доза 2000 МЕ (эквивалентно 2,67 мл препарата) на 1 м² площади поверхности тела каждые 14 дней. Онкаспар применяют внутримышечно (в/м) или с помощью внутривенных (в/в) инфузий. Для небольших объемов предпочтительнее в/м введение. При в/м назначении однократно вводимый объем не должен превышать 2 мл у детей и 3 мл у взрослых. При необходимости введения большего объема его следует ввести посредством нескольких инъекций в разные места. При в/в инфузии Онкаспар должен вводиться в течение 1-2 часов в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы. Не следует вводить другие препараты одновременно по одной и той же системе для в/в инфузий, что и Онкаспар. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ***. Гиперчувствительность к пэгаспаргазе или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе Перечень вспомогательных веществ. Тяжелая печеночная недостаточность (концентрация билирубина в сыворотке крови, превышающая более чем в 3 раза верхнюю границу нормы (ВГН); активность трансаминаз, превышающая более чем в 10 раз ВГН). Тяжелые тромбозы, связанные с терапией L-аспарагиназой в анамнезе. Наличие в анамнезе панкреатита, включая панкреатит, связанный с предыдущей терапией L-аспарагиназой (см. Особые указания). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ***. **Амтител к аспарагиназе**: В связи с потенциальной нейтрализующей активностью антител к аспарагиназе их выработка может сопровождаться снижением активности аспарагиназы. Реакции гиперчувствительности, включая опасную для жизни анафилаксию, в том числе у пациентов с повышенной чувствительностью к препаратам аспарагиназы, получаемой из E. coli. За 30-60 минут до введения Онкаспара пациентам должна быть проведена премедикация. Другие реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, отек губ или глаз, эритему, снижение артериального давления, бронхоспазм, одышку, зуд и сыпь. У пациентов с серьезными реакциями гиперчувствительности введение Онкаспара должно быть прекращено. **Влияние на плодородную функцию**: Наблюдалось развитие панкреатита, включая геморрагический и некротизирующий с летальным исходом. Пациенты должны быть информированы о признаках и симптомах панкреатита, которые могут привести к летальному исходу при отсутствии лечения. При подозрении на панкреатит терапия Онкаспаром должна быть прекращена; при подтверждении диагноза панкреатита терапия Онкаспаром возобновить не следует. **Коагулопатия**: Возможно развитие тяжелых тромбозов, в том числе тромбоз сакрального синуса. У пациентов с тяжелыми тромбозами введение Онкаспара следует прекратить. Показатели коагуляции следует контролировать перед началом терапии и периодически во время и после лечения. **Остеонекроз**: При совместном применении с глюкокортикоидами остеонекроз (аваскулярный некроз) является возможным осложнением гиперкоагуляции, которое отмечается у детей и подростков, чаще у девочек. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами детского и подросткового возраста. Клиническое состояние лечащего врача должно определять план терапии каждого пациента на основе индивидуальной оценки пользы/риска. **Влияние на печень**: Комбинированная терапия Онкаспаром с другими гепатотоксичными препаратами может оказывать тяжелое токсическое действие на печень. Необходимо соблюдать осторожность при назначении Онкаспара в сочетании с гепатотоксичными препаратами, особенно при наличии нарушений функции печени. У пациента должны контролироваться изменения показателей функции печени. **Влияние на центральную нервную систему (ЦНС)**: Комбинированная терапия с Онкаспаром может оказывать токсическое действие на ЦНС. Сообщалось о случаях энцефалопатии, включая синдром облитерации задней лейкоэнцефалопатии. Онкаспар может вызывать признаки и симптомы со стороны ЦНС, такие как сонливость, спутанность сознания, судороги. Пациенты должны находиться под пристальным наблюдением для выявления этих симптомов; при применении в комбинации с нейротоксичными препаратами, например винкристином, метотрексатом. **Миелосупрессия**: Пэгаспаргаза может вызывать миелосупрессию, прямо или косвенно. Таким образом, применение Онкаспара может приводить к увеличению риска инфекций. **Гипергаммиемия**: Внутривенное введение аспарагиназы может приводить к резкому повышению концентрации аммония в сыворотке. Симптомы гипергаммиемии часто носят преходящий характер и могут включать тошноту, рвоту, головную боль, головокружение и сыпь. В тяжелых случаях может развиваться энцефалопатия с нарушением функции печени или без нее, особенно у пожилых людей, что может угрожать жизни или привести к летальному исходу. При наличии симптомов гипергаммиемии следует тщательно контролировать концентрацию аммония. **Контрацепция**: Во время лечения Онкаспаром и в течение по меньшей мере 6 месяцев после его прекращения следует применять надежные методы контрацепции (интервенционная). Содержание натриум: содержит менее 1 миллимоль натрия (23 мг) на дозу, т.е. по сути не содержит натрия. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ** с и с осторожностью: Снижение пэгаспаргазой концентрации белков в сыворотке крови может повысить токсичность других лекарств, связанных с белками в сыворотке крови. Метотрексат и цитарабин могут по-разному взаимодействовать с Онкаспаром: их предшествующее применение может синергически усиливать действие пэгаспаргазы. Пэгаспаргаза может влиять на метаболизм и выведение других лекарственных средств, учитывая ее влияние на синтез белка и функцию печени, а также совместное применение с другими химиотерапевтическими препаратами, которые взаимодействуют с P450. Применение Онкаспара может сопровождаться колебаниями концентраций факторов свертывания. Это может способствовать кровотечениям и/или тромбозам. Поэтому необходима осторожность при одновременном назначении антикоагулянтов, таких как кумарин, гепарин, дилфидрамин, ацетилсалициловая кислота и другие нестероидные противовоспалительные препараты, или при одновременной химиотерапии по схеме, включающей метотрексат, даунорубин, глюкокортикоиды. Пэгаспаргаза может повышать риск развития остеонекроза, вызванного глюкокортикоидами, у детей и подростков при их совместном применении, и более высоким риском его появления у девочек из-за потенциального увеличения экспозиции дексаметазона. Применение винкристина непосредственно до или во время лечения пэгаспаргазой может увеличивать токсичность пэгаспаргазы. Винкристин следует вводить не менее чем за 12 часов до Онкаспара. Одновременная вакцинация живыми вакцинами может увеличивать риск тяжелых инфекций, связанных с иммуносупрессивным действием пэгаспаргазы, особенностями основного заболевания и комбинированной химиотерапией. Поэтому вакцинация живыми вакцинами разрешается не ранее чем через 3 месяца после прекращения полного лечения лейкоза. Не рекомендуется: Нельзя исключать косвенное взаимодействие между пэгаспаргазой и пероральными контрацептивами из-за гепатотоксичности пэгаспаргазы, которая нарушает печеночный клиренс пероральных контрацептивов. Поэтому одновременное применение Онкаспара с пероральными контрацептивами не рекомендуется. Женщины, способные к деторождению, должны применять другие методы контрацепции. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ*, БЕРЕМЕННОСТЬ***. Противопоказано. **ЛАКТАЦИЯ***. Грудное вскармливание должно быть прекращено во время лечения Онкаспаром и может быть возобновлено только после прекращения применения препарата. **КОНТРАЦЕПЦИЯ***. Пациенты мужского и женского пола должны применять эффективные противозачаточные средства во время лечения и в течение по меньшей мере 6 месяцев после прекращения лечения Онкаспаром. Женщины, способные к деторождению, должны использовать надежные методы контрацепции, кроме приема пероральных противозачаточных средств. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ***. Наблюдалась сонливость, спутанность сознания, головокружение, обморок, судороги. **НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ***. Очень часто: фебрильная лихорадка, реакции гиперчувствительности, крапивница, анафилактическая реакция, панкреатит, диарея, боль в животе, тошнота, снижение аппетита, гипергликемия, заложенность носа, сыпь, снижение массы тела, гипотальбуемия, повышение концентрации аланинаминотрансферазы, повышение концентрации аспартатаминотрансферазы, гипергипергидризм, снижение концентрации фибриногена в крови, повышение концентрации пипаза, повышение концентрации аммиака, удлиненное активированного частичного тромбопластинного времени, повышение концентрации билирубина в крови. Часто: инфекции, сепсис, анемия, коагулопатия, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, судороги, периферическая моторная нейропатия, обморок, тромбоз, гипоксия, рвота, стоматит, асцит, гепатотоксичность, стеатоз печени, боли в конечностях, удлинение протромбинового времени, повышение международного нормализованного отношения, гипоталкемия, повышение концентрации холестерина в крови, гипотифбуемия, повышение концентрации гамма-глобулинов, трансаферазы. Редко: синдром задней облитерации лейкоэнцефалопатии, геморрагический панкреатит, некротизирующий панкреатит, некроз клеток печени, желтуха, холестаз, печеночная недостаточность. Частота неизвестна: недостаточность костной массы, анафилактический шок, диабетический кетоацидоз, гипогликемия, спутанность сознания, сонливость, тремор, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоз верхнего сакрального синуса, псевдомония поджелудочной железы, паротит, токсический эпидермальный некролиз, остеонекроз, острая почечная недостаточность, повышение температуры тела, повышение концентрации мочевины в крови, выработка антител к пэгаспаргазе, снижение количества нейтрофилов, снижение количества тромбоцитов, гипергаммиемия. **ПЕРЕДОЗИРОВКА***. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА***. L-аспарагиназа – фермент, расщепляющий аминокислоты L-аспарагин на аспарагиновую кислоту и аммоний. Истощение запасов L-аспарагина в крови приводит к подавлению синтеза белков. ДНК и РНК, в особенности в лейкоцитах, которые не способны синтезировать L-аспарагин и в результате этого подвергаются апоптозу. **ПЕРЕЧЕНЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ*, ФОРМА ВЫПУСКА***. Количество препарата в упаковке: 1 флакон. АО «Сервье», 125196, Российская Федерация, г. Москва, ул. Лесная, д.7, тел. +7(495) 937 07 00. Регистрационное удостоверение: ЛП-№(000545)-(РФ-РУ).

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к общей характеристике лекарственного препарата

SERVIER

онкаспар
пэгаспаргаза

Реклама

ПРОГРАММА ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ АНТИТРОМБИНА III, ПРОТЕИНА C, ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ II, VII И X



В РАМКАХ ПРОГРАММЫ ПРОВОДЯТСЯ СЛЕДУЮЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:



В лаборатории контроля гемостаза ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Москва (коагулологические исследования):

- Исследование активности антитромбина III
- Исследование активности протеина C
- Исследование активности фактора свертывания крови II (фактора II)
- Исследование активности фактора свертывания крови VII (фактора VII)
- Исследование активности фактора свертывания крови X (фактора X)



В лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва (молекулярно-генетические исследования):

- Исследование всех кодирующих и прилегающих интронных областей гена PROC
- Исследование всех кодирующих и прилегающих интронных областей гена SERPINC1



ДЛЯ УЧАСТИЯ В ПРОГРАММЕ ВРАЧУ НЕОБХОДИМО:

1. Связаться с Координатором Программы по номеру горячей линии **8 (800) 100-28-73** по будням с 04:00 до 18:00 по Московскому времени
2. Зарегистрироваться в Программе и получить сопроводительные документы по электронной почте
3. Проинформировать Пациента с подозрением на врожденную недостаточность антитромбина III, протеина C, факторов свертывания II, VII, X о Программе, получить подписанную форму Согласия на обработку персональных данных и передачу биологического материала. Заполнить необходимые документы, полученные от Координатора
4. Направить Координатору на электронную почту **gemo@aston-health.com** отсканированную форму
5. Сообщить Координатору тип биоматериала; согласовать дату забора образцов и дату и время приезда курьера
6. Осуществить забор образцов биоматериала и подготовить их для передачи курьеру, или направить пациента в медицинский офис сети «Инвитро», оформив заявку на горячей линии.
7. Заполнить документы, полученные от Координатора, и передать курьеру вместе с биоматериалом для транспортировки
8. Результат анализа будет направлен врачу по электронной почте после выполнения исследования



Отбор пациентов для участия в Программе проводит лечащий врач! Подробнее о критериях включения пациентов в Программу и сроках выполнения исследований можно узнать по телефону горячей линии 8-800-100-28-73 по будням с 04:00 до 18:00 по Московскому времени.

Реклама

КОНТАКТЫ ПРОГРАММЫ

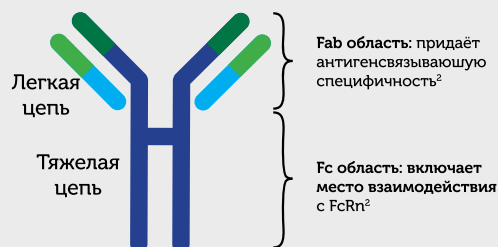
По всем вопросам участия в программе можно обращаться в координационный центр программы по номеру горячей линии **8 (800) 100-28-73** по будням с 04:00 до 18:00 по Московскому времени.

Программа создана и функционирует при финансовой поддержке ООО «Такеда Фармасьютикалс», 119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1. Координатор программы — компания АО «Астон Консалтинг», 115184, г. Москва, ул. Малая Ордынка, д. 39, стр. 1, этаж 4, помещение 1, комната 2.

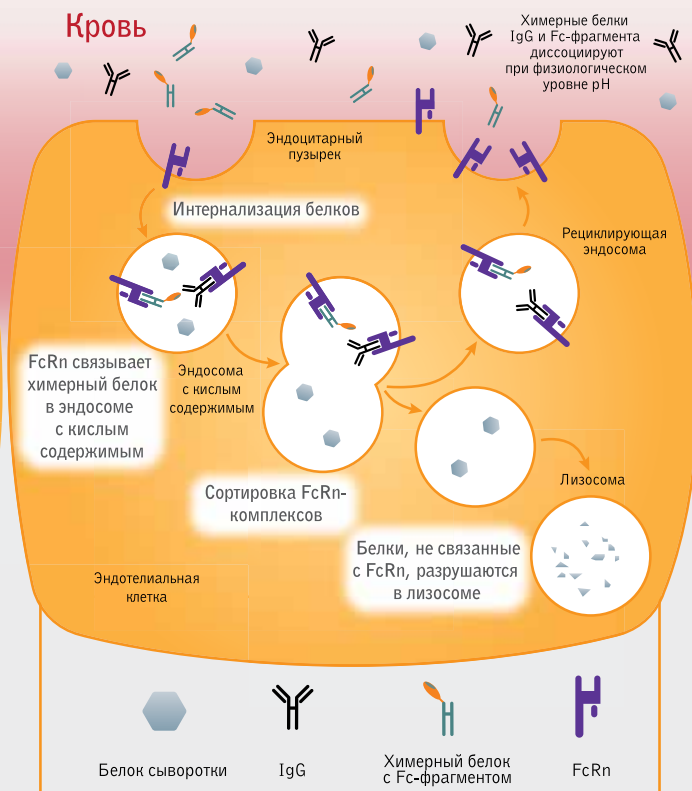
Информация для специалистов здравоохранения
VV-MEDMAT-76197 Октябрь 2022

Естественный
механизм
увеличения периода
полувыведения
фактора
свертывания
крови^{2,3}

Технология слияния белков (молекулярная инженерия FVIII/IX + Fc-область IgG1)¹



- Взаимодействие локализуется в постоянной области IgG (Fc)²
- IgG защищен от разрушения посредством взаимодействия с неонатальным Fc-рецептором (FcRn)⁴
- Слияние области Fc с другими белками приводит к удлинению периода полувыведения⁴
- Fc-участок может обладать иммуномодулирующими свойствами^{5,6}
- Слияние с Fc не влияет на структуру и функцию фактора свёртывания крови⁷



Схематическое изображение FcRn-зависимой рециркуляции и защиты rFVIII/IX от внутриклеточной деградации.
Создано ООО "Сведиш Орфан Биовитрум". Основано на Rath et al.
Crit Rev Biotechnol 2015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24156398>. Дата обращения: 25.10.2022

Резюме FVIII/IX – фактор свертывания крови VIII/IX; Fab - участок связывания антигена; FcRn - неонатальный Fc-рецептор; IgG – иммуноглобулин G

1. Shapiro A. Development of long-acting recombinant FVIII and FIX Fc fusion proteins for the management of hemophilia. Expert Opin Biol Ther 2013; 13(9): 1287–1297; 2. Roopenian DC, Akilesh S. Nat Rev Immunol. 2007;7:715–725; 3. McCue J, Kshirsagar R, Selvitelli K et al. Manufacturing process used to produce long-acting recombinant factor VIII Fc fusion protein. Biologicals 2015;43(4):213–219; 4. Suzuki T et al. J Immunol. 2010;184:1968–1976; 5. Rath et al. Crit Rev Biotechnol 2015 6. Krishnamoorthy et al. Cell Immunol 2015. 7. Kulman et al. ISTH 2013 Poster PA 4.13-1

ООО «Сведиш Орфан Биовитрум»

Юридический адрес: 119034 г. Москва, ул. Пречистенка, д. 40/2, стр.1, ком. 12, этаж 5

Фактический адрес: 125047, г. Москва, 4-й Лесной переулок, д. 4, офис 483

Тел. +7(495)785 37 79; Факс: +7(495)788 11 30.

pv.russia@sobi.com, <https://sobi-russia.ru>

Номер материала: NP-24467

Дата подготовки: 25.10.2022

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

6,500+
сотрудников
2001
год основания
70+
филиалов



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Исследования
и разработки

Производство

Маркетинг

Дистрибуция

на правах рекламы

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.

www.r-pharm.com

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА: ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Почечная недостаточность представляет собой довольно частое осложнение у пациентов с множественной миеломой

Пациенты с почечной недостаточностью часто исключены из клинических исследований или недостаточно представлены в них¹



Критерии исключения, ограничивающие включение пациентов с нарушением функции почек

Сложность сбора данных у пациентов с почечной недостаточностью

Сложность внедрения результатов в реальную медицинскую практику

~50% пациентов с множественной миеломой получают диагноз **почечной недостаточности**...²



...что является важной частью **критериев CRAB**, применяемых для диагностики множественной миеломы^{2,3}



Кальций
(гиперкальциемия)



Почечная
недостаточность

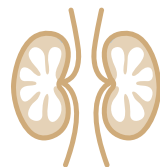


Анемия

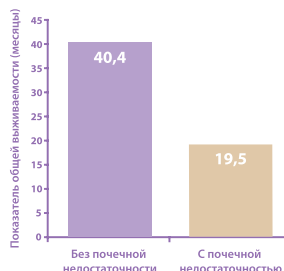


Поражения
костей

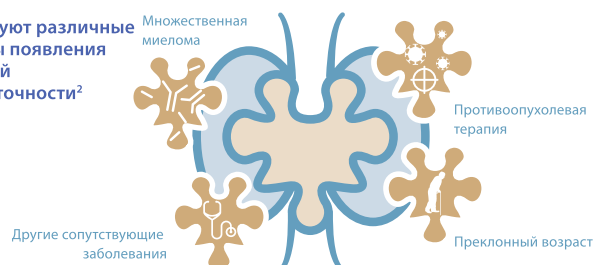
Почечная недостаточность отрицательно влияет на выживаемость пациентов



Медиана выживаемости пациентов с почечной недостаточностью примерно вдвое меньше, чем у пациентов, у которых не диагностирована почечная недостаточность⁴

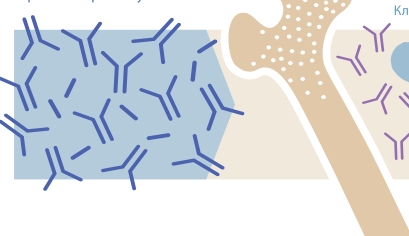


Существуют различные причины появления почечной недостаточности²

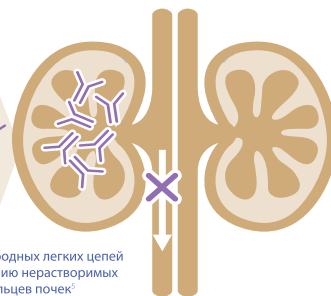


У большинства пациентов почечная недостаточность является результатом избыточной продукции иммуноглобулинов

Легкие цепи моноклональных иммуноглобулинов непосредственно поражают паренхиму почки...⁵



Клетки множественной миеломы



...накопление и преципитация свободных легких цепей также способствуют формированию нерастворимых депозитов и блокированию канальцев почек⁵

При постановке диагноза стадия почечной недостаточности служит фактором неблагоприятного прогноза болезни⁶

СКФ (мл/мин/1,73м²)

Нормальная функция >90

Легкая 60–89

Умеренная 30–60

Тяжелая 15–29

Терминальная <15



Ссылки:

1. Richardson PG, et al. Blood Cancer J. 2018; 8(11):109. 2. Falman B et al. Clin J Oncol Nurs 2017;21(5 Suppl):19–36. 3. Rajkumar SV, et al. Lancet Oncol. 2014 (12):e538–48. doi: 10.1016/S1473-2045(14)70442-5. дата доступа 13.02.2023. 4. Beutneris-Papaioannou V, et al. Leuk Lymphoma 2007;48:337–41. 5. Dimopoulos AM, et al. Leukemia. 2008;22:1485–93. 6. Uttervall K, et al. PLoS ONE 9(7): e101819. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101819 дата доступа 13.02.2023

сокращения: CRAB=гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия, поражения костей; СКФ=скорость клубочковой фильтрации

MAT-RU-2203511.1.0-02/2023
125009, г. Москва, ул. Тверская д.22. Тел.: +7(495) 721 14 00, факс: +7(495) 721 14 11. www.sanofi.ru

Подготовлено при поддержке АО Санofi Россия.
Для специалистов здравоохранения.

Аденурик®

фебуксостат

< 360
МКМОЛЬ/Л

**Пациентам с подагрой
сывороточную концентрацию
мочевой кислоты следует
поддерживать на уровне ниже
6 мг/дл (360 мкмоль/л)
на протяжении всей жизни^{1,2}**

1. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1–14 [Epub ahead of print]
2. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2020;79:31–38.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденурик®
ЛП-003746 от 04.07.2023



Лечение фебуксостатом у пациентов с серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия) должно проводиться с осторожностью, и они должны находиться под регулярным наблюдением³

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата Аденурик®. Международное непатентованное наименование: фебуксостат, дозы 80 мг и 120 мг. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению.** Лечение хронической гиперурикемии при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч. в анамнезе). Профилактика и лечение гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитотоксической химиотерапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (только для дозировки 120 мг). Препарат Аденурик® предназначен для применения у взрослых. **Способ применения и дозы.** Внутрь. Препарат Аденурик® принимают один раз в сутки независимо от приема пищи. **Подагра:** Рекомендуемая начальная доза препарата Аденурик® составляет 80 мг один раз в сутки внутрь независимо от приема пищи. В случае, если концентрация мочевой кислоты в плазме крови превышает 6 мг/дл (357 мкмоль/л) через 2-4 недели, доза препарата может быть увеличена до 120 мг 1 раз в сутки. Целью лечения является снижение и поддержание концентрации мочевой кислоты в плазме крови менее 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Профилактика развития острых приступов подагры рекомендуется в течение не менее 6 месяцев. **Синдром распада опухоли:** Рекомендуемая доза составляет 120 мг фебуксостата один раз в сутки независимо от приема пищи. Препарат Аденурик® следует начинать принимать за два дня до начала цитотоксической химиотерапии. Длительность применения препарата Аденурик® должна составлять не менее 7 дней. Однако продолжительность терапии может быть увеличена до 9 дней в зависимости от длительности курса химиотерапии и клинической оценки. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести класс C по шкале Чайлд-Пью (10-15 баллов); почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина < 30 мл/мин); детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. **С осторожностью:** печеночная недостаточность средней степени тяжести класс B по шкале Чайлд-Пью (7-9 баллов); серьезные аллергические реакции (реакции гиперчувствительности) в анамнезе; серьезное сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия); заболевания щитовидной железы; одновременное применение с меркаптопуринем/азатиоприном (может повысить концентрацию данных веществ в плазме крови и вызвать острый токсический эффект); состояние после трансплантации органов (опыт применения фебуксостата ограничен); синдром Леша-Нихана (опыт применения фебуксостата ограничен). **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов с подагрой при применении фебуксостата являлись: приступ подагры, нарушение функции печени, диарея, тошнота, головная боль, головокружение, диспное, сыпь, зуд, артралгия, миалгия, боли в конечностях, отеки и усталость. В большинстве случаев указанные НР характеризовались легкой или средней степенью тяжести. **Особые указания.** У пациентов с уже существующими основными сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия) при применении фебуксостата наблюдалось более высокое количество сердечно-сосудистых явлений с летальным исходом по сравнению с аллопурином. Однако в последующем постмаркетинговом исследовании (FAST) частота сердечно-сосудистых явлений с летальными и не летальными исходами при применении фебуксостата была не выше, чем при применении аллопуринола. Лечение пациентов этой группы должно проводиться с осторожностью, и они должны находиться под регулярным наблюдением. Пациенты, получающие химиотерапию по поводу гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до выраженного и принимающие препарат Аденурик®, должны находиться под наблюдением кардиолога при наличии клинических показаний. Применение препарата Аденурик® следует начинать только после купирования острого приступа подагры. Начало применения препарата Аденурик® может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из тканевых депо и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в плазме крови. Для профилактики развития приступов подагры в начале лечения препаратом Аденурик® рекомендуется одновременное применение НПВП или колхицина в течение не менее 6 месяцев. Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата Аденурик® ЛП-003746 от 04.07.23. RU_ADE-07-2023-V01-print. Одобрено 23.08.2023.

Реклама



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 18}
'23

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

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

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

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

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

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

Онкогематология. 2023. Том 18.
№ 3. 1–144.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2023
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42167.
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор» 127273,
Москва, Сигнальный пр-д, 19.
Тираж 3000 экз. Бесплатно.
<http://oncohematology.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н., заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Клясова Галина Александровна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией клинической бактериологии микологии и противомикробной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

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. М.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 Милен, 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 ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. 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 г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», главный детский патологоанатом г. Москвы (Москва, Россия)



XX РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ **ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ**

16–18 ОКТЯБРЯ 2023 | Radisson Slavyanskaya Hotel & Business Center



Уважаемые коллеги,

Онкогематология сегодня – одна из самых стремительно развивающихся областей медицины, и научные конференции год от года приобретают все большую значимость для клинической практики врачей онкогематологов, и, как результат, положительно влияют на продолжительность и качество жизни пациентов.

Уже в 20 раз в этом году в Москве под председательством академика РАН, профессора И.В. Поддубной будет проходить ежегодная Российская конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы». В конференции ежегодно участвуют более 1000 онкологов, гематологов и патоморфологов из России, а также ближнего и дальнего зарубежья.

От имени Российского профессионального общества онкогематологов, Научно-организационного комитета конференции и лично академика РАН, профессора И.В. Поддубной мы рады пригласить Вас принять участие в предстоящей **XX Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы»**, которая состоится **16–18 октября 2023 г. в Москве**.

Конференция традиционно посвящена последним достижениям в области диагностики и лечения лимфом, хронического лимфолейкоза и множественной миеломы и возможности их применения в повседневной практике российского врача. В рамках конференции планируются выступления крупнейших отечественных и зарубежных специалистов.

На XX Российскую конференцию «Злокачественные лимфомы» будет подана заявка в Координационный Совет по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава РФ для получения участниками мероприятия образовательных кредитов и Свидетельств НМО с индивидуальными кодами подтверждения.

Организация конференции возложена на компанию ТС Онкологджи. С любыми вопросами, связанными с конференцией, вы можете обращаться по адресу info@tsoncology.com.

Официальный сайт конференции:

www.conferenceml.com

До встречи на конференции!

С уважением,
Организационный Комитет Конференции

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. 18
'23

Founder:
PH "ABV-Press"

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15,
Moscow, 115478.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Managing Editor N.V. Zhukova
Proofreader T.N. Pomiluyko

Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

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

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

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

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

**The editorial board is not responsible
for advertising content.**

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

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

Onkogematologiya. 2023. Volume 18.
No. 3. 1–144.
© PH "ABV-Press", 2023
Pressa Rossii catalogue index: 42167.
Printed at the Mediacolor LLC. 19,
Signalnyy Proezd, Moscow, 127273.
3,000 copies. Free distribution.

<http://oncohematology.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES OF EDITOR-IN-CHIEF

Valiev, Timur T., MD, PhD, Head of the Hemoblastoses Chemotherapy Children's Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation Department; Clinical Oncology Research Institute named after N.N. Trapeznikov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Professor at the Department of Children's Oncology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Klyasova, Galina A., MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory for Clinical Bacteriology, Mycology and Antimicrobial Therapy of the National Medical 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 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)

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 M.F. Vladimirovsky Moscow Region Research Clinical Institute, Chief Hematologist of Moscow Region (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

Minkov, Milen, 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 Medical Research Center for Hematology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

Lukina, Elena A., MD, PhD, Professor, Head of Clinical Research Department of Rare Diseases, Leading Researcher of the Department of Leukemia Chemotherapy and Erythron Pathology in National Medical 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 N.I. 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, Moscow Healthcare Department, Chief Children's Pathologist of Moscow (Moscow, Russia)

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

- Т.Т. Валиев, А.С. Волкова, М.А. Постойкина, Д.С. Абрамов, А.Р. Карибова, А.А. Одждарова, Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова*
Фолликулярная лимфома у детей и подростков: клинико-диагностические и терапевтические особенности 18
- Н.Е. Конопля, О.А. Каленик, И.Н. Северин, А.А. Саврицкая, Н.М. Боброва, Т.М. Дорошенко, А.С. Портянко*
Применение локально изготовленных анти-CD19 CAR-T-клеток в лечении рефрактерных/рецидивирующих В-клеточных лимфом у взрослых 26

РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

- Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова, А.А. Ахобеков, Д.А. Чекини, Э.К. Ибрагимов, З.М. Чеишвили, Т.И. Копалиани, В.Е. Груздев, А.Г. Жуков, Т.Т. Валиев*
Комплексный подход к терапии пациента с метастатическим колоректальным раком и сопутствующими поздними сердечно-сосудистыми осложнениями химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина. Клиническое наблюдение 35
- Р.В. Варданян, С.Г. Захаров, Т.А. Митина, П.А. Зейналова, Ю.Ю. Чуксина, А.В. Захарова*
Иммунная тромбоцитопения в аспекте первично-множественных неоплазий 44

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И УСПЕХИ ЛЕЧЕНИЯ

- А.А. Семенова, В.В. Троицкая, И.В. Гальцева, Е.Н. Паровичникова*
Факторы риска развития дифференцировочного синдрома у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом 50
- А.В. Лучкин, Е.А. Михайлова, И.В. Гальцева, З.Т. Фидарова, А.В. Абрамова, Ю.О. Давыдова, Н.М. Капранов, К.А. Никифорова, С.М. Куликов, Е.Н. Паровичникова*
Длина теломер различных клеток крови и костного мозга больных апластической анемией 57
- С.Г. Захаров, Т.А. Митина, Р.В. Варданян, З.Р. Текеева, И.Н. Контиевский, Ю.Ю. Чуксина, А.В. Захарова*
Опыт 2-й линии терапии элтромбопагом у пациентов с иммунной тромбоцитопенией 65

ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

- Ф.М. Аббасбейли, А.А. Феденко, П.А. Зейналова, Р.Ф. Зибиров, В.Н. Гриневич, Т.Ю. Мушкарин, А.А. Мельникова, М.А. Вернюк, Л.Ю. Гривцова*
Клинические возможности проточной цитометрии при лимфоме Ходжкина 70
- А.С. Ноздричева, И.Б. Лысенко, Н.К. Гуськова, М.А. Коновальчик, А.А. Маслов, Е.В. Шалашная*
Динамика уровня скорости клубочковой фильтрации у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой на этапе индукционной иммунополихимиотерапии 78
- Ф.М. Аббасбейли, П.А. Зейналова, М.А. Вернюк, А.А. Феденко, Т.Ю. Мушкарин, А.А. Мельникова, В.Ю. Ковальская, Л.Ю. Гривцова*
Особенности состава костного мозга и возможности диагностики опухолевого поражения у пациентов с классической лимфомой Ходжкина 84

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

- А.И. Кашлакова, Б.В. Бидерман, Е.Н. Паровичникова*
Клональное кроветворение и острые миелоидные лейкозы 92

<i>К.А. Пехова, Ю.В. Сидорова, Н.А. Северина, О.А. Глинщикова, И.С. Февралева, Б.В. Бидерман, Ю.А. Чабеева, С.М. Куликов, И.А. Лукьянова, А.И. Кашикова, Т.Н. Обухова, В.Н. Двирник, А.Б. Сударинов</i>	
Генетический ландшафт острых миелоидных лейкозов, протекающих с лейкоцитозом	102
<i>Д.С. Романюк, А.М. Пилунов, Г.А. Ефимов, А.В. Боголюбова, Е.Н. Паровичникова</i>	
Минорные антигены гистосовместимости, представляемые в HLA-A*02:01, и стратегии их поиска	115

ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

<i>С.В. Луцевич, В.Д. Литвинов</i>	
Лечение онкологических и гематологических заболеваний при ВИЧ-инфекции	125

АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

<i>Т.Т. Валиев</i>	
Токсические эффекты препаратов L-аспарагиназы при лечении острого лимфобластного лейкоза	134

РЕЗОЛЮЦИЯ

Резолюция Совета экспертов «Нерешенные проблемы таргетной терапии пароксизмальной ночной гемоглобинурии в России»	140
--	------------

HEMATOLOGIC MALIGNANCIES: TREATMENT

- T.T. Valiev, A.S. Volkova, M.A. Postoykina, D.S. Abramov, A.R. Karibova, A.A. Odzharova, Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova*
Follicular lymphoma in children and adolescents: clinical, diagnostic and therapeutic features 18
- N.E. Konoplya, O.A. Kalenik, I.N. Severin, A.A. Savritskaya, N.M. Bobrova, T.M. Doroshenko, A.S. Portyanko*
Use of locally produced anti-CD19 CAR-T cells in the treatment of relapsed/refractory B-cell lymphomas in adults 26

RARE AND COMPLEX CLINICAL SITUATIONS: DIAGNOSIS AND TREATMENT CHOICE

- Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova, A.A. Akhobekov, D.A. Chekini, E.K. Ibragimov, Z.M. Cheishvili, T.I. Kopaliani, V.E. Gruzdev, A.G. Zhukov, T.T. Valiev*
An integrated treatment approach in patient with metastatic colorectal cancer and concomitant late cardiovascular complications of chemoradiotherapy for Hodgkin's lymphoma. Clinical case 35
- R.V. Vardanyan, S.G. Zakharov, T.A. Mitina, P.A. Zeynalova, Yu. Yu. Chuksina, A.V. Zakharova*
Immune thrombocytopenia in the aspect of multiple primary neoplasms 44

NEW DIRECTIONS AND TREATMENT ADVANCES

- A.A. Semenova, V.V. Troitskaya, I.V. Galtseva, E.N. Parovichnikova*
Risk factors for a differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. 50
- A.V. Luchkin, E.A. Mikhailova, I.V. Galtseva, Z.T. Fidarova, A.V. Abramova, Yu.O. Davydova, N.M. Kapranov, K.A. Nikiforova, S.M. Kulikov, E.N. Parovichnikova*
Telomere length of various blood and bone marrow cells in patients with aplastic anemia 57
- S.G. Zakharov, T.A. Mitina, R.V. Vardanyan, Z.R. Tekeeva, I.N. Kontievskiy, Yu. Yu. Chuksina, A.V. Zakharova*
Experience of 2nd line therapy with eltrombopag in patients with immune thrombocytopenia 65

DIAGNOSTIC OPPORTUNITIES

- F.M. Abbasbeyli, A.A. Fedenko, P.A. Zeynalova, R.F. Zibirov, V.N. Grinevich, T. Yu. Mushkarina, A.A. Melnikova, M.A. Vernyuk, L. Yu. Grivtsova*
Clinical possibilities of flow cytometry in Hodgkin's lymphoma 70
- A.S. Nozdricheva, I.B. Lysenko, N.K. Guskova, M.A. Konovalchik, A.A. Maslov, E.V. Shalashnaya*
Glomerular filtration rate dynamics in patients with diffuse large B-cell lymphoma during induction immunopolychemotherapy. 78
- F.M. Abbasbeyli, P.A. Zeynalova, M.A. Vernyuk, A.A. Fedenko, T. Yu. Mushkarina, A.A. Melnikova, V. Yu. Kovalskaya, L. Yu. Grivtsova*
Bone marrow composition features and possibilities of tumor involvement diagnosing in patients with classic Hodgkin's lymphoma 84

CURRENT BASIC RESEARCH IN PRACTICAL MEDICINE

- A.I. Kashlakova, B.V. Biderman, E.N. Parovichnikova*
Clonal hematopoiesis and acute myeloid leukemia 92

*K.A. Pekhova, Yu.V. Sidorova, N.A. Severina, O.A. Glinshchikova, I.S. Fevrileva,
B.V. Biderman, Yu.A. Chabaeva, S.M. Kulikov, I.A. Luk'yanova, A.I. Kashlakova,
T.N. Obukhova, V.N. Dvirnyk, A.B. Sudarikov*

Genetic landscape of acute myeloid leukemias with leukocytosis 102

D.S. Romanyuk, A.M. Pilunov, G.A. Efimov, A.V. Bogolyubova, E.N. Parovichnikova

Minor histocompatibility antigens represented in HLA-A*02:01 and their search strategies 115

TREATMENT OF HEMATOLOGICAL MALIGNANT DISEASES IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

S.V. Lushchevich, V.D. Litvinov

Treatment of oncological and hematological diseases in HIV infection 125

SUPPORTIVE THERAPY ASPECTS

T.T. Valiev

Toxicity of L-asparaginase drugs in acute lymphoblastic leukemia treatment 134

RESOLUTION

**Resolution of the Expert Council "Unsolved problems of targeted therapy
for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Russia" 140**

Фолликулярная лимфома у детей и подростков: клинико-диагностические и терапевтические особенности

Т.Т. Валиев^{1,2}, А.С. Волкова¹, М.А. Постойкина³, Д.С. Абрамов⁴, А.Р. Карибова³, А.А. Оджарова¹, Ю.Е. Рябухина⁵, П.А. Зейналова^{2,5}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

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

³ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница №1»; Россия, 690078 Владивосток, пр-кт Острякова, 27;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

⁵Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Фолликулярная лимфома (ФЛ) – один из самых часто встречающихся вариантов неходжкинских лимфом у взрослых, тогда как у подростков и детей это заболевание является диагнозом исключения. Клинические проявления ФЛ у детей представлены длительной бессимптомной лимфаденопатией, реже – поражением экстранодальных зон. Стандарты лечения ФЛ у детей не разработаны и могут варьировать от наблюдательной тактики (при радикальном удалении единственного очага заболевания в ходе биопсии) до использования лучевой терапии и полихимиотерапии. Фолликулярная лимфома педиатрического типа была впервые выделена как отдельный вариант в 2008 г. в классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения. Поводом для выделения в самостоятельный нозологический вариант послужили клинические, морфологические (цитологический тип 3А), иммуногистохимические (отсутствие экспрессии BCL2 в центре фолликула) и цитогенетические (отсутствие t(14;18)(q32;q21)) особенности. Несмотря на термин «педиатрический», были описаны случаи возникновения ФЛ педиатрического типа у взрослых старше 30 лет. Наиболее часто заболевание диагностируется на ранних стадиях (I, II) и характеризуется благоприятным прогнозом.

У детей и подростков встречается ФЛ не только педиатрического типа. Мы приводим клиническое наблюдение типичной ФЛ «взрослого» типа (Grade 1–2) у пациентки 17 лет. Проведенная терапия по схеме СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) с ритуксимабом привела к полной ремиссии, которая продолжается более 2,5 года.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, фолликулярная лимфома педиатрического типа, онкология, гематология, диагностика, лечение

Для цитирования: Валиев Т.Т., Волкова А.С., Постойкина М.А. и др. Фолликулярная лимфома у детей и подростков: клинико-диагностические и терапевтические особенности. Онкогематология 2023;18(3):18–25. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-18-25

Follicular lymphoma in children and adolescents: clinical, diagnostic and therapeutic features

T.T. Valiev^{1,2}, A.S. Volkova¹, M.A. Postoykina³, D.S. Abramov⁴, A.R. Karibova³, A.A. Odzharova¹, Yu.E. Ryabukhina⁵, P.A. Zeynalova^{2,5}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 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;

³Regional Children Clinical Hospital No. 1; 27 Prospekt Ostryakova, Vladivostok 690078, Russia;

⁴Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117198, Russia;

⁵Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

Follicular lymphoma (FL) is one of the most common non-Hodgkin's lymphomas in adults, while it is a diagnosis of exclusion in adolescents and children. Clinical manifestations of FL in children are represented by long-term asymptomatic lymphadenopathy, less commonly by extranodal areas involvement. Treatment standards for FL in children have not been developed and may vary from observational tactics (with the radical resection of a single focus during a biopsy) to the use of radiation therapy and polychemotherapy. Pediatric type follicular lymphoma was first identified as a distinct variant in 2008 in the World Health Organization classification of hematopoietic and lymphoid tissue tumors. Clinical, morphological (cytological type 3A), immunohistochemical (absence of BCL2 expression in the center of the follicle) and cytogenetic (absence of t(14;18)(q32;q21)) features served as the reason for separation into an independent nosological variant. Despite the term “pediatric”, cases of pediatric type FL have been described in adults over 30 years of age. Most often, the disease is diagnosed in the early stages (I, II) and is characterized by a favorable prognosis. In children and adolescents, FL occurs not only of the pediatric type. We present a clinical case of a typical “adult” type FL (Grade 1–2) in a 17-year-old patient. The CHOP therapy (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone) with rituximab resulted in a complete remission, which lasted more than 2.5 years.

Keywords: follicular lymphoma, pediatric type follicular lymphoma, oncology, hematology, diagnosis, treatment

For citation: Valiev T.T., Volkova A.S., Postoykina M.A. et al. Follicular lymphoma in children and adolescents: clinical, diagnostic and therapeutic features. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(3):18–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-18-25

Введение

Фолликулярная лимфома (ФЛ) составляет до 25–35 % всех неходжкинских лимфом у взрослых и до 70 % всех индолентных лимфом. Средний возраст постановки диагноза составляет 65 лет, однако описаны случаи возникновения ФЛ у молодых взрослых и в педиатрической популяции [1].

Фолликулярная лимфома происходит из В-клеток зародышевых центров вторичных лимфоидных фолликулов. Опухолевые клетки экспрессируют поверхностные иммуноглобулины и В-линейные маркеры CD19, CD20, CD22, CD79a. До 85 % случаев ФЛ характеризуются наличием транслокации t(14;18)(q32;q21), что приводит к гиперэкспрессии белка BCL2, подавляющего процессы апоптоза. Следует отметить, что для ФЛ характерны и другие цитогенетические события, поскольку транслокация t(14;18)(q32;q21) может присутствовать у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой и в небольшом проценте циркулирующих В-лимфоцитов у здоровых лиц. Также для ФЛ характерно выявление мутаций в генах *KMT2D*, *CREBBP*, *EZH2*, ответственных за ремоделирование хроматина [2, 3].

В зависимости от количества центробластов в опухолевых фолликулах выделяют 3 цитологических типа: 1-й — до 5 центробластов в 1 опухолевом нodule, 2-й — от 6 до 15, 3-й — более 15. Третий цитологический тип подразделяется на подварианты: 3А — с присутствием centrocytes и 3Б, характеризующийся массивными полями из центробластов [4].

Клинические проявления ФЛ представлены, как правило, бессимптомной лимфаденопатией, которая может длиться годами. Менее чем у 20 % пациентов присутствуют В-симптомы и повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

В 2–3 % случаев возможна трансформация ФЛ в более агрессивные варианты лимфом, наиболее часто — в диффузную В-крупноклеточную лимфому. Однако описаны случаи трансформации в лимфобластную лимфому, острый лимфобластный лейкоз и в редких случаях в лимфому Ходжкина. Патогенетическая основа трансформации базируется на приобретении дополнительных мутаций как в генах, регулирующих эпигенетические события, так и в генах, контролирующих клеточный цикл, пролиферацию, а также мутации с вовлечением генов *TP53* и *c-MYC*. Необходимо исключать трансформацию при прогрессировании заболевания, быстром увеличении размеров лимфатических узлов, появлении новых экстранодальных очагов, появлении В-симптомов, росте уровня ЛДГ [3, 5, 6].

У пациентов с локальными стадиями заболевания применяются различные подходы к лечению — от консервативной тактики «наблюдай и жди» до применения лучевой терапии, ритуксимаба в монорежиме или в комбинации с бендамустином, а также в составе режимов R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) и R-CVP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, преднизолон). Абсолютными критериями начала терапии являются большая масса опухоли, наличие В-симптомов, признаки прогрессирования заболевания, нарушение жизненно важных функций.

Эффективным и безопасным у пациентов с локальной стадией ФЛ является применение лучевой терапии. По данным T.J. Pugh и соавт., лучевая терапия у пациентов с I–II стадиями заболевания позволяет достичь долгосрочной ремиссии более чем в 90 % случаев. Тем не менее рецидивы наблюдаются примерно у половины больных в течение 10 лет от начала лечения. В качестве альтернативы лечения у больных

с локальными стадиями ФЛ может использоваться тактика «наблюдай и жди», что обусловлено индолентным характером заболевания. При сравнении эффективности 2 различных подходов к лечению была установлена 10- и 20-летняя выживаемость, свободная от заболевания, соответственно 79 и 63 % в группе пациентов, которые получили лучевую терапию, и 66 и 51 % в группе пациентов, которым облучение не проводилось. Общая 10- и 20-летняя выживаемость в группе пациентов, которым проводилась лучевая терапия, составила 62 и 35 %, а в группе без облучения — 48 и 23 % соответственно. Таким образом, для пациентов с локальными стадиями ФЛ эффективнее применение лучевой терапии [7].

К. М. Ardeshtna и соавт. провели оценку эффективности терапии ритуксимабом в монорежиме (с поддерживающей терапией ритуксимабом в течение 2 лет и без нее) по сравнению с тактикой «наблюдай и жди». В исследование были включены пациенты с бессимптомным течением заболевания, с небольшим опухолевым объемом. В группе наблюдения 3-летняя выживаемость без прогрессирования достигла 36 %, тогда как в группе пациентов, которые получили терапию ритуксимабом, данный показатель составил 60 % без поддерживающей терапии и 82 % с поддерживающей терапией. Тем не менее при оценке 3-летней общей выживаемости исследователи не выявили статистически значимых различий в 3 группах: 94 % в группе наблюдения, 96 % в группе пациентов, получавших терапию ритуксимабом без поддерживающей терапии, и 97 % в группе с поддерживающей терапией. Лечение с применением ритуксимаба не привело к повышению показателей общей выживаемости, однако увеличило интервал до начала специфического противоопухолевого лечения — всего у 46 % пациентов группы наблюдения не была начата специальная терапия (интервал наблюдения 3 года), в группе пациентов, получавших ритуксимаб, этот показатель значительно выше и достиг 80 % [8, 9].

У пациентов с распространенными стадиями заболевания единого стандарта терапии 1-й линии нет. P. Mondello и соавт. провели сравнительный анализ эффективности терапии распространенных стадий ФЛ по схемам R-B (ритуксимаб + бендамустин) и R-CHOP. Частота достижения полных ремиссий составила 77 % в группе R-B и 80 % в группе R-CHOP. Показатели общей выживаемости были также сопоставимы, но оценка длительности выживаемости без прогрессирования продемонстрировала значительные различия между двумя протоколами терапии — 15 лет (R-B) и 11,7 года (R-CHOP). Частота рецидивов составила 16 и 41 % соответственно. Авторы пришли к выводу, что схема терапии R-B более эффективна и приводит к увеличению показателей выживаемости без прогрессирования [1, 10].

В классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохра-

нения (2008) ФЛ педиатрического типа (ФЛП) была впервые выделена как отдельный вариант ФЛ, что обусловлено в первую очередь морфологическими, иммуногистохимическими и цитогенетическими особенностями опухоли, а не возрастными аспектами заболевания, поскольку этот вариант ФЛ встречается не только у детей и молодых взрослых (от 18 до 30 лет), но и в более старшей возрастной группе. Несмотря на то что ФЛ встречается среди взрослого населения достаточно часто (25–35 % всех неходжкинских лимфом), ФЛП является редким заболеванием и составляет не более 2 % среди неходжкинских лимфом у детей и подростков. Она чаще диагностируется среди мальчиков (соотношение мальчики:девочки 3:1) в возрасте старше 10 лет [11].

Фолликулярная лимфома педиатрического типа в большинстве случаев характеризуется 3-м цитологическим типом с бластоидной морфологией. Долгое время не было выделено специфических критериев для диагностики ФЛП. Однако в настоящее время отсутствие транслокации t(14;18)(q32;q21), экспрессия CD10 и BCL6, отсутствие реаранжировок BCL2, BCL6 описаны как характерные признаки ФЛП.

Распространенность заболевания чаще всего ограничена I и II стадиями. Характерно поражение лимфатических узлов в области головы и шеи, кольца Пирогова–Вальдейера, желудочно-кишечного тракта, яичек. Не характерны повышение уровня ЛДГ, наличие B-симптомов [11, 12].

Стандарты лечения ФЛП с учетом редкости этой нозологии, а также относительно доброкачественного течения заболевания не разработаны.

I. Oschlies и соавт. опубликовали результаты лечения 25 пациентов с ФЛП согласно протоколам NHL-BFM 90, NHL-BFM 95 и B-NHL BFM-04. Большинство случаев (76 %) были представлены I–II стадиями заболевания с преимущественным поражением лимфатических узлов шеи. Была достигнута 5-летняя бессобытийная выживаемость 96 ± 4 %. Рецидив развился у 1 пациента с IV стадией заболевания, инициальным поражением центральной нервной системы, лимфатических узлов и синдромом Ниймеген [11].

Q. Liu и соавт. представили подходы к лечению 34 пациентов с ФЛП. Во всех случаях выявлены I–II стадии заболевания с поражением лимфоидных структур кольца Пирогова–Вальдейера, яичек либо отдельных лимфатических узлов (преимущественно области головы и шеи). Подходы к терапии были вариативными и могли быть ограничены только хирургическим лечением либо включать применение полихимиотерапии (преимущественно схема R-CHOP) с опциональным использованием лучевой терапии. Все пациенты достигли полной ремиссии с медианой наблюдения 18 мес (максимум 120 мес) [1].

A. Attarbaschi и соавт. провели ретроспективное исследование с оценкой результатов лечения 63 пациентов с ФЛП согласно данным 2 крупных исследовательских

групп — EICNHL и i-BFM. В 87 % случаев были выявлены I–II стадии заболевания. У 70 % пациентов лечение включало только проведение полихимиотерапии, 1 (2 %) пациент получал ритуксимаб в монорежиме. Рецидив развился только у 1 из 26 % пациентов, которым лечение было ограничено хирургической резекцией единственного очага заболевания с последующим динамическим наблюдением. Двухлетняя бессобытийная выживаемость и общая выживаемость составили 94 и 100 % соответственно с медианой наблюдения 2,2 года [13].

При анализе литературы не выявлено описания клинических случаев ФЛ «взрослого» типа (Grade 1–2) III или IV стадии у пациентов подросткового возраста. Подходы к терапии больных этой крайне редкой группы, объем проводимого лечения и необходимость поддерживающей терапии остаются актуальными задачами для исследователей.

Мы приводим клиническое наблюдение ФЛ Grade 1–2 («взрослого» типа) у пациентки в возрасте 17 лет с поражением всех групп лимфатических узлов и селезенки.

Клинический случай

Пациентка К., 17 лет, с диагнозом: ФЛ Grade 1–2, поражение всех групп лимфатических узлов, селезенки, III стадия. Больна с 23.07.2020, когда после перенесенной вирусной инфекции, вызванной *Herpes zoster*, стала отмечать увеличение шейных лимфатических узлов. В амбулаторных условиях проводилось консервативное лечение (антибактериальная терапия), однако жалобы сохранялись, в дальнейшем появилась фебрильная лихорадка.

В клиническом анализе крови выявлены увеличение скорости оседания эритроцитов до 21 мм/ч, анемия II степени, тромбоцитопения I степени. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства обнаружена гепатоспленомегалия. Для исключения лимфомы пациентка была направлена в детский онкогематологический центр по месту жительства.

При поступлении состояние пациентки тяжелое за счет выраженного лимфопролиферативного синдрома, интоксикационного синдрома. Пальпировались увеличенные подчелюстные, передне- и заднешейные, затылочные, подмышечные, паховые лимфатические узлы: множественные, безболезненные, плотные, спаянные между собой и окружающими тканями. По переднебоковой поверхности шеи справа определялся конгломерат лимфатических узлов размером 9 × 5 см. Печень пальпировалась на 6 см ниже края реберной дуги, селезенка — на 8–9 см ниже края реберной дуги.

Пациентке проведено дообследование:

- ультразвуковое исследование периферических лимфатических узлов, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, при котором отмечены неоднородные лимфатические узлы в шейной, над-

и подключичных, подмышечных, паховых областях, а также в брюшной полости и забрюшинном пространстве;

- компьютерная томография придаточных пазух носа, шеи, органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, при которой выявлены признаки лимфопролиферативного процесса с поражением шейных, подмышечных, надключичных, парааортальных, подвздошных, паховых лимфатических узлов, а также выраженная гепатоспленомегалия;
- трепанобиопсия из 2 точек, по данным которой признаков опухолевого поражения костного мозга не обнаружено;
- биохимический анализ крови (ЛДГ 157,4 Ед/л, остальные показатели в пределах референсных значений).

С учетом клинически выраженного лимфопролиферативного синдрома, отсутствия поражения костного мозга для верификации диагноза пациентке выполнена биопсия лимфатических узлов шеи. Получены результаты гистологического, иммуногистохимического и цитогенетического исследования t(14;18)(q32;q21): морфологическая картина ФЛ Grade 1–2 (рис. 1).

Дополнительно в целях определения распространенности процесса выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. По данным исследования определялись метаболически измененные лимфатические узлы подчелюстных групп, в мягких тканях шеи, надключичных групп, превазкулярной группы, парастернальной группы, паратрахеальной, бифуркационной, бронхопульмональной, подмышечной групп, в воротах печени и селезенки, парааортально, подвздошных и паховых групп, в селезенке (рис. 2).

Начато специальное лечение: проведена циторедуктивная префаза, 2 курса полихимиотерапии по схеме R-CHOP:

- ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно капельно в день 0;
- доксорубицин 50 мг/м² внутривенно капельно в день 1;
- циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно капельно в день 1;
- винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) внутривенно в день 1;
- преднизолон 100 мг внутрь в дни 1–5.

После проведения 2 курсов полихимиотерапии отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения размеров всех определявшихся ранее очагов. При контрольной ПЭТ/КТ всего тела — DC3 (рис. 3).

Лечение было продолжено по прежней схеме, проведены еще 4 курса R-CHOP (суммарно 6), 3 дополнительных последующих введения ритуксимаба. При контрольной ПЭТ/КТ всего тела (апрель 2023 г.) патологической метаболической активности в ранее выявленных очагах по-прежнему не отмечено.

На фоне проведенного лечения был достигнут полный ответ. В настоящее время у пациентки сохраняется

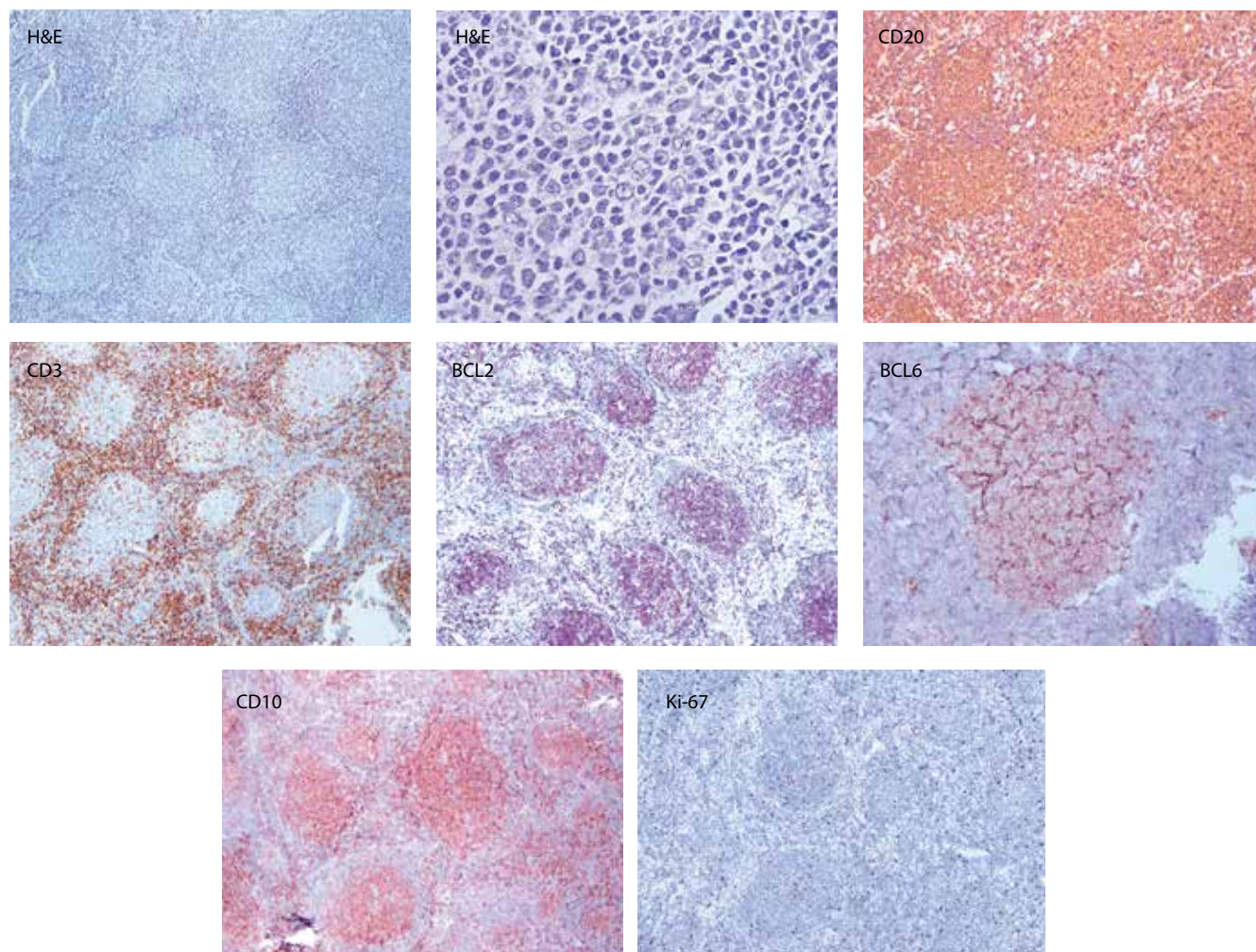


Рис. 1. Морфологическая картина лимфатического узла. Множественные фолликулярные структуры, представленные смесью крупных центробластов. Фолликулы представлены CD20-положительными В-лимфоцитами, клетки парафолликулярных зон — CD3-положительными Т-лимфоцитами. Клетки герминативных центров лимфоидных фолликулов имеют интенсивную экспрессию CD10 и BCL6. Опухолевые клетки в фолликулах коэкспрессируют BCL2, уровень экспрессии Ki-67 низкий. H&E — окраска гематоксилином и эозином

Fig. 1. Morphological picture of the lymph node. Multiple follicular structures represented by a mixture of large centroblasts. The follicles are represented by CD20-positive B-lymphocytes, the cells of the parafollicular zones are represented by CD3-positive T-lymphocytes. Cells of germinal centers of lymphoid follicles have an intense expression of CD10 and BCL6. Tumor cells in follicles coexpress BCL2, Ki-67 expression level is low. H&E — hematoxylin and eosin staining

ремиссия, срок наблюдения от окончания лечения более 30 мес.

Обсуждение

Несмотря на то что ФЛП является четко очерченной морфоиммунологической нозологической единицей, в названии которой присутствует термин «педиатрическая», данный вариант ФЛ встречается не только у детей. Подобные случаи описаны также среди подростков и молодых взрослых [6, 14]. Большинство случаев ФЛП представлены I и II стадиями, в отношении которых, по данным некоторых исследований, успешна тактика, ограничивающаяся только хирургическим удалением [15]. В мировой литературе также описаны и другие подходы к лечению, включающие применение химио- и лучевой терапии. «Золотой стандарт» лечения с учетом редкости этого заболевания, а также его относительно доброкачественного течения не разрабо-

тан. Тем не менее, несмотря на отсутствие единых подходов к терапии, ее объему и длительности, выживаемость при ФЛП достигает 95–100 % [13].

Уникальность описанного нами клинического наблюдения у подростка состоит в диагностике ФЛ Grade 1–2, наиболее характерной для взрослых пациентов и системной распространенности заболевания — при анализе как отечественной, так и зарубежной литературы нами не выявлено аналогичных случаев с поражением всех групп лимфатических узлов. В качестве терапевтической опции было выбрано проведение полихимиотерапии в режиме R-CHOP с оценкой эффективности лечения после 2 курсов. С учетом полученной выраженной положительной динамики лечение было продолжено в прежнем режиме. Суммарно проведено 6 курсов полихимиотерапии по схеме R-CHOP, после чего была проведена поддерживающая терапия ритуксимабом (3 курса). Несмотря на изначальную распространенность

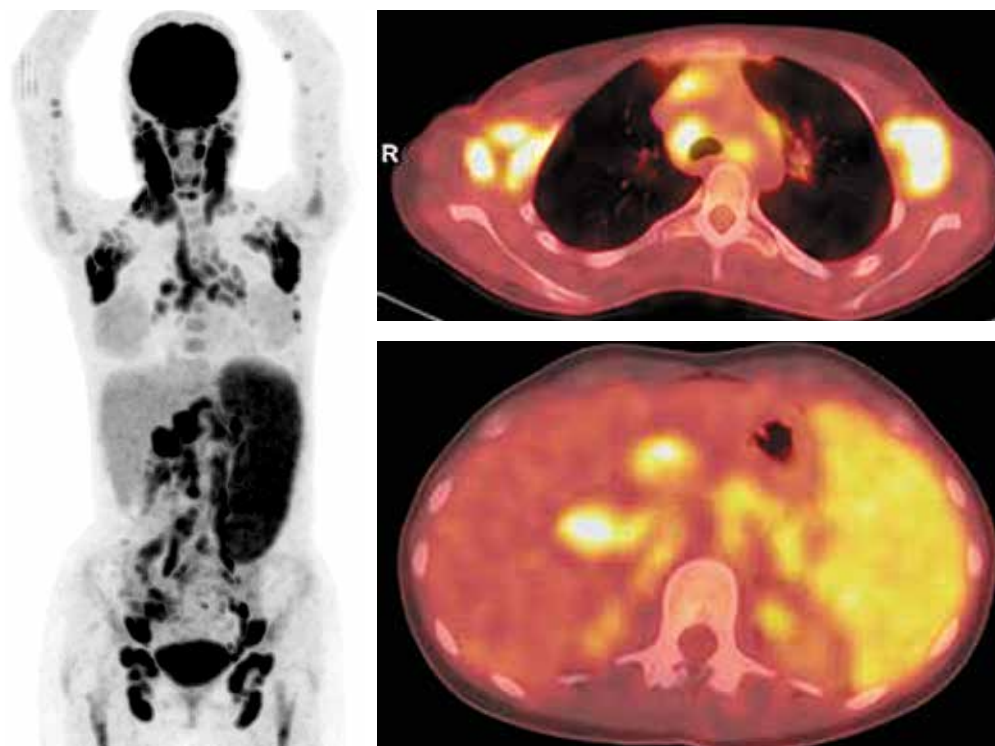


Рис. 2. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, всего тела с внутривенным контрастированием. Первичное исследование. Определяются опухолевые лимфатические узлы по обе стороны диафрагмы, поражение селезенки
Fig. 2. A whole body positron emission tomography combined with computed tomography with intravenous contrast. Initial examination. Tumor lymph nodes are visualized on both sides of the diaphragm, spleen involvement

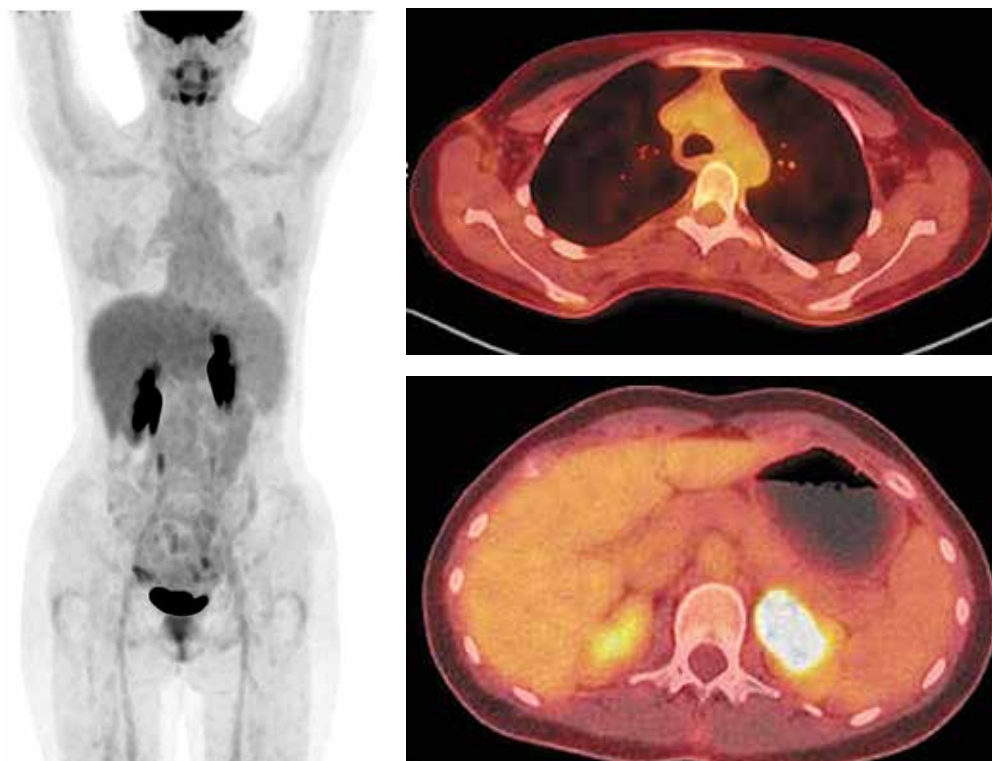


Рис. 3. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, всего тела с внутривенным контрастированием. Контроль на фоне лечения (после 2 курсов R-CHOP). Отмечается полный метаболический ответ, определяется значимое уменьшение размеров опухолевых лимфатических узлов и селезенки
Fig. 3. A whole body positron emission tomography combined with computed tomography with intravenous contrast. Control during treatment (after 2 R-CHOP courses). A complete metabolic response is noted, a significant decrease in the size of the tumor lymph nodes and spleen is determined

заболевания, на фоне лечения был достигнут полный метаболический ответ после 2 курсов по схеме R-CHOP.

Заключение

Таким образом, ФЛ в когорте больных детского и подросткового возраста могут быть представлены

не только традиционно «педиатрическими» вариантами, но и, как показывает приведенный клинический случай, «взрослым» (Grade 1–2) вариантом, потребовавшим иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP. Подобный подход оказался оправданным — была достигнута полная ремиссия ФЛ, которая продолжается уже более 2,5 года.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Liu Q., Salaverria I., Pittaluga S. et al. Follicular lymphomas in children and young adults: a comparison of the pediatric variant with usual follicular lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2013;37(3): 333–43. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31826b9b57
- Green M.R. Chromatin modifying gene mutations in follicular lymphoma. *Blood* 2018;131(6):595–604. DOI: 10.1182/blood-2017-08-737361
- Тумян Г.С. Фолликулярная лимфома: современные тенденции и мой выбор. *Клиническая онкогематология* 2013;6(1):20–33. Tumyan G.S. Follicular lymphoma: current trends and my choice. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2013;6(1):20–33. (In Russ.).
- Тумян Г.С., Леонтьева А.А., Фалалеева Н.А. и др. Фолликулярная лимфома: 10 лет терапии. *Клиническая онкогематология* 2012;(3). Tumyan G.S., Leontieva A.A., Falaleeva N.A. et al. Follicular lymphoma: 10 years of therapy. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2012;(3). (In Russ.).
- Fischer T., Zing N.P.C., Chiatton C.S. et al. Transformed follicular lymphoma. *Ann Hematol* 2018;97(1):17–29. DOI: 10.1007/s00277-017-3151-2
- Ковригина А.М., Пластинина Л.В., Кравченко С.К. и др. Диагностика фолликулярной лимфомы педиатрического типа у молодых взрослых (собственные данные). *Клиническая онкогематология* 2017;10(1):52–60. Kovrigina A.M., Plastinina L.V., Kravchenko S.K. et al. Diagnosis of pediatric type follicular lymphoma in young adults (own data). *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2017;10(1):52–60. (In Russ.).
- Pugh T.J., Ballonoff A., Newman F., Rabinovitch R. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation. A Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer* 2010;116(16):3843–51. DOI: 10.1002/cncr.25149
- Ardeshtna K.M., Smith P., Norton A. et al. Long-term effect of a watch and wait policy *versus* immediate systemic treatment for asymptomatic advancedstage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9383):516–22. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14110-4
- Subramanian J., Cavenagh J., Desai B., Jacobs I. Rituximab in the treatment of follicular lymphoma: the future of biosimilars in the evolving therapeutic landscape. *Cancer Manag Res* 2017;9:131–140. DOI: 10.2147/CMAR.S120589
- Mondello P., Steiner N., Willenbacher W. et al. Bendamustine plus rituximab *versus* R-CHOP as first-line treatment for patients with follicular lymphoma Grade 3A: evidence from a multicenter, retrospective study. *Oncologist* 2018;23(4):454–60. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0037
- Oschlies I., Salaverria I., Mahn F. et al. Pediatric follicular lymphoma — a clinico-pathological study of a population-based series of patients treated within the Non-Hodgkin's Lymphoma — Berlin–Frankfurt–Münster (NHL-BFM) multicenter trials. *Haematologica* 2010;95(2):253–9. DOI: 10.3324/haematol.2009.013177
- Louissaint A.Jr, Schafernak K.T., Geyer J.T. et al. Pediatric-type nodal follicular lymphoma: a biologically distinct lymphoma with frequent MAPK pathway mutations. *Blood* 2016;128(8):1093–100. DOI: 10.1182/blood-2015-12-682591
- Attarbaschi A., Beishuizen A., Mann G. et al. European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL) and the international Berlin-Frankfurt-Münster (i-BFM) Study Group. Children and adolescents with follicular lymphoma have an excellent prognosis with either limited chemotherapy or with a “Watch and wait” strategy after complete resection. *Ann Hematol* 2013;92(11):1537–41. DOI: 10.1007/s00277-013-1785-2
- Du X.Y., Huang R., Cao L. et al. Clinical observation of five pediatric-type follicular lymphoma in adult. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2019;40(5):393–7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.05.009
- Verma A., Pan Z. Pediatric-type follicular lymphoma. *Hum Pathol Rep* 2022;27. DOI: 10.1016/j.hpr.2022.300590

Вклад авторов

Т.Т. Валиев, А.С. Волкова, М.А. Постойкина, Д.С. Абрамов, А.Р. Карибова, А.А. Оджарова, Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, окончательное одобрение статьи.

Все авторы внесли равный вклад.

Authors' contributions

T.T. Valiev, A.S. Volkova, M.A. Postoykina, D.S. Abramov, A.R. Karibova, A.A. Odzharaova, Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova: concept and design development, provision of research materials, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval.

All authors contributed equally to the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

А.С. Волкова / A.S. Volkova: <https://orcid.org/0000-0003-1709-0498>

М.А. Постойкина / M.A. Postoykina: <https://orcid.org/0000-0002-2392-3276>

Д.С. Абрамов / D.S. Abramov: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

А.Р. Карибова / A.R. Karibova: <https://orcid.org/0009-0001-1737-7782>

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. 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: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-26-34



Применение локально изготовленных анти-CD19 CAR-T-клеток в лечении рефрактерных/рецидивирующих В-клеточных лимфом у взрослых

Н.Е. Конопля, О.А. Каленик, И.Н. Северин, А.А. Саврицкая, Н.М. Боброва, Т.М. Дорошенко, А.С. Портянко

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; Республика Беларусь, 223040 Минский район, агрогородок Лесной

Контакты: Наталья Евгеньевна Конопля nkonoplya@mail.ru

Введение. Пациенты с В-клеточной лимфомой с рецидивом или рефрактерностью к проводимому иммунохимиотерапевтическому лечению 2-й и последующих линий имеют крайне неблагоприятный прогноз. На сегодняшний день единственным вариантом лечения является терапия Т-клетками, несущими на себе химерный антигенный рецептор (chimeric antigen receptor, CAR). В РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (Минск) отработана технология мануального изготовления анти-CD19 CAR-T-лимфоцитов и показана их безопасность.

Цель исследования – оценить эффективность CAR-T-клеточной терапии, включая частоту объективного ответа, выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость, а также безопасность и переносимость данной терапии.

Материалы и методы. Анти-CD19 химерный рецептор 2-го поколения был сконструирован из анти-CD19 scFv-фрагмента антитела, трансмембранного домена CD28, сигнальных доменов белков 4-1BB и CD3z и трансдуцирован в Т-лимфоциты в составе лентивирусного вектора S4. Клеточный продукт был получен путем сепарации и отдельного процессинга CD4- и CD8-лимфоцитов в присутствии интерлейкинов 7 и 15. CAR-T-клеточная терапия проведена 8 пациентам с рефрактерными формами агрессивных В-клеточных лимфом с предшествующей лимфодеплецирующей химиотерапией. Оценка экспансии и персистенции CAR-T-клеток проводили методом проточной цитометрии. Эффективность терапии оценивали по результатам позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой.

Результаты. После введения экспансия CAR-T-клеток отмечалась у всех 8 пациентов, что сопровождалось В-клеточной аплазией. Медиана наблюдения составила 113 (22–529) дней. Частота объективного ответа составила 100 % (7 из 7 пациентов), полная ремиссия достигнута у 6 пациентов, частичная – у 1; 1 пациент умер от осложнений до достижения клинического ответа. Общая выживаемость составила 88 ± 12 %. Синдром выброса цитокинов и нейротоксичность отсутствовали у 6 из 8 пациентов, несмотря на большую опухолевую нагрузку.

Заключение. Продемонстрированы эффективность и безопасность локально изготовленных CAR-T-клеток для лечения пациентов с рефрактерным течением агрессивных В-клеточных лимфом.

Ключевые слова: CAR-T-терапия, CD19, В-клеточная лимфома

Для цитирования: Конопля Н.Е., Каленик О.А., Северин И.Н. и др. Применение локально изготовленных анти-CD19 CAR-T-клеток в лечении рефрактерных/рецидивирующих В-клеточных лимфом у взрослых. Онкогематология 2023; 18(3):26–34. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-26-34

Use of locally produced anti-CD19 CAR-T cells in the treatment of relapsed/refractory B-cell lymphomas in adults

N.E. Konoplya, O.A. Kalenik, I.N. Severin, A.A. Savritskaya, N.M. Bobrova, T.M. Doroshenko, A.S. Portyanko

N.N. Alexandrov Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology; Lesnoy, Minsk Region 223040, Republic of Belarus

Contacts: Natalya Evgen'evna Konoplya nkonoplya@mail.ru

Background. Patients with B-cell lymphoma have an extremely unfavorable prognosis after relapse or in case of refractoriness to the first and consecutive lines of immunochemotherapy with the anti-CD19 CAR-T cells being the only therapeutic option to such patients. The manual preparation of anti-CD19 CAR-T lymphocytes was reproduced in the N.N. Alexandrov Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology (Minsk). Their safety was demonstrated.

Aim. To estimate safety, tolerability and efficacy of the in-house CAR-T cells, including objective response rate, progression-free and overall survival.

Materials and methods. The second generation anti-CD19 chimeric antigen receptor contained an anti-CD19 antibody scFv fragment, CD28 transmembrane domain, 4-1BB and CD3z signaling domains. The coding sequence was cloned into the lentiviral vector S4. The cell product was obtained by expansion of CD4- and CD8-positive lymphocytes populations with IL-7 and IL-15 after initial activation and lentiviral transduction with vector S4. CAR-T cells were infused into 8 patients with refractory forms of B-cell lymphoma after the preliminary lymphodepleting chemotherapy. Persistence of CAR-T cells was assessed by flow cytometry. Therapeutic efficiency was assessed by positron emission tomography-computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose.

Results. Expansion of CAR-T cells with resulting B-cell aplasia was observed in all patients. The median of observation was 113 days (range 22–529 days). Objective response rate was 100 %, complete remission was observed in 6 patients, partial response – in 1 patient. One patient died because of complications before the clinical response. Overall survival was 88 ± 12 %. Cytokine release syndrome and neurotoxicity were not observed in 6 out of 8 patients despite a high tumor burden.

Conclusion. Our study demonstrated efficiency and safety of the in-house CAR-T cells for the treatment of patients with refractory B-cell lymphomas.

Keywords: CAR-T therapy, CD19, B-cell lymphoma

For citation: Konoplya N.E., Kalenik O.A., Severin I.N. et al. Use of locally produced anti-CD19 CAR-T cells in the treatment of relapsed/refractory B-cell lymphomas in adults. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(3):26–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-26-34

Введение

Неходжкинские лимфомы занимают 7-е место среди первичных злокачественных новообразований. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является самой частой формой всех неходжкинских лимфом и составляет более 30 % [1]. По данным Белорусского канцер-регистра, в 2022 г. выявлено 310 случаев заболевания ДВКЛ [2].

Лечение ДВКЛ 1-й линии, как правило, включает антрациклинсодержащие режимы химиотерапии с применением ритуксимаба и позволяет добиться длительного течения заболевания и ремиссии в 60 % случаев. В исследовании GELA LNH-98.5 продемонстрировано, что при этом режиме в течение 5 лет выживают 58 % пациентов и в течение 10 лет – 42 % [3]. Однако примерно у трети пациентов наблюдается рефрактерность заболевания к инициальной терапии или развивается рецидив [4].

Пациенты, у которых развивается рецидив заболевания после 1-й линии химиотерапии, примерно в 40–60 % случаев могут достичь ремиссии с помощью химиотерапии 2-й линии. Для пациентов с хорошим общим состоянием и отсутствием нарушений функции жизненно важных органов и систем целью этой терапии является достижение полного ответа с последующей консолидацией аутологичной трансплантации гемопоэтических периферических стволовых клеток (ауто-ТПСК). Стандарт лечения 2-й линии пациентов, подходящих для трансплантации, включает ритуксимаб и комбинированную химиотерапию, такую как ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид) и DHAP (дексаметазон, цитарабин и цисплатин) и др. В крупном рандомизированном исследовании пациенты с рецидивом ДВКЛ получали R-ICE в сравнении с R-DHAP (CORAL study). Авторами было показано, что 63 % пациентов удалось достигнуть объективного ответа на тера-

пию любого режима с частотой полного ответа 26 % [5]. Ответ на 2-ю линию химиотерапии является основным прогностическим фактором исхода заболевания после проведения ауто-ТПСК: только пациенты, достигшие полного ответа на лечение, имеют шансы на излечение [6].

Пациенты, у которых развился рецидив после ауто-ТПСК, имеют очень плохой прогноз. Медиана общей выживаемости (ОВ) в таких случаях составляет 9,9 мес [7].

Большинство пациентов после 2-й линии терапии не могут являться кандидатами на ауто-ТПСК из-за рефрактерности к химиотерапии или возраста, сопутствующих заболеваний сердца, легких, печени или почек. Пациенты, не подходящие для трансплантации, практически не имеют возможности для лечения. Эти неблагоприятные исходы демонстрируют потребность в новых подходах к терапии пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ДВКЛ.

Терапия Т-клетками, несущими на себе химерный антигенный рецептор (chimeric antigen receptor, CAR), представляет собой изменение парадигмы в лечении пациентов данной категории [4]. Наиболее изученными и эффективными в клинической практике в настоящее время являются Т-клетки с CAR к антигену CD19 при В-линейных CD19-позитивных лейкозах и лимфомах. Антиген CD19 считается идеальной мишенью, так как экспрессируется на высоком уровне на клетках В-клеточного острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфолейкоза, В-клеточных неходжкинских лимфом и не экспрессируется на гемопоэтических стволовых клетках. Токсичность (on-target и off-tumor) корректируется введением препаратов иммуноглобулинов. Частота достижения полных ремиссий при лечении рефрактерных форм указанных нозологий анти-CD19 CAR-Т-клетками в некоторых исследованиях I/II клинических фаз достигала 100 % [8].

В данной статье мы сообщаем о нашем опыте использования академических (локально изготовленных) CD19 CAR-T-клеток после режима лимфодеплеции флударабином и циклофосфамидом у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей агрессивной В-клеточной лимфомой.

Цель исследования — оценить эффективность CAR-T-клеточной терапии, включая частоту объективного ответа (ЧОО), выживаемость без прогрессирования и ОВ, а также безопасность и переносимость данной терапии.

Материалы и методы

С июня 2021 г. по январь 2023 г. в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (Минск) анти-CD19 CAR-T-клеточная терапия была проведена 8 пациентам с рефрактерными формами агрессивных В-клеточных лимфом. По дизайну исследование сплошное, проспективное. Включали всех пациентов, соответствующих критериям отбора.

Все пациенты удовлетворяли критериям рефрактерного заболевания исследования SCHOLAR-1: прогрессирование как наилучший ответ на любую линию терапии, стабилизация заболевания по крайней мере после 4 циклов терапии 1-й линии или 2 циклов терапии 2-й и последующих линий с длительностью не более 6 мес от момента последней дозы терапии или рецидив, развившийся в течение менее 12 мес после ауто-ТПСК [9].

Всем пациентам было выполнено дополнительное иммуногистохимическое исследование на наличие экспрессии CD19.

Перед введением анти-CD19 CAR-T-клеток пациенты получали следующий режим кондиционирования: флударабин в дозе 30 мг/м² в дни –5, –4, –3 внутривенно капельно за 30 мин; циклофосфамид 300 мг/м² в дни –5, –4, –3 внутривенно капельно за 1 ч. В день 0 осуществляли введение анти-CD19 CAR-T-клеток путем внутривенной болюсной инфузии за 30 мин. Перед введением клеточного продукта выполняли профилактическое введение тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг.

Сопроводительную терапию и управление токсичностью проводили в соответствии с институциональной практикой. Синдром выброса цитокинов (СВЦ) и нейротоксичность оценивали по критериям консенсуса ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, Американское общество трансплантации и клеточной терапии) [10].

Эффективность терапии оценивали по результатам позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, в соответствии с критериями ответа на терапию Lugano (2014) [11] на день +30, месяцы +3, +6 и +9, далее — по результатам компьютерной томографии с контрастированием каждые 6 мес.

Получение CAR-T-клеток включало следующие этапы:

• Селекция и экспансия Т-клеток

В качестве исходного материала для получения первичной культуры Т-клеток использовали продукт афереза реципиента.

Изоляцию популяций CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток проводили отдельно методом иммуномагнитной селекции с использованием соответствующих наборов CD4/CD8 Positive Isolation Kit (Thermo Fisher Scientific, Норвегия). Т-клетки инкубировали в полной среде OpTmizer (Thermo Fisher Scientific, Норвегия) с добавлением рекомбинантных цитокинов интерлейкинов (ИЛ) 7 и 15 (Miltenyi Biotec GmbH, Германия) в конечной концентрации 10 нг/мл. Активацию Т-клеток осуществляли с использованием набора ImmunoCult Human CD3/CD28 T Cell Activator (StemCell Technologies, Канада). Продолжительность экспансии клеточного продукта составила 13 дней, смену среды проводили 2 раза в неделю.

• Генетическая модификация Т-клеток

Рекомбинантные псевдотипированные лентивирусные частицы, предназначенные для трансдукции Т-клеток, получали путем транзитной котрансфекции клеточной линии HEK293T (ATCC CRL-3216) лентивирусной системой 2-го поколения. Трансфер-вектор S4, полученный на основе плазмиды pWPXL (Addgene #12257), содержал бицистронную экспрессионную кассету, кодирующую последовательность CAR 2-го поколения к белку CD19 человека, а также транскрированного варианта белка рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) человека.

В качестве пакующего вектора использовали плазмиду pCMV-dR8.91. Белок оболочки VSV-G кодировался вектором pMD2.G (Addgene #12259). Функциональный титр вирусных частиц определяли методом трансдукции клеток линии 293T серией последовательных разведений. В контроль безопасности вирусного супернатанта входили определение рекомбинантно-компетентных вирусных частиц (RCL) методом количественной полимеразной цепной реакции, микробиологический контроль. Трансдукцию Т-клеток реципиента проводили в присутствии рекомбинантного фибронектина RetroNectin (Takara Bio, Япония). Множественность инфекции составила 10–15 TU/клетку (TU — transduction unit, трансдуцирующая единица).

• Иммунофенотипический анализ клеточного продукта

Оценку субпопуляционного состава Т-клеток осуществляли методом проточной цитометрии с использованием антител к антигенам CD3, CD4, CD8, CD45RO, CCR7, CD62L, CD95 (Miltenyi Biotec GmbH, Германия). Определение функционального титра рекомбинантных лентивирусных частиц, а также уровня трансдукции Т-клеток проводили с использованием антител FAB9577R (R&D Systems, США) к транскрированному варианту белка EGFR человека.

Оценка экспансии и персистенции CAR-T-клеток в организме реципиента. Анализ проводили в периферической крови методами проточной цитометрии (определение Т-клеток с эктопической экспрессией рекомбинантного белка EGFRt) каждые 2–3 дня в течение 30 дней.

Статистический анализ включал описательные характеристики (медианы, диапазон значений). ЧОО определяли как сумму полной и частичной ремиссий. Выживаемость без прогрессирования и ОВ оценивали с использованием метода Каплана–Майера. Выживаемость без прогрессирования определяли как время от начала лечения до момента прогрессирования или рецидива лимфомы, ОВ — как время от начала лечения до наступления смерти по любой причине. Началом лечения считали дату инфузии клеток.

Результаты

Анти-CD19 CAR-T-клеточный продукт был получен для всех 8 пациентов, включенных в исследование. Наблюдали существенную гетерогенность исходного материала, обусловленную значительной предлеченностью реципиентов: медиана содержания CCR7⁺CD45RO⁺-клеток до экспансии в популяции CD4-Т-лимфоцитов составила 22,33 (8,42–58,52) %, в популяции CD8-Т-лимфоцитов — 38,07 (30,77–79,78) %. Тем не менее использование комбинации цитокинов ИЛ-7 и -15 в процессе наработки CAR-T-клеток *ex vivo* позволило получить конечные клеточные продукты, обладающие высокой противоопухолевой активностью и способностью к экспансии в организме реципиента.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице.

У 4 пациентов заболевание было первично-рефрактерным, у 4 рефрактерность развилась в ходе последующей терапии, в том числе у 2 пациентов после ауто-ТПСК. Наиболее распространенным морфологическим вариантом была ДВКЛ — у 4 пациентов, первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома имела у 2 пациентов, лимфома Беркитта — у 1, фолликулярная лимфома степени IIIa — у 1. Заболевание Bulky (наибольший диаметр >10 см) отмечалось у 7 пациентов в период до афереза, 3 из них в связи с быстро прогрессирующим процессом потребовалась bridging-терапия: лучевая терапия, дексаметазон в дозе 30 мг/м² и химиотерапия (по 1 случаю).

Экспансия CAR-T-клеток отмечалась у всех 8 пациентов. Медиана пикового значения экспансии CAR-T-клеток в периферической крови составила 70,5 (2,65–433) клеток/мкл. Медиана пика приходилась на 14-й (12–21-й) день (рис. 1, 2). У всех пациентов с отмеченной экспансией CAR-T-клеток наблюдалась В-клеточная аплазия.

Медиана периода наблюдения составила 113 (22–529) дней. ЧОО составила 100 % (7 из 7 пациентов), полная ремиссия достигнута у 6 пациентов, частичная — у 1. Один пациент умер от осложнений до достижения клинического ответа. ОВ составила 88 ± 12 % (рис. 3).

Нейротоксичность и СВЦ отсутствовали у 6 из 8 пациентов, несмотря на большую опухолевую нагрузку.

У пациента К1. на 19-й день развился СВЦ III степени тяжести, который включал лихорадку, снижение сатурации кислорода, гемодинамическую нестабильность, что потребовало искусственной вентиляции легких. Введение 2 доз тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг

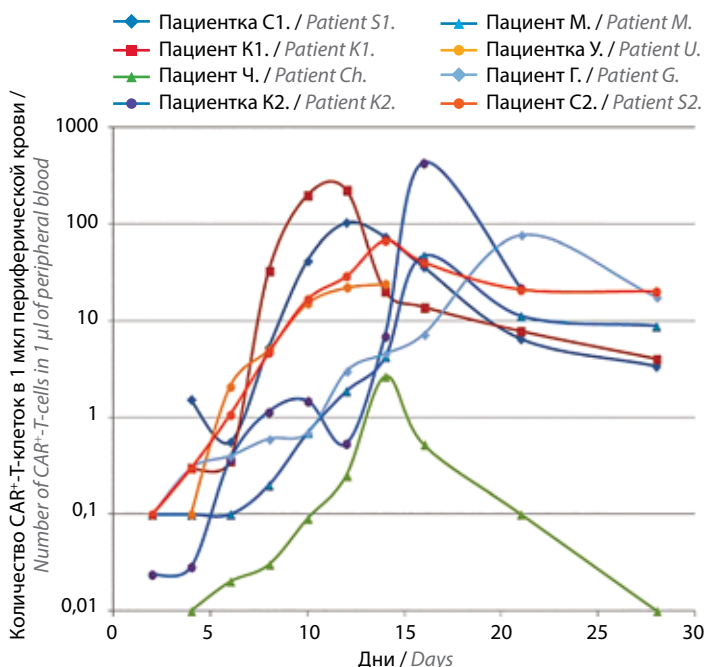


Рис. 1. Экспансия и персистенция CAR⁺-Т-клеток *in vivo*
Fig. 1. Expansion and persistence of CAR⁺ T cells *in vivo*

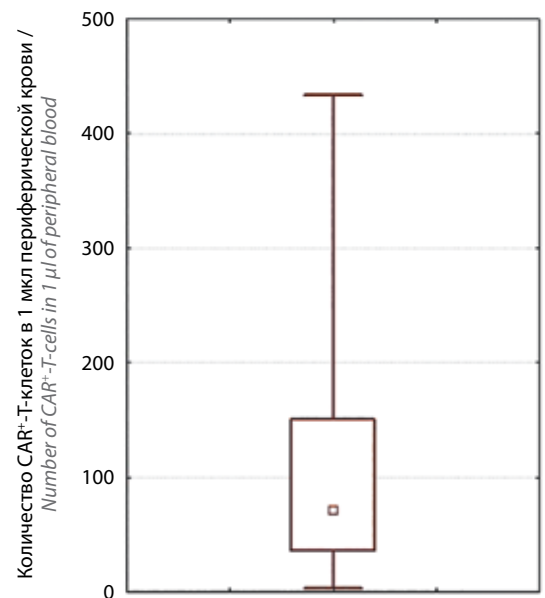


Рис. 2. Распределение пикового содержания CAR⁺-Т-клеток в периферической крови
Fig. 2. Distribution of peak CAR⁺ T cell content in peripheral blood

Клиническая характеристика пациентов
Clinical characteristics of the patients

Характеристика Characteristic	Пациентка С1. Patient S1.	Пациент К1. Patient K1.	Пациент Ч. Patient Ch.	Пациентка К2. Patient K2.	Пациент М. Patient M.	Пациентка У. Patient U.	Пациент Г. Patient G.	Пациент С2. Patient S2.
Возраст, лет Age, years	34	49	38	45	42	35	23	63
Пол Gender	Женский Female	Мужской Male	Мужской Male	Женский Female	Мужской Male	Женский Female	Мужской Male	Мужской Male
Диагноз Diagnosis	ПМВКЛ PMBCL	ДВКЛ non-GCB- подтип DLBCL, non-GCB subtype	ДВКЛ non-GCB- подтип DLBCL, non-GCB subtype	ДВКЛ GCB-подтип DLBCL, GCB subtype	Лимфома Беркитта Burkitt lymphoma	ПМВКЛ PMBCL	ДВКЛ non- GCB-подтип DLBCL, non-GCB subtype	Фолликулярная лимфома степени IIIa Follicular lymphoma IIIa degree
Стадия исходно (Ann Arbor) Initial stage (Ann Arbor)	IV	II	IV	IV	II	IV	IV	IV
Число линий предшествующей терапии Lines of prior therapy	3	5	4	2 по поводу рецидива 2, due to relapse	3	2	4	4
Аутологичная трансплантация гемопоэтических периферических стволовых клеток Autologous hematopoietic peripheral stem cell transplantation	Нет No	Нет No	Нет No	Да Yes	Нет No	Нет No	Нет No	Да Yes
Bulky	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Нет No	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Да Yes
Первичная рефрактерность Primary refractory	Да Yes	—	—	—	Да Yes	Да Yes	Да Yes	—
Вторичная рефрактерность Secondary refractory	—	Да Yes	Да Yes	Да Yes	—	—	—	Да Yes
R-IP1	3	3	3	3	3	2	4	2
Уровень лактатдегидрогеназы Lactate dehydrogenase level	2 нормы 2-fold	3 нормы и более 3-fold and higher	Норма Normal	2 нормы 2-fold	3 нормы и более 3-fold and higher	2 нормы 2-fold	3 нормы и более 3-fold and higher	Норма Normal

Примечание. ПМВКЛ — первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; GCB — лимфома из клеток герминального центра; R-IP1 — Пересмотренный международный прогностический индекс.

Note. PMBCL — primary mediastinal large B-cell lymphoma; DLBCL — diffuse large B-cell lymphoma; GCB — germinal center B-cell lymphoma; R-IP1 — Revised International Prognostic Index.

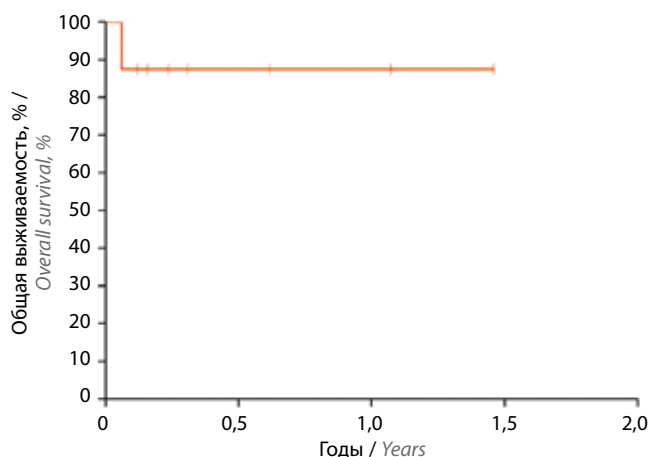


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов, получивших CAR-T-клеточную терапию

Fig. 3. Overall survival in patients treated with CAR-T cell therapy

с интервалом 8 ч не стабилизировало состояние, возникли признаки септического шока, и на 23-й день пациент умер до достижения клинического ответа. При аутопсии обнаружены двусторонняя очагово-сливная ниже- и среднедолевая фибринозно-гнойная бронхопневмония (результат бактериологического исследования: *Acinetobacter baumannii*); сепсис: септицемия (результат бактериологического исследования: *Acinetobacter baumannii*). В надключичных и лимфатических узлах средостения обнаружен некроз (рис. 4).

Медиана пикового значения уровня ИЛ-6 в периферической крови составила 118,85 (5,87–127 500) пг/мл.

Медиана пика приходилась на 10-й (8–27-й) день (рис. 5, 6).

При сопоставлении динамики ИЛ-6 и экспансии CAR-T-клеток выяснилось, что их пиковые значения совпадают или пик ИЛ-6 опережает пик экспансии CAR-T-клеток на 3–4 дня (рис. 7).

Обсуждение

С момента первоначального одобрения CD19-таргетных CAR-T-клеток для острого лимфобластного лейкоза и рефрактерной/рецидивирующей В-клеточной лимфомы в 2017–2018 гг. прошло более 5 лет. За этот период опубликованы результаты 3 основных исследований ZUMA-1, JULIET и TRANSCEND, в которых у большинства пациентов отмечалась химиорезистентность (76 % в ZUMA-1, 55 % в JULIET и 67 % в TRANSCEND). ЧОО варьировала от 52 до 74 % с показателями выживаемости в течение 1 года от 48 до 59 % [12–14]. Результаты этих исследований продемонстрировали, что терапия CAR-T-клетками изменила подходы к лечению рефрактерной ДБКЛ, давая шанс таким пациентам. Так, в ретроспективном исследовании SCHOLAR-1 у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ДБКЛ, получавших «традиционную» терапию, частота полного ответа составила 7 %, медиана ОВ – 6 мес, а показатель выживаемости в течение 1 года – 28 % [9]. После этих исследований CAR-T-терапия начала входить в реальную клиническую практику. При этом данные, демонстрирующие эффективность и широкую осуществимость CAR-T-терапии в реальных популяциях, ограничены.

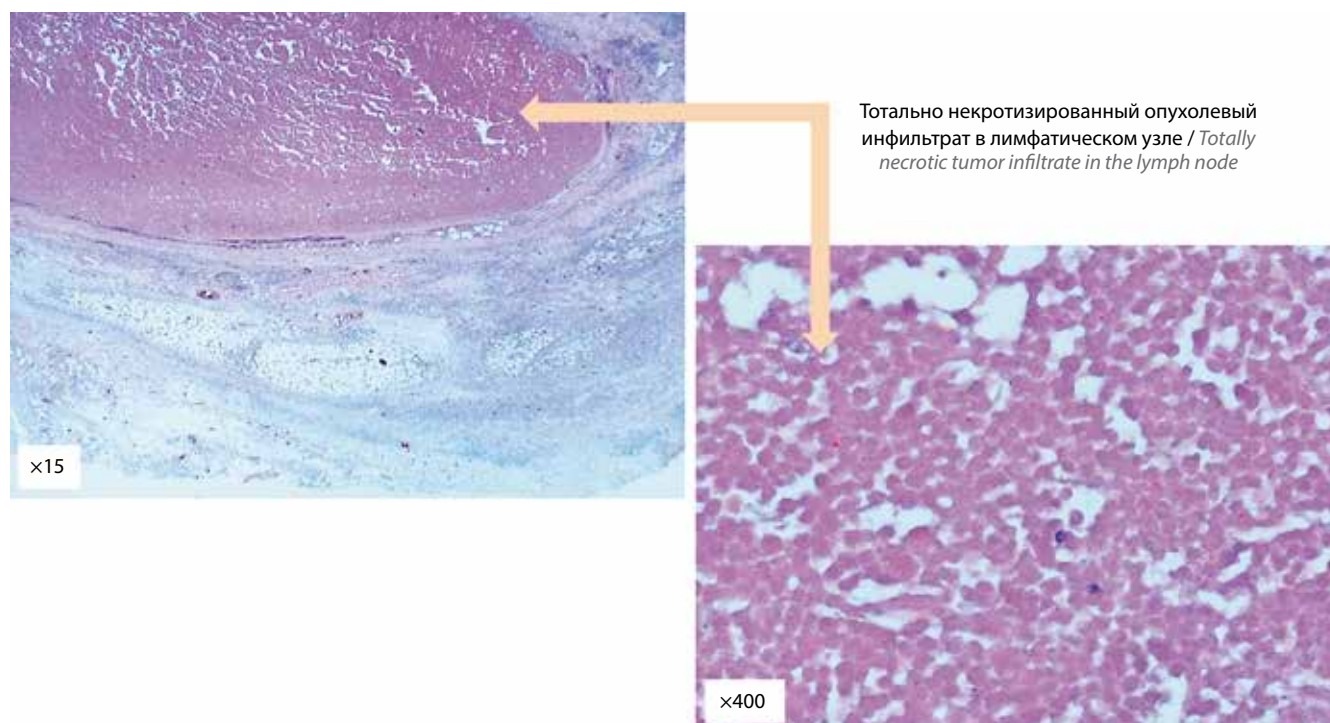


Рис. 4. Тотальный некроз лимфатического узла пациента К1., обнаруженный при аутопсии

Fig. 4. Total lymph node necrosis of patient K1., found at autopsy

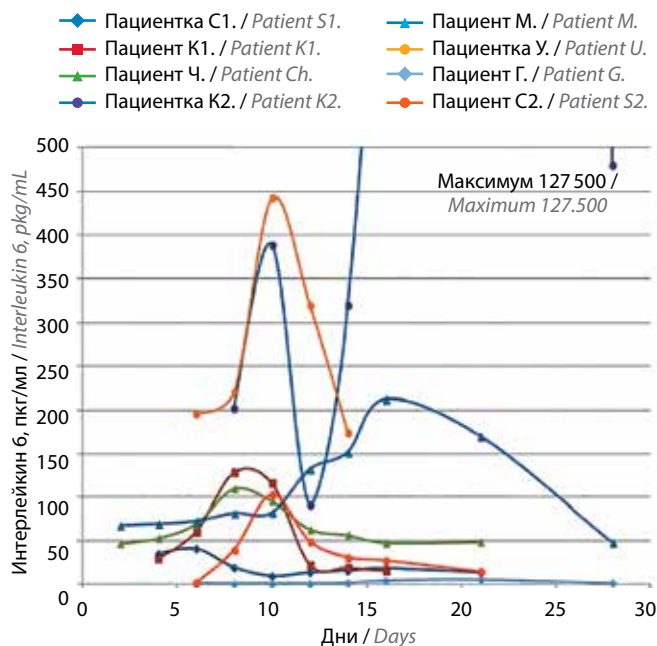


Рис. 5. Уровни интерлейкина 6 в периферической крови пациентов, получивших CAR-T-клеточную терапию
Fig. 5. Peripheral blood levels of interleukin-6 in patients who received CAR-T cell therapy

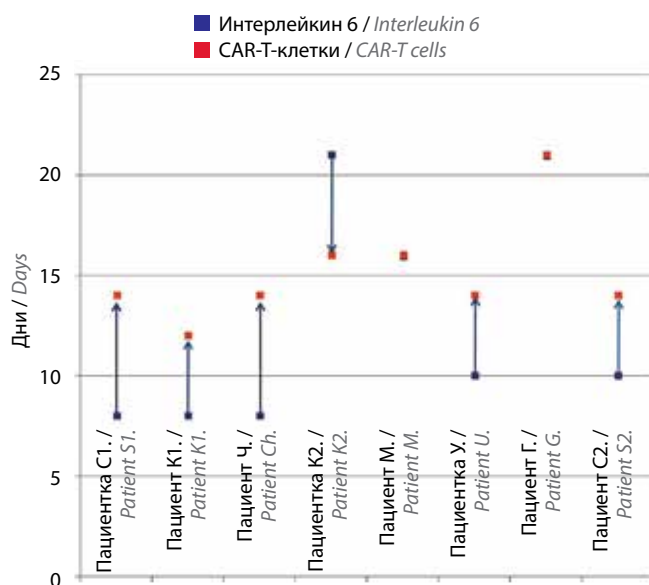


Рис. 7. Достижение пикового значения концентрации интерлейкина 6 и CAR-T-клеток в периферической крови
Fig. 7. Achievement of peak interleukin-6 concentrations and CAR-T cell in peripheral blood

Сложности использования клеточного продукта связаны со следующими моментами. Отбор пациентов для терапии CAR-T-клетками основан на информации о назначении клеточных продуктов (axi-cel и tisa-cel и др.), полученной из клинических испытаний, и содержит только общее руководство. Пациенты, рассматриваемые для терапии CAR-T-клетками, должны иметь рефрактерное заболевание, которое не прогрессирует быстро, для проведения лейкофеза, изготов-

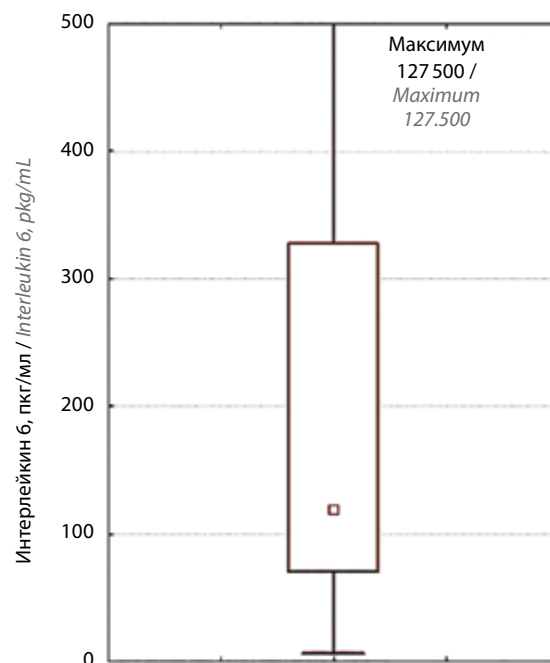


Рис. 6. Распределение пикового содержания интерлейкина 6 в периферической крови
Fig. 6. Distribution of peak interleukin-6 in peripheral blood

ления и инфузии CAR-T-клеток. У пациентов не должно быть активной неконтролируемой инфекции или диагноза первичной лимфомы центральной нервной системы. Наконец, у пациентов должна быть адекватная функция почек, печени, легких и сердца (хотя точные параметры немного различаются между продуктами). В реальных же условиях больше пациентов со статусом ECOG ≥ 2 , выраженной коморбидностью, сильной предлеченностью, быстрым прогрессированием заболевания, требующим bridging-терапии. Эти факторы могут приводить к снижению эффективности терапии. Так, реальный анализ данных 91 пациента с ДВКЛ, получавшего коммерческую терапию CAR-T в Великобритании, продемонстрировал заметно худшие ответы и частоту длительных ремиссий по сравнению с таковыми в ключевых исследованиях. При медиане наблюдения 4,8 мес медиана бессобытийной выживаемости составила всего 3,1 мес. Для пациентов, получающих аксикабтаген силолейсел, частота полного ответа составила 21 %, и примерно у 60 % наблюдалось прогрессирование. Для тисагенлеклейсела частота полного ответа составила 17 %, а прогрессирования заболевания — около 70 %. В этой популяции пациентов средний возраст был 56 лет; 88 % пациентов имели рефрактерность к самому последнему предшествующему лечению [15]. P. Sesques и соавт. сообщили о результатах лечения 61 пациента, получавшего axi-cel или tisa-cel в одном европейском центре, и показали ЧОО 45 % (в 3 мес); у 8 и 10 % пациентов были зафиксированы СВЦ III степени и ICANS (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, синдром нейротоксичности, связанный с иммунными

эффекторными клетками) соответственно. Существенных различий не обнаружено между различными клеточными продуктами по эффективности и безопасности [16].

Еще важными моментами, ограничивающими доступность CAR-T-клеточной терапии, являются высокая стоимость этого метода и сложность логистики. В среднем общая стоимость терапии тисагенлеклейслом при В-клеточной лимфоме составила 515 150 долларов США, аксикабтагеном силотейслом — 503 955 долларов США. Основными факторами, влияющими на общую стоимость лечения, были цены на препараты CAR-T-клеток, сопроводительную терапию и купирование нежелательных явлений. Один из путей, способствующих снижению цены на препараты CAR-T-клеточной терапии, — это производство клеток в лечебных учреждениях по месту оказания медицинской помощи, так называемые академические CAR. В результате остаются только производственные затраты [17, 18].

В РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова отработана технология мануального изготовления анти-CD19 CAR-T-лимфоцитов. Цель нашего исследования заключалась в оценке эффективности CAR-T-клеточной терапии, а также ее безопасности и переносимости. Характеристики пациентов, получивших CAR-T-терапию в нашем центре, были сопоставимы с таковыми в других исследованиях реальной клинической практики [7, 8, 11]. Все пациенты отличались сильной предлеченностью, количество линий терапии в среднем составляло 3,5. У 1 пациентки после ауто-ТПСК развился рецидив заболевания, рефрактерный к 2 линиям терапии. В связи с быстро прогрессирующим процессом 3 пациентам было необходимо проведение bridging-терапии.

Наши результаты свидетельствуют о высокой антилимфомной активности полученных CAR-T-клеток.

ЧОО и ОВ сопоставимы с результатами как ключевых, так и исследований реальной практики. СВЦ и нейротоксичность отсутствовали у 6 из 8 пациентов. Симптомы СВЦ могут имитировать синдром системной воспалительной реакции. Несмотря на то что большинство лихорадок, наблюдаемых у пациентов с СВЦ, связано с высвобождением провоспалительных цитокинов, а не с сепсисом, сопутствующие неконтролируемые инфекции могут усугублять СВЦ и приводить к смерти пациентов [19]. В нашем случае у пациента К1. на 19-й день развился СВЦ III степени тяжести, к которому присоединились признаки септического шока, что привело к смерти на 23-й день. Количество ИЛ-6 повышалось к моменту проявления клинических симптомов СВЦ, достигнув максимума (127 500 пг/мл) к 21-му дню.

При сопоставлении пиковых значений ИЛ-6 и экспансии CAR-T-клеток выяснилось, что пик ИЛ-6 совпадает или опережает пик экспансии CAR-T-клеток на 3–4 дня. Этот показатель может быть хорошим биомаркером начинающегося СВЦ для своевременного его купирования рекомбинантным моноклональным антителом к человеческому рецептору ИЛ-6 — толизумабом.

Заключение

Результаты нашего исследования продемонстрировали эффективность и безопасность локально изготовленных так называемых академических CAR-T-клеток для лечения пациентов с рефрактерным течением В-клеточных лимфом. Эти результаты обнадеживают, однако необходимы дополнительные исследования с включением большего числа пациентов и более длительным периодом наблюдения, чтобы лучше определять, какая группа пациентов получит наибольшую пользу от CAR-T-терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality. Int Agency Res Cancer 2020;68:1.
2. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. и др. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2012–2021 гг. Под ред. С.Л. Полякова. Минск: Профессиональные издания, 2022. 296 с.
Okeanov A.E., Moiseev P.I., Levin L.F. et al. Cancer in Belarus: facts and figures. Analysis of data from the Belarusian Cancer Registry for 2012–2021. Ed.: S.L. Polyakov. Minsk: Professional publications, 2022. 296 p. (In Russ.).
3. Coiffier B., Thieblemont C., van den Neste E. et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood 2010;116(12):2040–5. DOI: 10.1182/blood-2010-03-276246
4. Sehn L.H., Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2021;384(9):842–58. DOI: 10.1056/NEJMra2027612
5. Gisselbrecht C., Glass B., Mounier N. et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 2010;28(27):4184–90. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.1618.
6. Armand P., Welch S., Kim H.T. et al. Prognostic factors for patients with diffuse large B cell lymphoma and transformed indolent lymphoma undergoing autologous stem cell transplant in the positron emission tomography era. Br J Haematol 2013;160(5): 608–17. DOI: 10.1111/bjh.12176
7. 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
8. Miller B.C., Maus M.V. CD19-targeted CAR T cells: a new tool in the fight against B cell malignancies. Oncol Res Treat 2015;38(12):683–90. DOI: 10.1159/000442170
9. 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
10. Lee D.W., Santomaso B.D., Locke F.L. et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(4):625–38. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758
 11. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059–68. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800
 12. Locke F.L., Ghobadi A., Jacobson C.A. et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(1):31–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7
 13. Schuster S.J., Bishop M.R., Tam C.S. et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380(1):45–56. DOI: 10.1056/NEJMoa1804980
 14. Abramson J.S., Palomba M.L., Gordon L.I. et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020;396(10254):839–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31366-0
 15. Kuhn A., Roddie C., Martinez-Cibrian N. et al. Real-world data of high-grade lymphoma patients treated with CD19 CAR T in England. *Blood* 2019;134(Suppl_1):767. DOI: 10.1182/blood-2019-124177
 16. Sesques P., Ferrant E., Safar V. et al. Commercial anti-CD19 CAR T cell therapy for patients with relapsed/refractory aggressive B cell lymphoma in a European center. *Am J Hematol* 2020;95(11):1324–33. DOI: 10.1002/ajh.25951
 17. Грибкова И.В., Завьялов А.А. Фармакоэкономический анализ терапии CAR T-клетками при диффузной В-крупноклеточной лимфоме и В-линейных костных лимфобластных лейкозах. *Клиническая онкогематология* 2022;15(2):205–12. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-205-212
Gribkova I.V., Zavyalov A.A. Pharmacoeconomic analysis of CAR-T cell therapy in diffuse large B-cell lymphoma and B-lineage acute lymphoblastic leukemias. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2022;15(2):205–12. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-205-212
 18. Heine R., Thielen F.W., Koopmanschap M. et al. Health economic aspects of chimeric antigen receptor T-cell therapies for hematological cancers: present and future. *Hemasphere* 2021;5(2):e524. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000524
 19. Frey N.V., Levine B.L., Lacey S.F. et al. Refractory cytokine release syndrome in recipients of chimeric antigen receptor (CAR) T cells. *Blood* 2014;124(21):2296. DOI: 10.1182/blood.V124.21.2296.2296

Благодарность. Авторы выражают благодарность сотрудникам ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Минск) А.А. Мигасу, А.Н. Мелешко, Т.В. Шман.

Acknowledgment. The authors are grateful to the staff of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (Minsk), A.A. Migas, A.N. Meleshko, T.V. Shman.

Вклад авторов

Н.Е. Конопля, Т.М. Дорошенко, А.С. Портянко: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
О.А. Каленик, И.Н. Северин, А.А. Саврицкая, Н.М. Боброва: сбор и обработка материала, редактирование статьи.

Authors' contributions

N.E. Konoplya, T.M. Doroshenko, A.S. Portyanko: literature review on the article topic, article writing;
O.A. Kalenik, I.N. Severin, A.A. Savritskaya, N.M. Bobrova: data collection and processing, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.Е. Конопля / N.E. Konoplya: <https://orcid.org/0000-0003-0592-7182>
О.А. Каленик / O.A. Kalenik: <https://orcid.org/0000-0001-8629-2830>
И.Н. Северин / I.N. Severin: <https://orcid.org/0000-0002-7697-4798>
А.А. Саврицкая / A.A. Savritskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9374-6711>
Т.М. Дорошенко / T.M. Doroshenko: <https://orcid.org/0000-0002-1099-0912>
А.С. Портянко / A.S. Portyanko: <https://orcid.org/0000-0003-2399-117X>

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 ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Alexandrov Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology.

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

Статья поступила: 02.05.2023. **Принята к публикации:** 15.06.2023.

Article submitted: 02.05.2023. **Accepted for publication:** 15.06.2023.

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-35-43



Комплексный подход к терапии пациента с метастатическим колоректальным раком и сопутствующими поздними сердечно-сосудистыми осложнениями химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина. Клиническое наблюдение

Ю.Е. Рябухина¹, П.А. Зейналова^{1,2}, А.А. Ахобеков¹, Д.А. Чекини¹, Э.К. Ибрагимов¹, З.М. Чеишвили¹, Т.И. Копалиани¹, В.Е. Груздев¹, А.Г. Жуков¹, Т.Т. Валиев²

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

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

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

Высокая эффективность применяемой в настоящее время комбинированной химиолучевой терапии лимфомы Ходжкина не только значительно увеличила общую выживаемость, но и позволила достичь для большинства пациентов такого же качества жизни, как в здоровой популяции. Наряду с этим остается актуальной проблема выявления поздних осложнений лечения, в частности сердечно-сосудистых заболеваний, своевременная диагностика которых является важной задачей. Развитие второго злокачественного новообразования и проведение лекарственной противоопухолевой терапии агентами, обладающими кардиотоксическим действием, в этой ситуации обуславливают необходимость мультидисциплинарного подхода.

В представленном клиническом наблюдении такая тактика ведения пациента позволила не только своевременно выявить поздние сердечно-сосудистые осложнения химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина, но и проводить лекарственную терапию второго злокачественного заболевания агентами, обладающими кардиотоксическим действием, с положительным противоопухолевым эффектом.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, химиолучевая терапия, позднее сердечно-сосудистое осложнение, метастатический колоректальный рак, аортокоронарное шунтирование, оптимальная кардиопротективная терапия

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Ахобеков А.А. и др. Комплексный подход к терапии пациента с метастатическим колоректальным раком и сопутствующими поздними сердечно-сосудистыми осложнениями химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина. Клиническое наблюдение. Онкогематология 2023;18(3):35–43. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-35-43

An integrated treatment approach in patient with metastatic colorectal cancer and concomitant late cardiovascular complications of chemoradiotherapy for Hodgkin's lymphoma. Clinical case

Yu. E. Ryabukhina¹, P. A. Zeynalova^{1,2}, A. A. Akhobekov¹, D. A. Chekini¹, E. K. Ibragimov¹, Z. M. Cheishvili¹, T. I. Kopaliani¹, V. E. Gruzdev¹, A. G. Zhukov¹, T. T. Valiev²

¹Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, 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: Yuliya Evgen'evna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru

The high efficacy of the currently used combined chemoradiotherapy for Hodgkin's lymphoma not only significantly increased overall survival, but also made it possible for most patients to achieve the same quality of life as in a healthy population. At the same time, the problem of identifying late treatment complications, in particular cardiovascular

diseases, remains an urgent problem, the timely diagnosis of which is an important task. The development of a second malignant neoplasm and the appointment of drug antitumor therapy with cardiotoxic agents necessitate a multidisciplinary approach.

In the presented clinical observation, such tactics of patient management made it possible not only to timely identify late cardiovascular complications of Hodgkin's lymphoma chemoradiotherapy, but also to conduct treatment for the second malignant disease with cardiotoxic agents with a positive antitumor effect.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, chemoradiotherapy, late cardiovascular complication, metastatic colorectal cancer, aortocoronary bypass, optimal cardioprotective therapy

For citation: Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Akhobekov A.A. et al. An integrated treatment approach in patient with metastatic colorectal cancer and concomitant late cardiovascular complications of chemoradiotherapy for Hodgkin's lymphoma. Clinical case. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(3):35–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-35-43

Введение

Успехи в терапии пациентов с ранними стадиями лимфомы Ходжкина привели к значительному увеличению общей выживаемости и в большинстве случаев — к выздоровлению. Вместе с тем могут выявляться поздние неблагоприятные последствия проведенного лечения (вторые опухоли, сердечно-сосудистые и легочные осложнения), приводящие к преждевременной смерти [1].

В 70–80-х годах прошлого столетия широко применялась противоопухолевая лекарственная терапия в режиме МОРР, включающая такие препараты, как мустарген, винкристин, прокарбазин, преднизолон. Через 10 лет после окончания лечения риск развития острых миелоидных лейкозов был повышен в 50 раз, а солидных опухолей — в 2–5 раз по сравнению с общей популяцией [2].

В исследование A.J. Swerdlow и соавт. были включены 5500 пациентов с лимфомой Ходжкина, которым в период с 1963 по 1993 г. проведено противоопухолевое лечение. Одна группа больных получила лекарственную или лучевую терапию, другая — комбинированное химиолучевое лечение. В 322 случаях после окончания лечения были диагностированы вторые опухоли. Анализ показал, что относительный риск развития вторых злокачественных новообразований был выше у тех пациентов, которым на момент проведения терапии было менее 25 лет. При этом отмечено, что риск развития рака легкого был значительно повышен как после комбинированного лечения, так и после химио- или лучевой терапии. Риск развития рака молочной железы увеличивался только после проведенной лучевой терапии, а рака органов желудочно-кишечного тракта — после комбинированного химиолучевого лечения [3].

Возникновение поздних нежелательных явлений (через 10 лет и более после окончания лечения лимфомы Ходжкина) в 70–80-е годы прошлого века во многом было обусловлено проведенной лучевой терапией, так как использовались расширенные поля облучения и применялись более высокие суммарные очаговые дозы (СОД), как следствие, не только развились вторые злокачественные новообразования, но

и значительно повышался риск возникновения сердечно-сосудистых и легочных заболеваний [4, 5].

В исследовании A.K. Ng и соавт., включившем 1000 пациентов с ранними стадиями лимфомы Ходжкина в возрасте до 50 лет, было показано, что риск смертности от вторых опухолей и сердечно-сосудистых заболеваний оставался высоким на протяжении 20 лет после окончания лечения [6].

По данным разных авторов, смертность от сердечно-сосудистых осложнений может наблюдаться в 10–20 % случаев [7, 8].

Одним из поздних сердечно-сосудистых осложнений является кардиомиопатия, развивающаяся вследствие применения противоопухолевых антибиотиков антрациклинового ряда (доксорубицина, адриабластина) в более высокой дозе, чем предельно допустимая.

После проведенной лучевой терапии может возникать прогрессирующий атеросклероз коронарных артерий, приводящий к их обструкции или гемодинамически значимому сужению, в результате чего развивается ишемическая болезнь сердца (ИБС). Также можно наблюдать нарушение деятельности миокарда и клапанов сердца, возникновение перикардитов [9].

Большинство таких осложнений возникало при мантиевидном облучении. У 40 % пациентов при использовании СОД более 50 Гр развивались перикардиты. В течение 10–20 лет после применения лучевой терапии в СОД 45 Гр на область средостения был повышен риск развития острого инфаркта миокарда [10].

В последние годы стандартом лечения больных с ранними стадиями лимфомы Ходжкина является проведение от 2 до 6 циклов лекарственного лечения в режиме ABVD (1 цикл: доксорубицин 25 мг/м² внутривенно (в/в) в 1-й и 15-й дни, винбластин 6 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни, дакарбазин 375 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни, блеомицин 10 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни) с последующей консолидирующей дистанционной лучевой терапией на зоны исходного поражения в СОД 30–36 Гр в режиме стандартного фракционирования (разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр, 5 дней в неделю). При этом используется 3D-конформная лучевая терапия с задержкой дыхания на вдохе, позволяющая сократить дозовую нагрузку на окружающие здоровые

ткани и, как следствие, уменьшить риск развития легочной и кардиальной токсичности [11].

Представляем клиническое наблюдение пациента 56 лет, у которого через 10 лет после окончания химиолучевого лечения по поводу лимфомы Ходжкина был диагностирован рак нисходящего отдела ободочной кишки pT3N2aM0, G₂, IIb стадия. Через 6 мес после проведенной левосторонней гемиколэктомии с последующей адъювантной химиотерапией в режиме XELOX (оксалиплатин, капецитабин) подтверждено прогрессирование второго злокачественного новообразования. Несмотря на проводимую впоследствии химиотерапию с включением 5-фторурацила в редуцированной дозе и кардиопротективное лечение в связи с установленным диагнозом ИБС, у пациента развились ангинозные боли в покое. Это потребовало выполнения коронарографии с последующей реваскуляризацией миокарда методом аортокоронарного шунтирования (АКШ) из-за выявления многососудистого критического стенотического поражения коронарных артерий.

Мультидисциплинарный подход к тактике ведения пациента позволил своевременно выявить патологию сердечно-сосудистой системы и продолжить проводимую с положительным эффектом противоопухолевую лекарственную терапию.

Клинический случай

Пациент А., 56 лет, впервые обратился за консультацией онколога в Клинический госпиталь «Лапино» в ноябре 2021 г. Из анамнеза известно, что в 2010 г. была диагностирована лимфома Ходжкина, вариант нодулярный склероз, I тип, с вовлечением шейно-надключичных лимфатических узлов справа и внутригрудных лимфатических узлов, II стадия. Больному проведено 6 циклов лекарственной терапии в режиме ABVD с последующей дистанционной лучевой терапией на зоны исходного опухолевого поражения (РОД 2 Гр, СОД 36 Гр). Достигнута полная (негативная по данным позитронно-эмиссионной компьютерной томографии) ремиссия, подтвержденная результатами контрольных исследований в 2018 г. и впоследствии в ноябре 2021 г.

В ноябре 2020 г. пациента стали беспокоить боли в эпи- и гипогастральном областях, нижних отделах спины с иррадиацией в левую нижнюю конечность. В одном из медицинских учреждений г. Москвы было проведено обследование, по результатам которого выявлена опухоль верхней трети сигмовидной кишки с регионарной лимфаденопатией.

По данным гистологического исследования биоптата опухоли и при последующем пересмотре готовых препаратов в лаборатории патоморфологии Клинического госпиталя «Лапино» диагностирована аденокарцинома толстой кишки низкой степени злокачественности, представленная железистыми структурами (рис. 1), с инвазивным ростом через всю толщу мышечного слоя стенки кишки в жировую клетчатку с вовлечением субсерозного слоя; опухолевое почкование слабой степени

(рис. 2). В 5 из 8 фрагментов лимфатических узлов выявлены метастазы рака аналогичного строения, в жировой клетчатке определялся опухолевый депозит.

Пациенту была выполнена лапароскопическая левосторонняя гемиколэктомия, после чего проведено 6 курсов адъювантной химиотерапии в режиме XELOX. Через 6 мес после окончания лечения по данным компьютерной томографии брюшной полости и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, зафиксировано прогрессирование заболевания (метастатическое поражение печени (рис. 3) и забрюшинных лимфатических узлов (рис. 4)), в связи с чем больной обратился в Клинический госпиталь «Лапино» для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

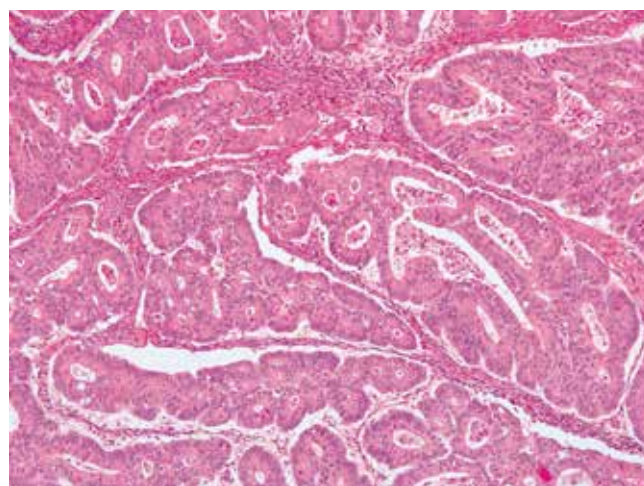


Рис. 1. Гистологическое исследование (×100; окраска гематоксилином и эозином): железистые комплексы атипичных клеток

Fig. 1. Histological examination (×100; hematoxylin and eosin staining): glandular complexes of atypical cells

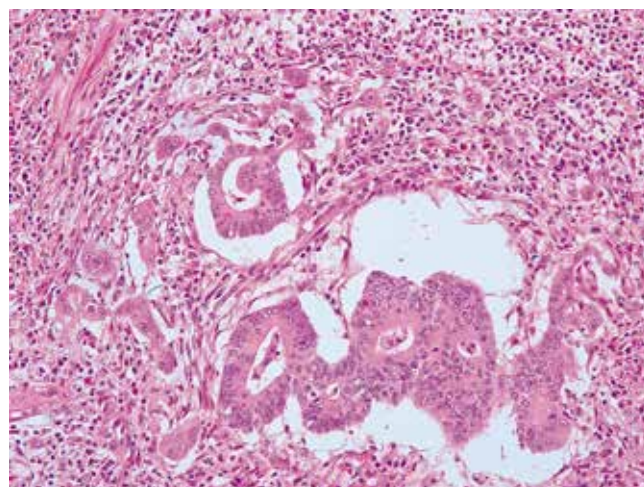


Рис. 2. Гистологическое исследование (×200; окраска гематоксилином и эозином): почкование опухоли низкой степени в фронте инвазии. В левой и верхней части препарата определяются мелкие комплексы из единичных клеток

Fig. 2. Histological examination (×200; hematoxylin and eosin staining): low-grade tumor budding at the invasion front. In the left and upper parts of the preparation, small complexes of single cells are determined



Рис. 3. Компьютерная томограмма брюшной полости: метастатическое поражение печени (отмечено овалом)
Fig. 3. Computed tomography of the abdominal cavity: liver metastasis (marked with an oval)

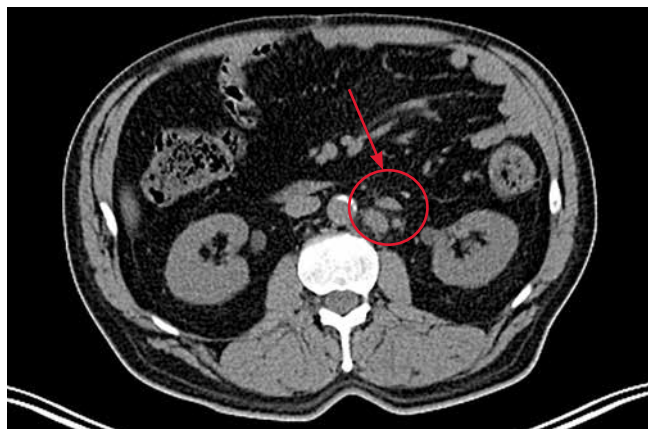


Рис. 4. Компьютерная томограмма брюшной полости: метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов (отмечено овалом)
Fig. 4. Computed tomography of the abdominal cavity: metastatic lesion of the retroperitoneal lymph nodes (marked with an oval)

В процессе выполнения комплексного обследования пациент был консультирован кардиологом. Отмечено, что в 2019 г. впервые появились ангинозные боли, в связи с чем была выполнена коронарография, выявлено многососудистое стенотическое поражение коронарных артерий. Оперативное лечение пациенту не было предложено, оптимальную медикаментозную терапию больной не получал. Рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты (тромбо АСС) 100 мг, аторвастатина 40 мг, небиволола 2,5 мг, амлодипина 5 мг, эплеренона 50 мг.

В настоящее время ангинозные боли не беспокоят, толерантность к физическим нагрузкам удовлетворительная. Данные электрокардиографии: ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 88 ударов в минуту; электрическая ось сердца резко отклонена влево; PQ 0,16 с, QRS 0,11 с, QTc 0,44 с; блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Данные эхокардиографии: фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) умеренно снижена (49 %), концентрическая гипертрофия ЛЖ, зоны гипо-акинезии

по переднеперегородочной стенке ЛЖ во всех сегментах, гипокинез заднеперегородочной стенки в базальном и среднем сегментах.

На основании результатов проведенного обследования и данных анамнеза кардиологом был установлен диагноз: ИБС; постинфарктный кардиосклероз неизвестной давности; гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия I степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4; хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, 2А, II функционального класса по NYHA.

Учитывая морфологический диагноз, распространенность опухолевого процесса, условную резектабельность очага в печени, а также наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, пациенту была начата противоопухолевая лекарственная терапия в режиме FOLFIRI (иринотекан 180 мг/м² в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в 1-й день, фторурацил 320 мг/м² в/в струйно в 1-й день + фторурацил 1800 мг/м² 46-часовая в/в инфузия с 1-го по 2-й дни; цикл 14 дней) с редукцией дозы фторурацила на 25 % из-за высокого риска развития нежелательных сердечно-сосудистых явлений (спазм коронарных артерий). Также решено было воздержаться от применения моноклональных антител. Продолжена кардиопротективная терапия в следующем составе: ацетилсалициловая кислота (тромбо АСС) 100 мг, аторвастатин 40 мг, небиволол 2,5 мг, эплеренон 50 мг. В целях профилактики развития вазоконстрикции при применении 5-фторурацила к терапии был добавлен амлодипин в дозе 5 мг.

После 6-го цикла в режиме FOLFIRI больной отметил появление ангинозных болей в состоянии покоя, купирующихся приемом нитроглицерина, в связи с чем была выполнена селективная коронарография.

Диагностировано многососудистое критическое стенотическое поражение коронарных артерий: стеноз в средней трети передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии 95 и 85 % (рис. 5, а), в дистальной трети — 80 % (см. рис. 5, а), окклюзия а. intermedia от устья (рис. 5, б) и стеноз в средней трети правой коронарной артерии 55 % (рис. 5, в).

Учитывая уменьшение забрюшинных лимфатических узлов в размерах и рентгенологические признаки распада метастатического очага в печени на фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии, а также предполагаемое оперативное вмешательство в объеме удаления очага в печени, запланировано продолжение лечения в прежнем объеме.

Проведен мультидисциплинарный консилиум с участием онкологов, кардиологов, рентгенэндоваскулярных хирургов. С учетом наличия у пациента многососудистого поражения коронарных артерий, появления клинических симптомов нестабильной стенокардии на фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии, несмотря на получаемое оптимальное кардиопротективное лечение, а также крайне высокого риска развития острого инфаркта миокарда было принято

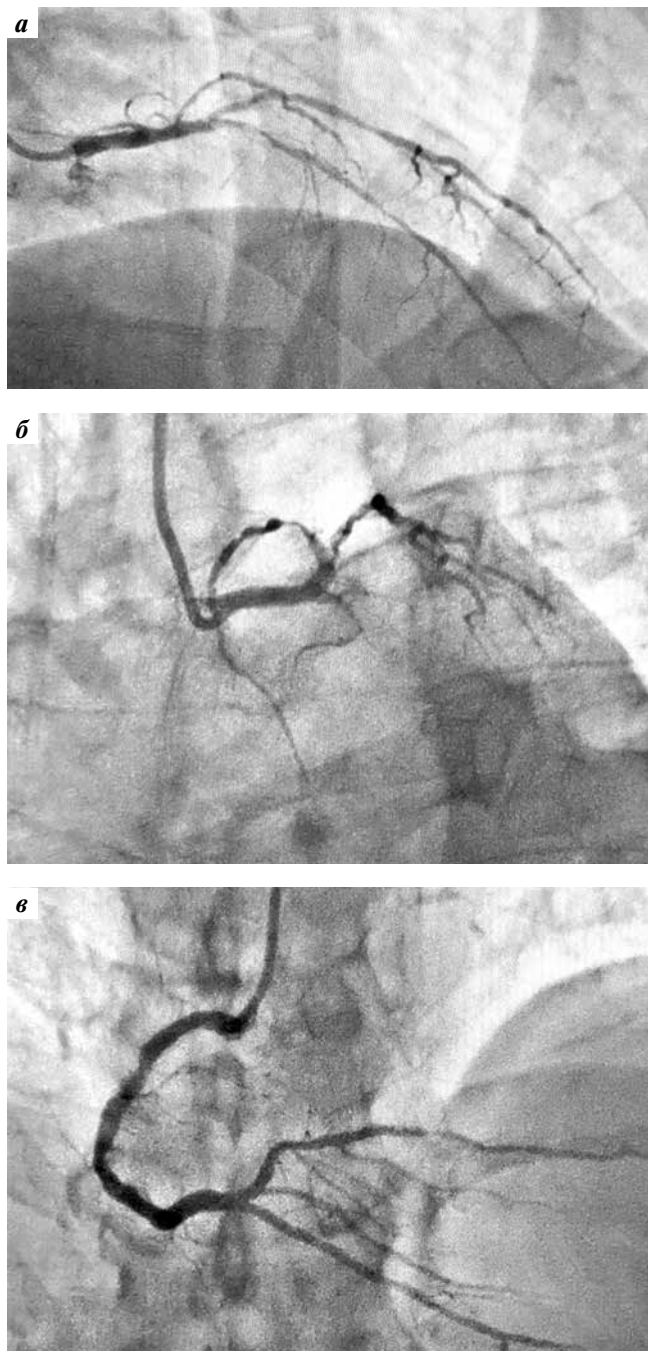


Рис. 5. Коронарография: правый тип кровоснабжения миокарда: а — передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии (стеноз в средней трети 95 %, стеноз в средней трети 85 %, в дистальной трети — 80 %); б — окклюзия а. intermedia от устья; в — поражение правой коронарной артерии (стеноз в средней трети 55 %)

Fig. 5. Coronary angiography: right dominant heart: а — anterior interventricular branch of the left coronary artery (stenosis in the middle third 95 %, stenosis in the middle third 85 %, in the distal third — 80 %); б — occlusion а. intermedia from ostium; в — lesion of the right coronary artery (stenosis in the middle third 55 %)

решение о хирургической реваскуляризации миокарда методом АКШ.

В процессе выполнения АКШ выявлены выраженный спаечный процесс, а также утолщение стенок коронарных артерий и диффузное поражение всех сосудов, что

было расценено как лучевое поражение коронарного русла. Выполнены маммарно-коронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви, АКШ а. intermedia на работающем сердце.

Послеоперационный период протекал без осложнений, и на 7-е сутки пациент был выписан в удовлетворительном состоянии без рецидива ангинозной симптоматики.

Через месяц после выполненного оперативного вмешательства возобновлена противоопухолевая лекарственная терапия в режиме FOLFIRI с редукцией дозы фторурацила на 50 %, продолжена оптимальная медикаментозная терапия ИБС в прежнем объеме.

Однако по данным контрольного обследования в августе 2022 г. (после 11-го цикла) отмечено возобновление роста забрюшинных лимфатических узлов, в связи с чем проведена смена программы терапии на FOLFOX + цетуксимаб (оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день, кальция фолиат 400 мг/м² в/в в 1-й день, фторурацил 400 мг/м² в/в в 1-й день + фторурацил 1200 мг/м² в/в 46-часовая инфузия с 1-го по 2-й дни, цетуксимаб 500 мг/м² в/в в 1-й день; цикл 14 дней). Больной с сентября 2022 г. по январь 2023 г. получил в данном режиме 8 циклов с положительным противоопухолевым эффектом уже после 4-го цикла.

По данным контрольного обследования в январе 2023 г. метастатический очаг в печени незначительно уменьшился в размере (рис. 6), а выявляемые ранее забрюшинные лимфатические узлы перестали определяться (рис. 7).

В настоящее время противоопухолевая лекарственная терапия в режиме FOLFOX + цетуксимаб продолжена, планируется очередное контрольное обследование. Пациент находится под наблюдением кардиолога, жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы не предъявляет, получает кардиопротективную терапию в следующем составе: ацетилсалициловая кислота (тромбо АСС) 100 мг, клопидогрел (плавикс) 75 мг, atorvastatin 40 мг, небиволол 2,5 мг, амлодипин 5 мг, эплеренон 50 мг.



Рис. 6. Компьютерная томограмма брюшной полости: метастатический очаг в печени (отмечен овалом)

Fig. 6. Computed tomography of the abdominal cavity: metastatic focus in the liver (marked with an oval)

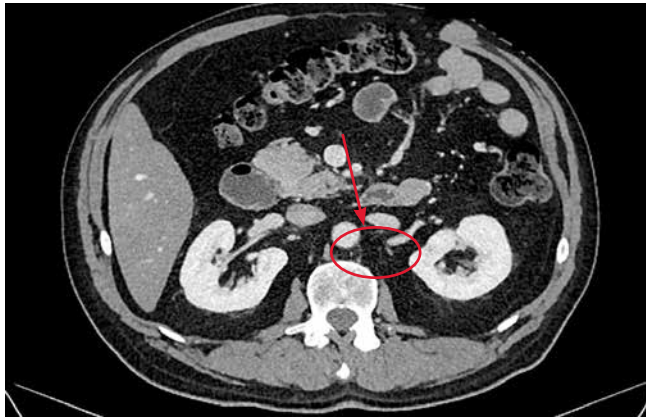


Рис. 7. Компьютерная томограмма брюшной полости: выявляемые ранее забрюшинные лимфатические узлы в настоящее время не определяются (овал)

Fig. 7. Computed tomography of the abdominal cavity: previously identified retroperitoneal lymph nodes are not currently detected (oval)

Обсуждение

Высокая эффективность применяемой в настоящее время комбинированной химиолучевой терапии лимфомы Ходжкина позволила увеличить 5-летнюю общую выживаемость больных при любых стадиях заболевания до 90 % и достичь для большинства пациентов такого же качества жизни, как в здоровой популяции. Наряду с этим остается актуальной проблема выявления поздних осложнений лечения, в частности сердечно-сосудистых заболеваний, своевременная диагностика которых является важной задачей.

Развитие второго злокачественного новообразования и проведение лекарственной противоопухолевой терапии агентами, обладающими кардиотоксическим действием, в такой ситуации обуславливают необходимость мультидисциплинарного подхода.

Колоректальный рак (КРР) занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости. Продолжительность жизни более 5 лет от момента диагностики метастатического КРР наблюдается лишь у 20 % пациентов [12].

Важной составляющей лечения КРР является химиотерапевтическое воздействие, а основными лекарственными противоопухолевыми препаратами — фторпиримидины (5-фторурацил, капецитабин), оксалиплатин, иринотекан. В настоящее время с включением этих агентов применяются такие режимы, как XELOX, FOLFOX, FOLFIRI. Благодаря более глубокому изучению молекулярной биологии в последние годы стало доступным применение таргетной терапии: моноклональных антител, блокирующих ангиогенез (бевацизумаб и др.) или рецептор эпидермального фактора роста (цетуксимаб и др.). Понимание роли мутации генов семейства RAS, гена *BRAF* в совокупности с появлением в клинической практике новых препаратов сделало возможным применение дифференцированного подхода к терапии метастатического КРР и повышение общей выживаемости [13].

Наряду с достигнутыми успехами в лекарственном лечении остается актуальной проблема нежелательных сердечно-сосудистых явлений. Так, частота выявления кардиотоксических эффектов фторпиримидинов, по данным некоторых исследователей, составляет от 1,2 до 18 % [14] и обусловлена, как правило, спазмом коронарных сосудов. Возникают стенокардия, инфаркт и аритмии. В некоторых случаях развиваются кардиомиопатия, миокардит и внезапная сердечная смерть [15, 16]. Нередко может наблюдаться ишемия миокарда без клинических симптомов, что затрудняет раннюю диагностику кардиотоксических проявлений [17].

В исследовании, проведенном M.W. Saif и соавт., пациенты получали 5-фторурацил как в монорежиме, так и в комбинации с другими цитостатическими агентами. В 69 % случаев нежелательные сердечно-сосудистые явления были зафиксированы в течение 72 ч после 1-го курса. При этом наиболее часто наблюдалась стенокардия (у 45 % пациентов), реже — инфаркт миокарда и аритмии (у 22 и 23 % больных соответственно). В 5 % наблюдений развился острый отек легких, у 2 больных — сердечная недостаточность [18].

В ретроспективном когортном исследовании, проведенном Y. Wang и соавт., из 916 пациентов с КРР 82,3 % больных получали лекарственную терапию с включением 5-фторурацила (1-я группа), а 17,7 % — капецитабина (2-я группа). При оценке факторов риска было выявлено, что в 1-й группе кардиотоксичность наиболее часто развивается на ранних сроках лечения (до 3-го курса), у больных старше 60 лет, с индексом массы тела $>22,97 \text{ кг/м}^2$, а также при совместном применении таргетных препаратов. Частота развития кардиотоксичности в 1-й группе составила 20,6 %, во 2-й — 27,1 %, при этом наиболее часто среди клинических симптомов были зафиксированы аритмии — 42 и 50 % соответственно [19].

По данным других авторов, частота развития кардиотоксических проявлений возрастает с увеличением количества проведенных курсов химиотерапии с включением фторпиримидинов [20].

Согласно результатам проведенных исследований, моноклональные антитела, в частности бевацизумаб, приводя к снижению жизнеспособности кардиомиоцитов, увеличивают риск развития кардиотоксичности при совместном применении с фторпиримидинами [21]. При использовании в терапии пациентов с КРР цетуксимаба в комбинации с фторпиримидинами отмечалось повышение частоты выявления ишемии миокарда, в том числе инфаркта миокарда и сердечной недостаточности [22, 23].

В представленном нами наблюдении клинические симптомы поздних сердечно-сосудистых осложнений (ангинозные боли) у пациента впервые появились через 9 лет после химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина. В связи с установленным диагнозом ИБС и необходимостью проведения лекарственной противоопухолевой терапии метастатического КРР фторпиримидинами,

обладающими кардиотоксическим действием, доза 5-фторурацила была редуцирована. Лечение проводилось на фоне кардиопротективной терапии. Однако возобновление ангинозных болей после 6 курсов потребовало выполнения коронарографии с последующим АКШ. Интраоперационная оценка подтвердила лучевое поражение коронарного русла. Впоследствии противоопухолевое лечение с включением 5-фторурацила в редуцированной дозе было возобновлено и проводилось с положительным эффектом на фоне кардиопротективной терапии. При дальнейшей оценке противоопухолевого эффекта и подтверждении прогрессирования КРР проведена смена режима лекарственного лечения на оксалиплатин, цетуксимаб, продолжено введение 5-фторурацила в редуцированной дозе без возобновления ангинозных болей и дальнейшего ухудшения функции сердечно-сосудистой системы.

Необходимо отметить, что на момент начала лечения лимфомы Ходжкина антибиотиками антрациклинового ряда, обладающими потенциальной кардиотоксичностью, а также в процессе лечения и после окончания лучевой терапии клинико-инструментальные признаки патологии сердечно-сосудистой системы у пациента отсутствовали. Предельная суммарная доза антрациклинов не была превышена, СОД проведенного облучения на область переднего средостения и правую шейно-надключичную зону составила 36 Гр, РОД – 2 Гр.

По данным К.Р. Letsas и соавт., поздние кардиоваскулярные осложнения комбинированного лечения лимфомы Ходжкина, в частности острый инфаркт миокарда, могут возникать и при непораженных коронарных артериях [24].

Выявленное многососудистое стенотическое поражение, выраженный спаечный процесс, а также утолщение стенок коронарных артерий у нашего пациента были расценены как поздние осложнения проведенной лучевой терапии. Известно, что некоторые цитокины и факторы роста могут стимулировать вы-

званную лучевой терапией пролиферацию эндотелия, фибробластов, а отложение коллагена и развивающийся фиброз приводят к прогрессирующему развитию атеросклероза. В такой ситуации применяют АКШ, а подходы к медикаментозной терапии радиационно-индуцированной ИБС схожи с таковыми при ИБС, развивающейся у пациентов без онкологического заболевания в анамнезе [25].

Полученные нами данные полностью согласуются с результатами других исследователей и обоснованно свидетельствуют о необходимости мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов со злокачественными новообразованиями и сопутствующей кардиальной патологией.

Возможно, что разработка определенного алгоритма обследования сердечно-сосудистой системы пациентов и выделение групп риска развития ранних и поздних кардиальных осложнений будут способствовать своевременному назначению оптимальной кардиотропной терапии и снижению частоты выявления этих побочных эффектов.

Основными целями современной лучевой терапии являются уменьшение объема и дозы лечения при сохранении общей эффективности, соблюдение режима мультифракционирования и правильного пространственного распределения дозы. В этом случае можно предполагать снижение частоты развития поздних кардиоваскулярных осложнений, что в совокупности с индивидуальной оценкой факторов риска приведет к улучшению качества жизни пациентов и прогноза в целом.

Заключение

В представленном наблюдении своевременная диагностика одного из поздних кардиотоксических осложнений химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина, а также мультидисциплинарный подход к тактике ведения пациента позволили провести лекарственную противоопухолевую терапию по поводу второго злокачественного новообразования в оптимальном режиме и повысить вероятность благоприятного исхода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Friedman D.L., Constine L.S. Late effects of treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Canc Netw* 2006;4(3):249–57. DOI: 10.6004/jncn.2006.0024
2. Van Leeuwen F.E., Klokman W.J., Veer M.B. et al. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J Clin Oncol* 2000;18(3):487–97. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.3.487
3. Swerdlow A.J., Barber J.A., Hudson G.V. et al. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J Clin Oncol* 2000;18(3):498–509. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.3.498
4. Aleman B.M.P., van den Belt-Dusebout A.W., Klokman W.J. et al. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003;21(18):3431–9. DOI: 10.1200/JCO.2003.07.131
5. Meyer R.M., Gospodarowicz M.K., Connors J.M. et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2012;366(5):399–408. DOI: 10.1056/NEJMoa1111961
6. Ng A.K., Bernardo M.P., Weller E. et al. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J Clin Oncol* 2002;20(8):2101–8. DOI: 10.1200/JCO.2002.08.021
7. Hancock S.L., Tucker M.A., Hoppe R.T. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 1993;270(16):1949–55.
8. Hoppe R.T. Hodgkin's disease: complications of therapy and excess mortality. *Ann Oncol* 1997;8(Suppl. 1):115–8.
9. Потиевская В.И., Ахобеков А.А., Хмелевский Е.В., Кононова Е.В. Радиационно-индуцированная ишемическая

- болезнь сердца. Вопросы онкологии 2022;68(2):169–77.
Potievskaya V.I., Akhobekov A.A., Khmelevsky E.V., Kononova E.V. Radiation-induced ischemic heart disease. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2022;68(2):169–77. (In Russ.).
10. Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н. Отдаленные последствия лучевой и комбинированной терапии больных лимфомой Ходжкина. Клиническая онкогематология 2008;1(2):131–5. Ilyin N.V., Vinogradova J.N. Late side effects after radio- and combined therapy in patients with Hodgkin's disease. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2008;1(2):131–5. (In Russ.).
 11. Демина Е.А. Руководство по лечению лимфомы Ходжкина. М.: ГРУППА РЕМЕДИУМ, 2018. 72 с.
Demina E.A. Guidelines for the treatment of Hodgkin's lymphoma. Moscow: REMEDIUM GROUP, 2018, 72 p. (In Russ.).
 12. Biller L.H., Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. JAMA 2021;325(7):669–85. DOI: 10.1001/jama.2021.0106
 13. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2022;12(3s2):401–54. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-22
Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S. et al. Practical guidelines for drug treatment of colon, rectosigmoid junction, and rectal cancer. Zlokachestvennyye opukholi. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines 2022;12(3s2):401–54. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-22
 14. Becker K., Erckenbrecht J.F., Häussinger D., Frieling T. Cardiotoxicity of the antiproliferative compound fluorouracil. Drugs 1999;57(4):475–84. DOI: 10.2165/00003495-199957040-00003
 15. Raber I., Warack S., Kanduri J. et al. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: a retrospective case-control study. Oncologist 2020;25(3):e606–9. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0762
 16. Polk A., Vaage-Nilsen M., Vistisen K. et al. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. Cancer Treat Rev 2013;39(8):974–84. DOI: 10.1016/j.ctrv.2013.03.005
 17. De Forni M., Malet-Martino M.C., Jaillais P. et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. J Clin Oncol 1992;10(11):1795–801. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.11.1795
 18. Saif M.W., Shah M.M., Shah A.R. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. Expert Opin Drug Saf 2009;8(2):191–202. DOI: 10.1517/14740330902733961
 19. Wang Y., Wang W., Dong H. Risk factors for fluoropyrimidine-induced cardiotoxicity in colorectal cancer: a retrospective cohort study and establishment of a prediction nomogram for 5-FU induced cardiotoxicity. Front Oncol 2023;13:1017237. DOI: 10.3389/fonc.2023.1017237
 20. Peng J., Dong C., Wang C. et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil and capecitabine in Chinese patients: a prospective study. Cancer Commun (Lond) 2018;38(1):22. DOI: 10.1186/s40880-018-0292-1
 21. Li Y., Tian W., Yue D. et al. Bevacizumab-induced mitochondrial dysfunction, endoplasmic reticulum stress, and ERK inactivation contribute to cardiotoxicity. Oxid Med Cell Longev 2021;2021:5548130. DOI: 10.1155/2021/5548130
 22. Puthenpurail A., Rath H., Nauli S.M., Ally A. A brief synopsis of monoclonal antibody for the treatment of various groups of diseases. World J Pharm Pharm Sci 2021;10(11):14–22.
 23. Fornasier G., Francescon S., Baldo P. An update of efficacy and safety of cetuximab in metastatic colorectal cancer: a narrative review. Adv Ther 2018;35(10):1497–509. DOI: 10.1007/s12325-018-0791-0
 24. Letsas K.P., Korantzopoulos P., Evangelou D. et al. Acute myocardial infarction with normal coronary arteries in a patient with Hodgkin's disease: a late complication of irradiation and chemotherapy. Tex Heart Inst J 2006;33(4):512–4.
 25. Basavaraju S.R., Easterly C.E. Pathophysiological effects of radiation on atherosclerosis development and progression, and the incidence of cardiovascular complications. Med Phys 2002;29:2391–403. DOI: 10.1118/1.1509442

Вклад авторов

Ю.Е. Рябухина: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование;

А.А. Ахобеков: диагностика, назначение лекарственной терапии, наблюдение за пациентом, написание текста статьи, научное редактирование статьи;

Д.А. Чекини, Э.К. Ибрагимов: организация лечебного процесса, проведение противоопухолевой терапии, наблюдение за пациентом, редактирование статьи;

З.М. Чеишвили, Т.И. Копалиани, В.Е. Груздев: диагностика, непосредственная работа с пациентом, сбор и анализ клинических данных, экспертная оценка;

А.Г. Жуков: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование;

Т.Т. Валиев: анализ публикаций по теме статьи, научное консультирование.

Authors' contributions

Yu.E. Ryabukhina: performing diagnostic procedures, data analysis and interpretation, reviewing of publications on the article's topic, article writing;

P.A. Zeynalova: research design development, article scientific editing, scientific consulting;

A.A. Akhobekov: diagnostics, patient management, patient monitoring, article writing, article scientific editing;

D.A. Chekini, E.K. Ibragimov: treatment process organization, antitumor therapy, patient monitoring, article editing;

Z.M. Cheishvili, T.I. Kopaliani, V.E. Gruzdev: diagnostics, patient management, data collection and analysis, expert review;

A.G. Zhukov: diagnostics, data expert review, scientific consulting;

T.T. Valiev: reviewing of publications on the article's topic, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

А.А. Ахобеков / A.A. Akhobekov: <https://orcid.org/0000-0002-6395-5790>

Э.К. Ибрагимов / E.K. Ibragimov: <https://orcid.org/0000-0002-8361-6200>

З.М. Чеишвили / Z.M. Cheishvili: <https://orcid.org/0000-0001-7791-6875>

Т.И. Копалиани / T.I. Kopaliani: <https://orcid.org/0009-0009-8543-6017>

В.Е. Груздев / V.E. Gruzdev: <https://orcid.org/0000-0002-9454-0002>

А.Г. Жуков / A.G. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0001-5353-8857>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

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: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-44-49



Иммунная тромбоцитопения в аспекте первично-множественных неоплазий

Р.В. Варданян¹, С.Г. Захаров¹, Т.А. Митина¹, П.А. Зейналова^{2,3}, Ю.Ю. Чуксина¹, А.В. Захарова⁴

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;

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

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁴ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 119285 Москва, Мичуринский пр-кт, 6, стр. 15

Контакты: Раиса Вардановна Варданян raisavardanan@gmail.com

Первично-множественные злокачественные новообразования (ПМЗН) – сложный процесс, при котором наблюдается развитие 2 и более неоплазий одновременно или через определенный промежуток. ПМЗН развиваются независимо друг от друга в пределах одного или нескольких органов. Множество этиопатогенетических факторов могут быть причиной возникновения ПМЗН. Проведены многочисленные исследования, изучающие влияние Т-клеточного иммунитета на развитие данной патологии.

На сегодняшний день мы наблюдаем стойкую тенденцию роста распространенности ПМЗН, что, с одной стороны, обусловлено более эффективными методами ранней диагностики, увеличением общей выживаемости пациентов, ранее проводимой противоопухолевой терапией (химиотерапией, лучевой терапией), с другой – данная тенденция может быть связана с развитием патологии Т-регуляторного звена клеточного иммунитета. Т-регуляторные клетки играют стратегическую роль в развитии иммунного гомеостаза, и с их функцией тесно связано возникновение широкого спектра патологий, включая аутоиммунные заболевания и злокачественные неоплазии.

В статье представлен клинический случай пациентки с подтвержденным диагнозом: ПМЗН, иммунная тромбоцитопения (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура). На фоне проводимой терапии преднизолоном достигнута ремиссия по 2 метастазным опухолям и получен полный гематологический ответ по иммунной тромбоцитопении. Не зафиксировано признаков геморрагического синдрома и осложнений на фоне терапии преднизолоном. Планируется дальнейшее наблюдение за пациенткой по поводу метастазных опухолей у врача-гематолога, онколога по месту жительства, а также в Центре орфанных заболеваний МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с контролем уровня тромбоцитов и общего состояния.

Ключевые слова: первично-множественные злокачественные новообразования, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, Т-регуляторная клетка, тромбоцитопения

Для цитирования: Варданян Р.В., Захаров С.Г., Митина Т.А. и др. Иммунная тромбоцитопения в аспекте первично-множественных неоплазий. Онкогематология 2023;18(3):44–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-44-49

Immune thrombocytopenia in the aspect of multiple primary neoplasms

R. V. Vardanyan¹, S. G. Zakharov¹, T. A. Mitina¹, P. A. Zeynalova^{2,3}, Yu. Yu. Chuksina¹, A. V. Zakharova⁴

¹M. F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

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

³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁴United Hospital with Outpatient Department, Administrative Department of the President of the Russian Federation; Build. 15, 6 Michurinskiy Prospekt, Moscow 119285, Russia

Contacts: Raisa Vardanovna Vardanyan raisavardanan@gmail.com

Multiple primary malignant neoplasms (MPMNs) is a complex process in which the development of 2 or more neoplasms simultaneously or after a certain interval is observed. MPMNs develop independently from each other within one or more organs. Many etiopathogenetic factors can cause MPMNs. Numerous studies have been conducted to study the effect of T-cell immunity on the development of this pathology.

Today, there is a steady upward trend in the prevalence of MPMNs, which, on the one hand, is due to more effective methods of early diagnosis, an increase in patient overall survival, and early antitumor therapy (chemotherapy, radiation therapy), on the other hand, this trend may be associated with pathology of T-regulatory cellular immunity. T-regulatory cells play a strategic role in the development of immune homeostasis, and their function is closely related to the occurrence of a wide range of pathologies, including autoimmune diseases and malignant neoplasms.

The article presents a clinical case of a patient with a confirmed diagnosis: MPMN, immune thrombocytopenia (idiopathic thrombocytopenic purpura). On prednisolone therapy, remission was achieved for 2 metachronous tumors and a complete hematological response for immune thrombocytopenia was obtained. There were no signs of hemorrhagic syndrome and complications during prednisone therapy. It is planned to continue monitoring the patient for metachronous tumors by a hematologist, an oncologist at the place of residence, as well as at the Center for Orphan Diseases of the Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov with control of platelets and general condition.

Keywords: multiple primary malignant neoplasms, immune thrombocytopenic purpura, T-regulatory cell, thrombocytopenia

For citation: Vardanyan R.V., Zakharov S.G., Mitina T.A. et al. Immune thrombocytopenia in the aspect of multiple primary neoplasms. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(3):44–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-44-49

Введение

Первично-множественные злокачественные новообразования (ПМЗН) — сложный процесс, при котором наблюдается развитие 2 и более неоплазий одновременно или через определенный промежуток. ПМЗН развиваются независимо друг от друга в пределах одного или нескольких органов. Данное понятие было введено в практику в 1889 г. Т. Billroth, который считается одним из основоположников изучения данной нозологии. Он наблюдал 30 случаев этого процесса. Именно он сформулировал 3 обязательных условия дифференциальной диагностики ПМЗН:

- опухоли развиваются в различных органах;
- имеют различную морфологическую структуру;
- каждая из опухолей дает собственные метастазы.

Задолго до этого многими учеными были высказаны предположения о существовании подобного вида онкологического процесса. Так, еще в X веке Абу Али ибн Сина (Авиценна) описал случай двустороннего злокачественного поражения молочной железы у женщины [1, 2].

Распространенность злокачественных заболеваний в России, в том числе ПМЗН, как и во всем мире, ежегодно растет. С одной стороны, это обусловлено более эффективными методами ранней диагностики, увеличением общей выживаемости пациентов, ранее проводимой противоопухолевой терапией (химиотерапией, лучевой терапией), с другой — данная тенденция может быть связана с патологией Т-регуляторного звена клеточного иммунитета. Частота первичных злокачественных опухолей в мире в зависимости от конкретной нозологии колеблется в пределах от 2,4 до 17 %. В России на данный момент частота ПМЗН находится в диапазоне от 7 до 9 % [3].

В зависимости от времени и последовательности обнаружения в настоящее время выделяют ПМЗН:

- метакронные (опухоли, выявляемые последовательно, с интервалом более 6 мес);
- синхронные (опухоли, выявляемые в срок до 6 мес);
- метакронно-синхронные (вначале развивается 1 опухоль, а спустя более 6 мес выявляются еще 2 или более опухоли);

- синхронно-метакронные опухоли (одновременно выявляются 2 или более опухоли, а затем диагностируется еще 1 опухоль).

Срок 6 мес является условным, не отражает реальное время развития опухоли и используется лишь в качестве клинического критерия [1].

Чаще всего выявляют 2 опухоли. Случаи тройной локализации встречаются в 5–8 % наблюдений. Наличие у 1 пациента 4 и более опухолей считают казуистикой. Максимальное число поражений описано Х. Ли и соавт., на протяжении 38 лет они выявили у 1 пациентки 9 различных опухолей, которые были как синхронными, так и метакронными [4].

В соответствии с современными взглядами этиология и патогенез ПМЗН не имеют принципиальных отличий от таковых у солитарных опухолей. Выделяют следующие причины опухолевой трансформации клеток:

- генетическая предрасположенность: синдромы Линча, семейного аденоматозного полипоза, Пейтца–Егерса, Гиппеля–Линдау и др.;
- иммунодефицитные состояния;
- предшествующая противоопухолевая химио- и лучевая терапия;
- механические факторы: частая, повторная травматизация тканей с последующей регенерацией;
- физические канцерогены: ультрафиолетовое излучение, ионизирующее облучение;
- химические канцерогены: местное и общее воздействие химических веществ;
- онкогенные вирусы: вирус Эпштейна–Барр, вирус Т-клеточного лейкоза и др. [5, 6].

Таким образом, множество этиопатогенетических факторов могут быть причиной возникновения ПМЗН. Несмотря на активное исследование в этой области, остаются нерешенными вопросы, касающиеся происхождения ПМЗН (независимое возникновение множественных неоплазий или следствие метастазирования первичной опухоли в разные органы и ткани с развитием патологического процесса в них). Полученные результаты молекулярно-генетических исследований подтверждают теорию независимого происхождения

новообразований и позволяют рассматривать ПМЗН как отдельную нозологическую форму. Несмотря на то что ведущими механизмами патогенетического развития ПМЗН считают генетические аспекты, существуют многочисленные научные труды, изучающие влияние Т-клеточного иммунитета на развитие данной патологии [3, 7].

Т-регуляторные клетки (на их поверхности присутствуют молекулы $CD4^+$ - $CD25^+$, а внутри содержится большое количество ведущего транскрипционного регуляторного белка FOXP3) играют стратегическую роль в поддержании иммунного гомеостаза. Их функции тесно связаны с развитием широкого спектра патологий, включая аутоиммунные заболевания и злокачественные новообразования. Результаты всесторонних исследований в рамках различных заболеваний показали, что Т-регуляторные клетки содержат в необычайно большом количестве специфические молекулы FOXP3, которые служат одним из факторов транскрипции, регулирующих работу определенных генов и тем самым — синтез кодируемых ими белков. Изменение экспрессии любого клеточного гена может повлиять на функционирование всей клетки, тем самым мы можем наблюдать повышение активности Т-регуляторных клеток, направленных на подавление развития аутоиммунных заболеваний, но, с другой стороны, это будет способствовать возникновению широкого спектра злокачественных новообразований [8, 9].

Влияние Т-клеточного иммунитета на развитие злокачественных новообразований до конца не изучено и требует от нас дальнейших исследований для более глубокого понимания биологии развития ПМЗН. Т-регуляторные клетки, как уже было сказано, являются мощным природным регулятором иммунной системы и обладают широким терапевтическим потенциалом. Научившись влиять на их активность, мы сможем лечить различные заболевания. Речь идет прежде всего, о злокачественных неоплазиях, а также предполагается, что они могут стать незаменимыми при трансплантациях различных органов. Альтернативный метод мог бы состоять в избирательном устранении определенных компонентов из популяции Т-регуляторных клеток для подавления нежелательной иммуносупрессии и, следовательно, для усиления реакции, направленной на нужную мишень, тем самым мы сможем использовать их для лечения многих смертельно опасных заболеваний [10].

Клинический случай

Пациентка, 39 лет, обратилась к врачу-гематологу МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в марте 2022 г. с жалобами на наличие петехиальной сыпи на всей поверхности кожи, обильные и длительные менструации, снижение уровня тромбоцитов до единичных значений по данным контрольной гемограммы (количество тромбоцитов $8 \times 10^9/\text{л}$), болезненность в коленных, лучезапястных, голеностопных суставах.

Из медицинской документации известно, что в феврале 1997 г. у пациентки был верифицирован диагноз: лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант, стадия IIIA (с поражением шейных, надключичных лимфатических узлов (ЛУ) билатерально, средостения, ЛУ брюшной полости, селезенки), международный прогностический индекс 3.

Данный диагноз установлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина на основании результатов:

- гистологического исследования (от 14.02.1997): лимфогранулематоз смешанно-клеточного варианта;
- цитологического исследования: лимфогранулематоз;
- ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства, периферических ЛУ (от 02.02.1997): слева и справа в надключичной области ЛУ до 2–3 см, в области шеи билатерально определяются ЛУ до 3 см.

В период с 05.02.1997 по 13.11.1997 пациентке были проведены 6 курсов противоопухолевой терапии по протоколу АСОРР (доксорубин, циклофосфамид, прокарбазин, преднизолон), 2 этапа лучевой терапии на область надключичных ЛУ, средостения, парааортальных ЛУ, селезенки. В ноябре 1997 г. достигнута ремиссия основного заболевания по данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). В дальнейшем пациентка находилась под наблюдением участкового педиатра, онколога по месту жительства.

В апреле 2016 г. пациентке был установлен диагноз: рак молочной железы слева, T2N1M0, стадия IIB.

Данный диагноз верифицирован в Высоковской городской больнице — филиале Клинской городской больницы на основании результатов:

- маммографии (от 23.04.2016): образование в левой молочной железе размером $18,8 \times 11,6$ мм с четким контуром;
- УЗИ молочных желез (от 12.04.2016): в нижневнутреннем квадранте слева образование размером $18,3 \times 11,1$ мм;
- трепанобиопсии (МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского): низкодифференцированная карцинома;
- иммуногистохимического исследования: экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону не обнаружено, экспрессия Her2/неи слабая (1+), Ki-67 — 51 %;
- рентгенографии органов грудной клетки (от 24.05.2016): участки пневмосклероза в верхних долях обеих легких и участки уплотнения в паравертебральных отделах (вероятнее всего, постлучевые изменения), аксиллярные ЛУ до 3–7 мм в поперечнике;
- УЗИ органов брюшной полости (от 14.06.2016): незначительные диффузные изменения поджелудочной железы.

В онкологическом отделении Высоковской городской больницы 04.07.2016 пациентке была выполнена радикальная мастэктомия слева по Мадену с одномоментной установкой экспандера. Второй этап терапии (январь 2017 г.) включал 4 курса противоопухолевой терапии по протоколу FAC (5-фторурацил, доксорубин,

циклофосфамид) и 4 курса химиотерапии таксанами (доцетаксел 120 мг). Пациентке 12.04.2017 были выполнены эндопротезирование левой молочной железы и аугментация правой молочной железы. Больная выписана под наблюдение онколога по месту жительства.

В марте 2022 г. она отметила появление геморрагической сыпи на всей поверхности кожи, обильные и длительные менструации, обратилась к врачу-терапевту. На гемограмме обнаружена глубокая тромбоцитопения (уровень тромбоцитов $8 \times 10^9/\text{л}$), в связи с чем пациентка была госпитализирована в отделение клинической гематологии и иммунотерапии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Из анамнеза известно, что в октябре 2020 г. пациентка переболела новой коронавирусной инфекцией, получала специфическую терапию амбулаторно под контролем врача-терапевта по месту жительства. Вредные привычки, предшествующую вакцинацию и применение лекарственных препаратов отрицает.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований:

- общий анализ крови (от 01.03.2022): гемоглобин 135 г/л, эритроциты 4,19 млн, гематокрит 36 %, тромбоциты по Фонио $12 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $10 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы 1 %, сегментоядерные нейтрофилы 90 %, лимфоциты 7 %, моноциты 1 %;
- биохимический анализ крови (от 01.03.2022): глюкоза 6,7 ммоль/л, общий белок 75 г/л, билирубин общий 7 мкмоль/л, креатинин 67 мкмоль/л, мочевиная кислота 302,4 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза 30 Ед/л, аспартатаминотрансфераза 25 Ед/л, лактатдегидрогеназа 236 Ед/л, железо 14,7 мкмоль/л, кальций общий 2,49 ммоль/л, калий 4,7 ммоль/л, натрий 136 ммоль/л, хлор 102,2 ммоль/л;
- коагулограмма крови (от 01.03.2022): активированное частичное тромбопластиновое время 27,5 с, протромбиновое время 10,9 с, протромбиновая активность по Квику 109 %, международное нормализованное отношение 1, уровень фибриногена по Клаусу 5,36 г/л;
- проба Кумбса (от 01.03.2022): результат прямой и непрямой пробы Кумбса отрицательный;
- миелограмма (от 01.03.2022): костный мозг из аспирата грудины для исследования клеточный, по составу полиморфный с расширением гранулоцитарного ряда (73,6 %), главным образом за счет сегментоядерных нейтрофилов (36 %). Эритропоэз нормобластический. Мегакариоциты в основном больших и огромных размеров, морфологически полиморфные, полуразрушенные, разнообразных причудливых форм без отшнуровки тромбоцитов;
- антинуклеарный фактор (от 01.03.2022) 1:320 (норма менее 1:160);
- антитела к двуспиральной ДНК (от 03.03.2022) 10,2 МЕ/мл (норма 0–20 МЕ/мл);
- антитела к кардиолипинам (от 03.03.2022): иммуноглобулин (Ig) класса М 3,7 (норма 0–26), IgG 2,9 (норма 0–23);

- антитела к бета-2-гликопротеину 1 (от 09.03.2022): IgM 1,6 (норма 0–9), IgG 0,1 (норма 0–9);
- волчаночный антикоагулянт (от 02.03.2022) не обнаружен;
- тромбоцит-ассоциированные антитела (от 02.03.2022) не обнаружены;
- полимеразная цепная реакция на выявление SARS-CoV2 (от 01.03.2022): не обнаружено;
- вирус иммунодефицита человека, сифилис, гепатиты В и С (от 02.03.2022) не обнаружены;
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства (от 02.03.2022): печень не увеличена в размере (толщина правой доли 109 мм, левой доли 51 мм), контур ровный, четкий, очаговые образования не определяются. Селезенка не увеличена (92×39 мм, площадь максимального сечения 26 см²), паренхима средней эхогенности, однородной структуры. Почки расположены типично (правая почка 102×53 мм, левая почка 107×43 мм). В проекции надпочечников достоверно дополнительных образований не выявлено. Свободной жидкости в брюшной полости нет. Увеличенных ЛУ в брюшной полости и забрюшинном пространстве на доступном для исследования протяжении не обнаружено;
- УЗИ периферических ЛУ (от 02.03.2022): на шее (в верхней трети) с обеих сторон определяются единичные неизменные ЛУ с сохраненной дифференцировкой, с толщиной справа до 6 мм, слева до 5 мм. В над- и подключичных, аксиллярных, паховых областях ЛУ не определяются;
- ПЭТ/КТ (от 21.02.2022): данных о патологическом опухолевом процессе не получено;
- рентгенография органов грудной клетки (от 03.03.2022): в прямой и в боковой проекциях легочные поля без очагово-инфильтративных теней. Легочный рисунок не изменен. Корни легких структурны, не расширены. Сердце в поперечнике не увеличено. Диафрагма обычно расположена, частичная релаксация ее куполов. Синусы свободны;
- маммография (от 07.03.2022): без патологий;
- электрокардиография (от 01.03.2022): синусовая аритмия. Частота сердечных сокращений 70–85 в минуту. Нормальное направление электрической оси сердца. Метаболические изменения миокарда левого желудочка. Признаки синдрома ранней реполяризации желудочков;
- УЗИ щитовидной железы (от 02.03.2022): узловое образование в правой и левой долях щитовидной железы;
- цитологическое исследование щитовидной железы (от 07.03.2022): в пунктатах правой и левой долей щитовидной железы картина коллоидного зоба (доброкачественный процесс).

В связи с появлением болезненности в коленных, лучезапястных, голеностопных суставах пациентка была проконсультирована врачом-ревматологом Консультативно-диагностического центра МОНИКИ

им. М.Ф. Владимирского. На основании лабораторных данных (от марта 2022 г.) системные аутоиммунные заболевания соединительной ткани не выявлены.

Пациентка была проконсультирована хирургом-эндокринологом по поводу узлового образования правой и левой долей щитовидной железы. Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия, по результатам гистологического исследования данных о наличии злокачественного процесса не выявлено.

В связи с отсутствием других системных заболеваний крови, соединительной ткани был подтвержден диагноз иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) (впервые выявлена). По результатам клинических и лабораторных данных сохранялись глубокая тромбоцитопения, выраженный геморрагический синдром.

В качестве 1-й линии пациентке была назначена терапия глюкокортикостероидами: преднизолон 60 мг (1 мг/кг, 60 кг) перорально с 03.03.2022 по 16.03.2022 на фоне сопутствующей гастропротекторной терапии (омепразол (капсулы) 20 мг 1 раз в день перорально). Получен ответ на терапию 1-й линии. Данные контрольного общего анализа крови (от 16.03.2022): гемоглобин 130 г/л, эритроциты 4×10^{12} /л, тромбоциты по Фонио 30×10^9 /л, лейкоциты 9×10^9 /л, палочкоядерные нейтрофилы 1 %, сегментоядерные нейтрофилы 80 %, лимфоциты 15 %, моноциты 4 %.

В период с 16.03.2022 по 23.03.2022 продолжена терапия 1-й линии преднизолоном в дозе 60 мг 1 раз в день перорально на фоне сопутствующей гастропротекторной терапии (омепразолом). Результат общего анализа крови (от 23.03.2022): гемоглобин 132 г/л, эритроциты $4,1 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 105×10^9 /л, лейкоциты 10×10^9 /л, палочкоядерные нейтрофилы 2 %, сегментоядерные нейтрофилы 84 %, лимфоциты 17 %. Таким образом, на фоне терапии 1-й линии получен полный ответ, купирован геморрагический синдром. С 24.03.2022 постепенно снижали дозу препарата: 1/2 таблетки каждые 3 дня (5 мг/нед).

С июня 2022 г. пациентка находится под динамическим наблюдением (без терапии). Результат общего анализа крови (от 06.12.2022): гемоглобин 125 г/л, эритроциты $3,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты 6×10^9 /л, палочкоядерные

нейтрофилы 1 %, сегментоядерные нейтрофилы 60 %, лимфоциты 30 %, тромбоциты 165×10^9 /л; сохраняется полный ответ.

Обсуждение

У пациентки достигнута ремиссия по 2 метакронным опухолям, получен полный гематологический ответ по иммунной тромбоцитопении, и как следствие, улучшилось качество жизни. Для контроля состояния общий анализ крови выполняется 1 раз в 2 нед, ПЭТ/КТ — 1 раз в год. У пациентки нет признаков геморрагического синдрома, осложнений на фоне терапии преднизолоном. Планируется дальнейшее наблюдение за пациенткой по поводу метакронных опухолей у врача-гематолога, врача-онколога по месту жительства, а также в Центре орфанных заболеваний МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с контролем уровня тромбоцитов и общего состояния.

Данный казуистический случай метакронных опухолей с развитием иммунной тромбоцитопении продемонстрировал, что проблема ПМЗН с каждым годом становится все более актуальной и требует персонализированного подхода, широкого спектра обследований, включающего оценку Т-регуляторного звена клеточного иммунитета.

Заключение

На сегодняшний день мы наблюдаем стойкую тенденцию роста распространенности ПМЗН, что, с одной стороны, может быть обусловлено более эффективными методами ранней диагностики, увеличением общей выживаемости пациентов, ранее проводимой противоопухолевой терапией, с другой — данная тенденция может быть связана с развитием патологии Т-регуляторного звена клеточного иммунитета. Т-регуляторные клетки играют стратегическую роль в развитии иммунного гомеостаза, и с их функцией тесно связано возникновение широкого спектра патологий, включая аутоиммунные заболевания и злокачественные неоплазии. Влияние Т-регуляторного звена в патогенетическом механизме развития ПМЗН до конца не изучено и требует дальнейших исследований для более полного понимания биологии канцерогенеза ПМЗН.

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

1. Ганцев Ш.Х. Руководство по практическим занятиям по онкологии. М.: МИА, 2007. 416 с.
Gantsev Sh.Kh. Oncology Practical Training Guide. Moscow: MIA, 2007. 406 p. (In Russ.).
2. Lv M., Zhang X., Shen Y. et al. Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(17):e6799. DOI: 10.1097/MD.0000000000006799
3. Wang Y., Jiao F., Yao J. et al. Clinical features of multiple primary malignant tumors: a retrospective clinical analysis of 213 chinese patients at two centers. *Discov Med* 2021;32(166):65–78.
4. Li X., Kang J., Pan Q. et al. Genetic analysis in a patient with nine primary malignant neoplasms: a rare case of Li-Fraumeni syndrome. *Oncol Rep* 2016;35(3):1519–28. DOI: 10.3892/or.2015.4501
5. Cancer. Principles & Practice of Oncology. 7th edn. Lippincott Williams & Wilkins, 2004. 3120 p.
6. Казубская Т.П., Беляев Н.Ф., Нефедов М.Д. и др. Клинико-генетический анализ первично-множественных злокачественных новообразований. *Российский онкологический журнал* 2007;(2):4–9.
Kazubskaya T.P., Belyaev N.F., Nefedov M.D. et al. Clinical and genetic analysis of primary polyneoplasia. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology* 2007;(2):4–9.
7. Testori A., Cioffi U., De Simone M. et al. Multiple primary synchronous malignant tumors. *BMC Res Notes* 2015;8:730. DOI: 10.1186/s13104-015-1724-5
8. Tanaka A., Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Cell Res* 2017;27(1):109–18. DOI: 10.1038/cr.2016.151
9. Takeuchi Y., Nishikawa H. Roles of regulatory T cells in cancer immunity. *Int Immunol* 2016;28(8):401–9. DOI: 10.1093/intimm/dxw025
10. Vogt A., Schmid S., Heinemann K. et al. Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review. *ESMO Open* 2017;2(2):e000172. DOI: 10.1136/esmoopen-2017-000172

Вклад авторов

Р.В. Варданян, С.Г. Захаров: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;

Т.А. Митина, П.А. Зейналова: разработка концепции и дизайна статьи, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания;

Ю.Ю. Чуксина: обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания;

А.В. Захарова: подготовка статьи.

Authors' contributions

R.V. Vardanyan, S.G. Zakharov: concept and design development, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing;

T.A. Mitina, P.A. Zeynalova: concept and design development, article substantiation or verification of critical intellectual content;

Yu.Yu. Chuksina: article substantiation or verification of critical intellectual content;

A.V. Zakharova: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.В. Варданян / R.V. Vardanyan: <https://orcid.org/0000-0003-3842-4709>

С.Г. Захаров / S.G. Zakharov: <https://orcid.org/0000-0003-2847-4374>

Т.А. Митина / T.A. Mitina: <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

Ю.Ю. Чуксина / Yu.Yu. Chuksina: <https://orcid.org/0000-0002-4744-347X>

А.В. Захарова / A.V. Zakharova: <https://orcid.org/0009-0008-0134-1049>

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: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-50-56



Факторы риска развития дифференцировочного синдрома у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом

А.А. Семенова, В.В. Троицкая, И.В. Гальцева, Е.Н. Паровичникова

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

Контакты: Арина Аркадьевна Семенова arinasemenovaa69@gmail.com

Дифференцировочный синдром (ДС) – тяжелое осложнение острого промиелоцитарного лейкоза и его лечения, являющееся одной из причин высокой ранней летальности. Схожесть клинических проявлений ДС и других осложнений, которые могут развиваться на фоне терапии острого промиелоцитарного лейкоза, затрудняет диагностику ДС. При этом несвоевременное начало терапии ДС глюкокортикостероидными гормонами может привести к гибели пациента. Единственный принятый фактор риска развития ДС – инициальный лейкоцитоз. Специфические маркеры, подтверждающие ДС, на сегодняшний день пока не обнаружены. В ряде исследований показано, что у пациентов с диагностированным ДС чаще обнаруживали экспрессию на опухолевых клетках CD56, CD54, CD2, CD15, CD13, маркеров незрелых гранулоцитов, β 2-интегринов. Воздействие третиноина повышало экспрессию хемокиновых рецепторов, хемокинов и цитокинов опухолевыми клетками и эндотелием сосудов. Влияние, оказываемое биологическими особенностями атипичных промиелоцитов на систему свертывания, позволяет предположить наличие ассоциации состояния гемостаза с развитием ДС. Однако ценность перечисленных маркеров в качестве предикторов или признаков ДС еще нуждается в проверке, особенно когда речь идет о нехимиотерапевтическом лечении острого промиелоцитарного лейкоза триоксидом мышьяка.

Ключевые слова: острый промиелоцитарный лейкоз, триоксид мышьяка, дифференцировочный синдром

Для цитирования: Семенова А.А., Троицкая В.В., Гальцева И.В., Паровичникова Е.Н. Факторы риска развития дифференцировочного синдрома у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом. Онкогематология 2023;18(3):50–6. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-50-56

Risk factors for a differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia

A.A. Semenova, V.V. Troitskaya, I.V. Galtseva, E.N. Parovichnikova

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

Contacts: Arina Arkadevna Semenova arinasemenovaa69@gmail.com

Differentiation syndrome (DS) is a severe complication of acute promyelocytic leukemia and its treatment, which is one of the causes of high early mortality. The similarity of clinical manifestations of DS and other complications that may develop during acute promyelocytic leukemia therapy makes it difficult to diagnose DS. At the same time, untimely initiation of DS therapy with glucocorticosteroids can lead to the patient's death. The only generally accepted risk factor for DS is initial leukocytosis. Specific markers confirming DS have not yet been found. A number of studies show that in patients with diagnosed DS, the expression of CD56, CD54, CD2, CD15, CD13, markers of immature granulocytes, β 2-integrins was more often found on blast cells. Exposure to tretinoin increased the expression of chemokine receptors, chemokines, and cytokines by blast cells and vascular endothelium. The influence exerted by atypical promyelocytes, due to their biological characteristics, on the coagulation system suggests an association between hemostasis state and DS development. However, the value of the above markers as predictors or signs of DS still needs to be tested, especially when it comes to non-chemotherapeutic treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide.

Keywords: acute promyelocytic leukemia, arsenic trioxide, differentiation syndrome

For citation: Semenova A.A., Troitskaya V.V., Galtseva I.V., Parovichnikova E.N. Risk factors for a differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(3):50–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-50-56

Введение

Использование триоксида мышьяка (АТО) и третиноина (АТРА) для нехимиотерапевтического лечения пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ) позволяет достичь высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости. В зависимости от количества лейкоцитов в дебюте выделяют 2 группы пациентов с ОПЛ: низкого риска, когда количество лейкоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$, и высокого риска — с лейкоцитозом более $10 \times 10^9/\text{л}$. Как правило, у пациентов с лейкоцитозом показатели общей выживаемости ниже, чем у пациентов группы низкого риска — 73 и 100 % соответственно, по данным НМИЦ гематологии [1, 2]. Это является следствием высокой ранней летальности пациентов группы высокого риска — 34,3 %, по данным Н. Zhao и соавт. [3], 24 %, по данным N. Davey и соавт. [4].

Одна из причин ранней летальности — дифференцировочный синдром (ДС) — специфическое осложнение дифференцирующей терапии АТО и/или АТРА, в основе которого лежит чрезмерно быстрое созревание опухолевых клеток, приводящее к системному воспалительному ответу и полиорганной недостаточности [5, 6]. Частота развития ДС, по данным разных исследовательских групп, колеблется от 2 до 48 %.

Столь значимый разброс частоты ДС может объясняться 3 причинами [7–11]. Во-первых, АТО и АТРА вызывают дифференцировку и апоптоз опухолевых промиелоцитов, а также распад белка PML-RARA без прямого цитостатического воздействия [12, 13]. Поэтому отсутствие или минимальное использование цитостатических препаратов в начале лечения в протоколах, содержащих АТО, объясняет большую частоту развития ДС [14].

Во-вторых, существуют различные подходы к назначению глюкокортикостероидных гормонов (ГКС) для профилактики ДС: от ежедневного введения всем пациентам вне зависимости от инициального лейкоцитоза до назначения только при развитии ДС. Также в этих исследованиях отличаются дозы АТРА (25 и 45 мг/м²), дозы и препараты ГКС, в связи с чем сопоставить эффективность того или иного подхода к профилактике трудно [14–16]. Единственная попытка сравнения эффективности различных схем профилактики ДС была предпринята в исследовании, включившем 2 сопоставимые группы пациентов, которым проводили терапию по программе AIDA. Было показано, что в группе, в которой всем пациентам вне зависимости от лейкоцитоза в дебюте выполняли профилактику преднизолоном (0,5 мг/кг/сут перорально в течение 15 дней), отмечалась более низкая частота развития тяжелого ДС, чем в группе, в которой профилактику дексаметазоном (2,5 мг/м²/12 ч внутривенно в течение 15 дней) проводили только пациентам с лейкоцитозом более $5 \times 10^9/\text{л}$ (11,3 и 16,6 % соответственно; $p = 0,07$) [11]. Однако летальность, связанная с ДС, в этих группах была одинаковой (1,4 и 1,2 % соответственно; $p = 1$) [5].

В-третьих, трудность диагностики ДС заключается в отсутствии специфичных клинических и лабораторных признаков, позволяющих отличить ДС от других осложнений ОПЛ и его лечения. Несвоевременное начало терапии ДС приводит к развитию несовместимых с жизнью состояний, поэтому назначение ГКС при малейшем подозрении на ДС является обоснованным [6]. Единственным общепринятым фактором риска развития ДС является инициальный лейкоцитоз $>10 \times 10^9/\text{л}$ [2, 11]. В ряде исследований указано на наличие ассоциации микрогранулярного варианта морфологии опухолевых клеток *bcr3* изоформы *PML-RAR α* , мутации *FLT3-ITD* с инициальным лейкоцитозом, и следовательно, с высокой частотой развития ДС [11, 17–20]. Такие факторы риска, как повышение уровня креатинина, лактатдегидрогеназы, низкий уровень антитромбина III, экспрессия молекул адгезии, немиелоидных маркеров на опухолевых клетках и др., либо не подтверждаются в повторных исследованиях, включающих большее число пациентов, либо их роль как факторов риска не оценивалась среди пациентов, получавших нехимиотерапевтическое лечение.

Патогенез, диагностика и лечение дифференцировочного синдрома

Основой развития ДС являются созревающие атипичные промиелоциты, так как при их отсутствии, например после достижения ремиссии ОПЛ или во время использования АТРА для лечения отличных от ОПЛ онкологических заболеваний, не было зафиксировано случаев этого осложнения [9, 10, 21]. Клиническая картина ДС в общей сложности обусловлена 2 процессами: увеличением проницаемости эндотелия и высвобождением провоспалительных цитокинов. Первое вызвано увеличением адгезии опухолевых клеток друг к другу и эндотелию на фоне повышения экспрессии LFA-1, ICAM-1, ICAM-2 и VLA-4. Кроме этого, на дифференцирующихся клетках в активной форме экспрессируются $\beta 2$ -интегрины, позволяющие в том числе без воздействия цитокинов и хемокинов усиливать адгезию промиелоцитов к эндотелию [22, 23]. Также повреждению эндотелия и повышению проницаемости сосудов способствует высвобождение катепсина G, матриксных металлопротеиназ и нейтрофильной эластазы [24, 25]. Покинув сосудистое русло, дифференцирующиеся клетки инфильтрируют легкие, печень, селезенку, лимфатические узлы, почки, кожу, серозные оболочки, вызывая нарушение функции органов [10]. С другой стороны, происходит высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 1 β , -6, -8, фактор некроза опухоли- α с последующим развитием синдрома системной воспалительной реакции [26]. Сочетание этих 2 процессов определяет развитие у пациентов артериальной гипотензии, снижения перфузии органов и, как следствие, полиорганной недостаточности [22–24, 26].

Близость патогенеза ДС и других осложнений как самого ОПЛ, так и его терапии, таких как септический

шок, острое повреждение легких, связанное с трансфузией (TRALI-синдром), пневмония, отек легких, приводит к схожести клинических проявлений этих состояний. Клиническая картина ДС обычно включает одышку, лихорадку, увеличение массы тела более чем на 5 кг, гипотензию, острое почечное повреждение, отеки, плевральный или перикардиальный выпот, легочные инфильтраты по данным рентгенологического исследования [11]. Кроме того, описаны единичные случаи ДС с диффузным альвеолярным кровотечением, синдромом Свита, миоперикардитом. Авторы объясняют атипичность проявлений ДС профилактикой ГКС [27–29]. Наличие 3 и более признаков и отсутствие других причин, объясняющих описанные клинические проявления, позволяют верифицировать ДС [11]. При наличии 3 клинических признаков устанавливают ДС средней степени тяжести, при 4 и более — тяжелой степени [11, 21, 30].

При этом при появлении хотя бы одного признака ДС начало терапии ГКС обосновано из-за возможности развития осложнений, приводящих к смерти. Одновременно проводят мероприятия, направленные на диагностику и лечение других синдромов, возможно, вызвавших данную симптоматику [6]. В случае развития ДС тяжелой степени, значительной выраженности одного из симптомов или отсутствия эффекта от проводимой терапии ГКС возможна временная отмена ATRA и АТО до купирования проявлений ДС [30]. Если же ДС сопровождается нарастанием количества лейкоцитов и отсутствует ответ на терапию ГКС, целесообразно проведение циторедукции с помощью химиопрепаратов — гемтузумаба озогамидина или гидроксикарбамида [1, 14].

Факторы риска развития дифференцировочного синдрома

Отмечено, что у пациентов группы высокого риска выше вероятность развития ДС, в связи с чем этим пациентам показана профилактическая терапия ГКС и циторедуктивная терапия [1]. Не совсем однозначна ситуация с лейкоцитозом, развившимся в течение индукционной терапии, так как не каждое увеличение количества лейкоцитов сопровождается возникновением ДС. Назначение ГКС в таком случае остается дискуссионным, так как использование этих препаратов сопряжено с развитием порой тяжело купируемых осложнений, таких как инфекции, в том числе грибковые, гипергликемия, артериальная гипертензия, вторичная надпочечниковая недостаточность, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки [13]. Кроме этого, одним из побочных эффектов использования ГКС является усугубление лейкоцитоза. С другой стороны, стремительное развитие ДС на фоне лейкоцитоза может привести к летальному исходу. Таким образом, обнаружение отличных от лейкоцитоза факторов, в той или иной степени способных предсказать или подтвердить развитие ДС, позволило бы получить дополни-

тельное обоснование для профилактического назначения ГКС.

Лейкоз-ассоциированный иммунофенотип бластных клеток

Острый промиелоцитарный лейкоз является относительно зрелым вариантом острого миелоидного лейкоза, что подтверждается иммунофенотипом опухолевых клеток. Как правило, определяются выраженная экспрессия CD33, экспрессия CD117, CD13, миелопероксидазы. При этом CD34 и HLA-DR — маркеры ранних стадий дифференцировки гранулоцитов — присутствуют лишь в 25 % случаев, чаще при микрогранулярном варианте ОПЛ. В то же время, несмотря на дифференцированность атипичных промиелоцитов, эти клетки могут также экспрессировать Т-, В-, NK-клеточные маркеры. Как правило, их экспрессия также ассоциирована с микрогранулярным вариантом ОПЛ [31, 32].

Отмечена ассоциация высокой частоты ДС с экспрессией маркеров, являющихся молекулами адгезии. Экспрессия CD56 (NCAM-1) на атипичных промиелоцитах чаще обнаруживается у пациентов, у которых отмечалось развитие ДС и рецидивов как в случае лечения по программе AIDA, так и при нецитостатическом воздействии, однако не получено данных о влиянии экспрессии этого маркера на общую выживаемость. Кроме того, экспрессия CD56 часто ассоциируется с наличием других факторов риска ДС: *bcr3*-варианта *PML-RARα*, экспрессии CD34, CD2, CD7, CD15 и CD117 [15, 33, 34]. Также была отмечена связь высокой частоты ДС с экспрессией молекул адгезии CD2 (LFA-2), CD15 (Lewis X). CD2, взаимодействуя с LFA-3 или MAC-IP на других клетках крови, приводит к агглютинации, а CD15 опосредует адгезию к эндотелию с помощью лиганда селектина [17, 35, 36]. При этом было определено, что терапия ATRA увеличивает экспрессию CD2 и CD15 [34, 37]. *In vivo* было продемонстрировано, что экспрессия CD54 (ICAM-1) повышается при воздействии ATRA и уменьшается при обработке дексаметазоном [38, 39].

Показано, что CD34 часто экспрессируется совместно с CD2 и у пациентов с CD34⁺/CD2⁺-вариантом ОПЛ по сравнению с пациентами с CD34⁺ чаще встречались микрогранулярный морфологический вариант бластных клеток, *bcr3*-вариант *PML-RARα*, а также чаще развиваются ДС в ходе индукционной терапии и рецидивы [40–42]. В многофакторном анализе экспрессии CD2, CD34 и CD56 на опухолевых клетках было показано, что CD2 является независимым фактором риска ранней летальности [43].

Было обнаружено, что экспрессия CD13, которая ассоциируется с увеличением инвазивной способности опухолевых клеток и худшей выживаемостью при остром миелоидном лейкозе, встречалась чаще в группе пациентов с ОПЛ, у которых было отмечено развитие ДС [7, 44].

Интегрины

В лабораторной модели на опухолевых промиелоцитах было показано, что при воздействии ATRA последовательно появляется и усиливается экспрессия интегринов: CD11a (ITGAL), CD11b (ITGAM), CD11c (ITGAX) [45]. Кроме того, в исследованиях *in vivo* уровни экспрессии CD11b и CD11c коррелировали с увеличением количества лейкоцитов [46]. Обработка атипичных промиелоцитов ATRA и АТО также приводила к активации CD18 (ITGB2). Совместная активация CD18, других интегринов и ICAM1 способствовала высокой адгезии промиелоцитов к эндотелию и блокировалась предварительной инкубацией с дексаметазоном [47].

Хемокины и хемокиновые рецепторы

Было показано, что *in vitro* опухолевые клетки ОПЛ при обработке ATRA начинали экспрессировать гены хемокинов IL-8 (CXCL8), MCP-1 (CCL2), MIP-1 α (CCL3) и MIP-1 β (CCL4). В случае развития ДС было отмечено повышение сывороточной концентрации IL-8, MIP-1 β , RANTES (CCL5) [48]. Было продемонстрировано усиление экспрессии IL-8, MCP-1 альвеолоцитами *in vivo* при воздействии ATRA, приводящее к миграции дифференцирующихся гранулоцитов [49, 50]. Кроме этого, воздействие ATRA вызывает активацию хемокиновых рецепторов CCR1, CCR2 и CCR3, CXCR1, CXCR2 и др., которые связываясь с хемокинами, вырабатываемыми в тканях, могут запускать миграцию дифференцирующихся клеток в легкие [51, 52]. Созревающие гранулоциты, инфильтрирующие ткани, спонтанно или под влиянием ATRA или АТО тоже продуцируют хемокины, что дополнительно усиливает миграцию опухолевых клеток в ткани и усугубляет воспалительные изменения в органах. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что экспрессия и продукция CCL1 (I-309), CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL7 (MCP-3), CCL20 (MIP-3 α), CCL22 (MDC), CCL24 (эотаксин 2) и CXCL8 (IL-8) усиливались после воздействия ATRA и/или АТО [48, 50–53]. Кроме этого, у пациентов с ДС наблюдалось повышенное содержание хемокинов в плазме, включая CCL2 [48, 51]. При этом было показано, что дексаметазон, угнетая выработку хемокинов альвеолоцитами, не угнетает их выработку промиелоцитами. Из этого следует, что наиболее эффективно назначение ГКС в самом начале ДС, когда уменьшение выработки хемокинов альвеолоцитами не приведет к миграции промиелоцитов в легкие, а легочная ткань не инфильтрирована большим количеством бластных клеток, нечувствительных к дексаметазону. По этой же причине при развернутой клинической картине поражения легких при ДС терапия ГКС может быть менее эффективна [49–51].

Коагуляционные нарушения

Нарушения свертываемости при ОПЛ могут приводить как к кровотечениям, так и к тромботическим

осложнениям. Как правило, на первый план выходит тяжелый геморрагический синдром, развивающийся на фоне тромбоцитопении и гипофибриногенемии. Опухолевые промиелоциты экспрессируют на своей поверхности тканевый фактор, который запускает каскад свертывания крови и в итоге приводит к коагулопатии потребления. Параллельно ряд активаторов фибринолиза (тканевый активатор плазминогена, активатор плазминогена урокиназного типа, аннексин A2), экспрессирующихся на опухолевых промиелоцитах, приводит к деградации фибриногена [54, 55]. Кроме того, высвобождающиеся из клеток ОПЛ нейтрофильные лизосомальные сериновые протеазы, миелобластин/протеиназа 3 также способствуют разрушению фибриногена, фактора Виллебранда и ингибитора активатора плазминогена 1 [56]. С другой стороны, тканевый фактор, провоспалительные цитокины, вырабатываемые при инфекциях и ДС, а также ATRA через усиление выработки ингибитора активатора плазминогена 1, наоборот, подавляют фибринолиз и способствуют тромбозам. Кроме того, усиление адгезии опухолевых промиелоцитов между собой и к эндотелию, возникающее на фоне ДС, также приводит к развитию тромбозов [22, 57, 58]. Таким образом, изменения, происходящие при ДС, могут способствовать повышению прокоагулянтной активности крови.

Так, было выявлено, что во время лечения АТО отмечалось постепенное повышение активности активатора плазминогена и экспрессии рецептора активатора плазминогена урокиназного типа на лейкоцитах, в то время как экспрессия аннексина 2 на гранулоцитах сначала увеличивалась, а потом уменьшалась [59]. В ряде исследований было выявлено, что в группе пациентов с тромбозами более часто обнаруживались те же факторы риска, что и в группе пациентов, у которых терапия осложнилась ДС: *bcr3*-вариант *PML-RAR α* , мутация *FLT3*-ITD, экспрессии на опухолевых клетках CD2 и CD15 [60]. В то же время в ряде исследований показано, что развитие ДС может быть ассоциировано с выраженным геморрагическим синдромом, а также вероятность развития ДС увеличивалась в сочетании с инфекционными осложнениями [2, 61, 62]. Таким образом, тромбогеморрагические осложнения у пациентов с ОПЛ, изменения, выявляемые при исследовании гемостаза, особенно определяемые с помощью интегральных методов, могут быть использованы как факторы риска ДС, однако эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Заключение

Несмотря на более чем 30-летнее использование дифференцирующей терапии ОПЛ, до настоящего времени не найдены предикторы, которые могли бы предсказать развитие ДС, за исключением инициального лейкоцитоза. На основании патогенеза ДС можно предположить, что появление или усиление экспрессии на поверхности опухолевых клеток молекул

адгезии, интегринов, хемокиновых рецепторов может помочь в ранней диагностике ДС и прогнозировании его развития. У пациентов, у которых был диагностирован ДС, чаще обнаруживали экспрессию на опухолевых клетках CD56, CD54, CD2, CD15, CD13, маркеров незрелых гранулоцитов, β 2-интегринов. Воздействие АТРА повышало экспрессию хемокиновых рецепторов, хемокинов и цитокинов как на опухолевых клетках, так и на эндотелии. С учетом того что указанные молекулы частично участвуют в гемостазе, можно предположить, что развитие ДС может сопровождаться изменениями в системе свертывания. Однако в связи с малочисленностью групп пациентов с ОПЛ, среди которых проводили описанные исследования, результаты не всегда удавалось воспроизвести при повторных

опытах. Кроме того, часть данных была описана у пациентов, получавших химиотерапевтическое лечение, и говорить об ассоциации проанализированных факторов риска с развитием ДС в случае нецитостатического воздействия необоснованно. Следовательно, существует необходимость проведения аналогичных исследований у пациентов с ОПЛ, получающих лечение АТО. Благодаря выявлению факторов, прогнозирующих развитие ДС, появляется возможность модификации или более раннего начала профилактики этого осложнения. Кроме этого, обнаружение специфических маркеров развития ДС приведет к своевременной терапии, снижению необоснованных назначений ГКС и, как следствие, к снижению ранней летальности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sanz M.A., Fenaux P., Tallman M.S. et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 2019;133(15):1630–43. DOI: 10.1182/BLOOD-2019-01-894980
2. Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Семенова А.А. и др. Риск-адаптированная терапия триоксидом мышьяка в сочетании с полностью транс-ретиноевой кислотой больных впервые выявленным острым промиелоцитарным лейкозом. *Гематология и трансфузиология* 2021;66(2):168–91. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-168-191
3. Troitskaya V.V., Parovichnikova E.N., Semenova A.A. et al. Risk-adapted combined therapy with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid for de novo acute promyelocytic leukaemia. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2021;66(2):168–91. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-168-191
4. Zhao H., Zhao Y., Zhang Y. et al. Difference in causes and prognostic factors of early death between cohorts with *de novo* and relapsed acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol* 2018;97(3):409–16. DOI: 10.1007/s00277-017-3216-2
5. Daver N., Kantarjian H., Marcucci G. et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with acute promyelocytic leukaemia and hyperleucocytosis. *Br J Haematol* 2015;168(5):646–53. DOI: 10.1111/bjh.13189
6. De La Serna J., Montesinos P., Vellenga E. et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood* 2008;111(7):3395–402. DOI: 10.1182/BLOOD-2007-07-100669
7. Sanz M.A., Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2014;123(18):2777–82. DOI: 10.1182/blood-2013-10-512640
8. Vahdat L., Maslak P., Miller W.H. et al. Early mortality and the retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia: impact of leukocytosis, low-dose chemotherapy, PMN/RAR- α isoform, and CD13 expression in patients treated with all-trans retinoic acid. *Blood* 1994;84(11):3843–9. DOI: 10.1182/BLOOD.V84.11.3843. BLOODJOURNAL84113843
9. Wiley J.S., Firkin F.C. Reduction of pulmonary toxicity by prednisolone prophylaxis during all-trans retinoic acid treatment of acute promyelocytic leukemia. *Australian Leukaemia Study Group. Leukemia* 1995;9(5):774–8.
10. De Botton S., Dombret H., Sanz M. et al. Incidence, clinical features, and outcome of all trans-retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood* 1998;92(8):2712–8.
11. Tallman M.S., Andersen J.W., Schiffer C.A. et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. *Blood* 2000;95(1):90–5.
12. Montesinos P., Bergua J.M., Vellenga E. et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood* 2009;113(4):775–83. DOI: 10.1182/BLOOD-2008-07-168617
13. Huang M.E., Ye Y.C., Chen S.R. et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988;72(2):567–72.
14. Norsworthy K.J., Altman J.K. Optimal treatment strategies for high-risk acute promyelocytic leukemia. *Curr Opin Hematol* 2016;23(2):127–36. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000215
15. Lo-Coco F., Avvisati G., Vignetti M. et al., Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto, German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group, & Study Alliance Leukemia. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Eng J Med* 2013;369:111–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1300874
16. Lou Y., Ma Y., Suo S. et al. Prognostic factors of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide-based frontline therapy. *Leuk Res* 2015;39(9):938–44. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.05.016
17. Sanz M.A., Montesinos P., Rayon C. et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood* 2010;115(25):5137–46. DOI: 10.1182/blood-2010-01-266007
18. Breccia M., Latagliata R., Carmosino I. et al. Clinical and biological features of acute promyelocytic leukemia patients developing retinoic acid syndrome during induction treatment with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Haematologica* 2008;93(12):1918–20. DOI: 10.3324/haematol.13510
19. Kiyoi H., Naoe T., Yokota S. et al. Internal tandem duplication of FLT3 associated with leukocytosis in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia Study Group of the Ministry of Health and Welfare (Kohseisho). Leukemia* 1997;11(9):1447–52. DOI: 10.1038/sj.leu.2400756
20. Gale R.E., Hills R., Pizzey A.R. et al. NCRI Adult Leukaemia Working Party. Relationship between FLT3 mutation status, biologic characteristics, and response to targeted therapy in acute

- promyelocytic leukemia. Blood 2005;106(12):3768–76. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1746
20. Souza Melo C.P., Campos C.B., Dutra Á.P. et al. Correlation between *FLT3*-ITD status and clinical, cellular and molecular profiles in promyelocytic acute leukemias. Leuk Res 2015;39(2):131–7. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.11.010
 21. Frankel S.R., Eardley A., Lauwers G. et al. The “retinoic acid syndrome” in acute promyelocytic leukemia. Ann Intern Med 1992;117(4):292–6. DOI: 10.7326/0003-4819-117-4-292
 22. Marchetti M., Falanga A., Giovanelli S. et al. All-trans-retinoic acid increases adhesion to endothelium of the human promyelocytic leukaemia cell line NB4. Br J Haematol 1996;93(2):360–6. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.4911029.x
 23. Larson R.S., Brown D.C., Sklar L.A. Retinoic acid induces aggregation of the acute promyelocytic leukemia cell line NB-4 by utilization of LFA-1 and ICAM-2. Blood 1997;90(7):2747–56.
 24. Seale J., Delva L., Renesto P. et al. All-trans retinoic acid rapidly decreases cathepsin G synthesis and mRNA expression in acute promyelocytic leukemia. Leukemia 1996;10(1):95–101.
 25. Moraes T.J., Chow C.W., Downey G.P. Proteases and lung injury. Crit Care Med 2003;31(4 Suppl):S189–94. DOI: 10.1097/01.CCM.0000057842.90746.1E
 26. Dubois C., Schlageter M.H., de Gentile A. et al. Hematopoietic growth factor expression and ATRA sensitivity in acute promyelocytic blast cells. Blood 1994;83(11):3264–70.
 27. Nicolls M.R., Terada L.S., Tudor R.M. et al. Diffuse alveolar hemorrhage with underlying pulmonary capillaritis in the retinoic acid syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1998;158(4):1302–5. DOI: 10.1164/ajrccm.158.4.9709085
 28. Park C.J., Bae Y.D., Choi J.Y. et al. Sweet’s syndrome during the treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid. Korean J Intern Med 2001;16(3):218–21. DOI: 10.3904/kjim.2001.16.3.218
 29. Shenoy S.M., Di Vitantonio T., Plitt A. et al. Differentiation syndrome-induced Myopericarditis in the induction therapy of acute Promyelocytic leukemia: a case report. Cardiooncology 2021;7(1):39. DOI: 10.1186/s40959-021-00124-9
 30. Stahl M., Tallman M.S. Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukaemia. Br J Haematol 2019;187(2):157–62. DOI: 10.1111/bjh.16151
 31. Brain B. Acute promyelocytic leukemia. Leukemia Diagnosis. Blackwell-Malden, MA, 1999. Pp. 14–19.
 32. Golomb H.M., Rowley J.D., Vardiman J.W. et al. “Microgranular” acute promyelocytic leukemia: a distinct clinical, ultrastructural, and cytogenetic entity. Blood 1980;55(2):253–9.
 33. Montesinos P., Rayón C., Vellenga E. et al. PETHEMA; HOVON Groups. Clinical significance of CD56 expression in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline-based regimens. Blood 2011;117(6):1799–805. DOI: 10.1182/blood-2010-04-277434
 34. Breccia M., De Propriis M.S., Minotti C. et al. Aberrant phenotypic expression of CD15 and CD56 identifies poor prognostic acute promyelocytic leukemia patients. Leuk Res 2014;38(2):194–7. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.11.008
 35. Claxton D.F., Reading C.L., Nagarajan L. et al. Correlation of CD2 expression with *PML* gene breakpoints in patients with acute promyelocytic leukaemia. Blood 1992;80(3):582–6.
 36. Larson R.S., Tallman M.S. Retinoic acid syndrome: manifestations, pathogenesis and treatment. Best Pract Clin Hematol 2003;16:453–61. DOI: 10.1016/s1521-6926(03)00043-4
 37. Di Noto R., Lo Pardo C., Schiavone E.M. et al. All-trans retinoic acid and the regulation of adhesion molecules in acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma 1996;21(3–4):201–9. DOI: 10.3109/10428199209067601
 38. Dedhar S., Robertson K., Gray V. Induction of expression of the $\alpha(v)\beta 1$ and $\alpha(v)\beta 3$ integrin heterodimers during retinoic acid-induced neuronal differentiation of murine embryonal carcinoma cells. J Biol Chem 1991;266(32):21846–52. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)54715-3
 39. Zhang Z., Tarone G., Turner D.C. Expression of integrin alpha 1 beta 1 is regulated by nerve growth factor and dexamethasone in PC12 cells. Functional consequences for adhesion and neurite outgrowth. J Biol Chem 1993;268(8):5557–65. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)53357-3
 40. Biondi A., Luciano A., Bassan R. et al. CD2 expression in acute promyelocytic leukemia is associated with microgranular morphology (FAB M3v) but not with any *PML* gene breakpoint. Leukemia 1995;9(9):1461–6.
 41. Albano F., Mestice A., Pannunzio A. et al. The biological characteristics of CD34+ CD2+ adult acute promyelocytic leukemia and the CD34 CD2 hypergranular (M3) and microgranular (M3v) phenotypes. Haematologica 2006;91(3):311–6.
 42. Breccia M., De Propriis M.S., Stefanizzi C. et al. Negative prognostic value of CD34 antigen also if expressed on a small population of acute promyelocytic leukemia cells. Ann Hematol 2014;93(11):1819–23. DOI: 10.1007/s00277-014-2130-0
 43. Xu F., Yin C.X., Wang C.L. et al. Immunophenotypes and immune markers associated with acute promyelocytic leukemia prognosis. Dis Markers 2014;2014:421906. DOI: 10.1155/2014/421906
 44. Saiki I., Yoneda J., Azuma I. et al. Role of aminopeptidase N (CD13) in tumor-cell invasion and extracellular matrix degradation. Int J Cancer 1993;54(1):137–43. DOI: 10.1002/IJC.2910540122
 45. Zang C., Liu H., Ries C. et al. Enhanced migration of the acute promyelocytic leukemia cell line NB4 under *in vitro* conditions during short-term all-transretinoic acid treatment. J Cancer Res Clin Oncol 2000;126(1):33–40. DOI: 10.1007/pl00008462
 46. Wu J.J., Cantor A., Moscinski L.C. Beta2 integrins are characteristically absent in acute promyelocytic leukemia and rapidly upregulated *in vivo* upon differentiation with all-trans retinoic acid. Leuk Res 2007;31(1):49–57. DOI: 10.1016/j.leukres.2006.04.012
 47. Cunha De Santis G., Tamarozzi M.B., Sousa R.B. et al. Adhesion molecules and Differentiation Syndrome: phenotypic and functional analysis of the effect of ATRA, As2O3, phenylbutyrate, and G-CSF in acute promyelocytic leukemia. Haematologica 2007;92(12):1615–22. DOI: 10.3324/haematol.10607
 48. Shibakura M., Niiya K., Niiya M. et al. Induction of CXC and CC chemokines by all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia cells. Leuk Res 2005;29(7):755–9. DOI: 10.1016/j.leukres.2005.01.005
 49. Ninomiya M., Kiyoi H., Ito M. et al. Retinoic acid syndrome in NOD/scid mice induced by injecting an acute promyelocytic leukemia cell line. Leukemia 2004;18(3):442–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2403284
 50. Tsai W.H., Shih C.H., Lin C.C. et al. Monocyte chemotactic protein-1 in the migration of differentiated leukaemic cells toward alveolar epithelial cells. Eur Respir J 2008;31(5):957–62. DOI: 10.1183/09031936.00135707
 51. Luesink M., Pennings J.L., Wissink W.M. et al. Chemokine induction by all-trans retinoic acid and arsenic trioxide in acute promyelocytic leukemia: triggering the differentiation syndrome. Blood 2009;114(27):5512–21. DOI: 10.1182/blood-2009-02-204834
 52. Zhou J., Hu L., Cui Z. et al. Interaction of SDF-1 α and CXCR4 plays an important role in pulmonary cellular infiltration in differentiation syndrome. Int J Hematol 2010;91(2):293–302. DOI: 10.1007/s12185-009-0488-x
 53. Behringer D., Schaufler J., Kresin V. et al. Differentiation associated modulation of the cytokine and chemokine expression pattern in human myeloid cell lines. Leuk Res 2001;25(2):141–9. DOI: 10.1016/s0145-2126(00)00091-6
 54. Dombret H., Scrobohaci M.L., Daniel M.T. et al. *In vivo* thrombin and plasmin activities in patients with acute promyelocytic leukemia (APL): effect of all-trans retinoic acid (ATRA) therapy. Leukemia 1995;9(1):19–24.
 55. Arbuthnot C., Wilde J.T. Haemostatic problems in acute promyelocytic leukaemia. Blood Rev 2006;20(6):289–97. DOI: 10.1016/j.blre.2006.04.001
 56. Sakata Y., Murakami T., Noro A. et al. The specific activity of plasminogen activator inhibitor-1 in disseminated intravascular coagulation with acute promyelocytic leukemia. Blood 1991;77(9):1949–57.

57. Falanga A., Marchetti M., Giovanelli S., Barbui T. All-trans-retinoic acid counteracts endothelial cell procoagulant activity induced by a human promyelocytic leukemia-derived cell line (NB4). *Blood* 1996;87(2):613–7.
58. Sanz M.A., Montesinos P. Open issues on bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res* 2010;125(Suppl 2):S51–4.
59. Wang P., Zhang Y., Yang H. et al. Characteristics of fibrinolytic disorders in acute promyelocytic leukemia. *Hematology* 2018;23(10):756–64. DOI: 10.1080/10245332.2018.1470069
60. Breccia M., Avisati G., Latagliata R. et al. Occurrence of thrombotic events in acute promyelocytic leukemia correlates with consistent immunophenotypic and molecular features. *Leukemia* 2007;21(1):79–83. DOI: 10.1038/sj.leu.2404377
61. Naymagon L., Moshier E., Tremblay D., Mascarenhas J. Predictors of early hemorrhage in acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2019;60(10):2394–403. DOI: 10.1080/10428194.2019.1581187
62. Yanada M., Matsushita T., Asou N. et al. Severe hemorrhagic complications during remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia: incidence, risk factors, and influence on outcome. *Eur J Haematol* 2007;78(3):213–9. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2006.00803.x

Вклад авторов

А.А. Семенова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
В.В. Троицкая, И.В. Гальцева, Е.Н. Паровичникова: научное редактирование статьи.

Authors' contributions

A.A. Semenova: reviewing of publications on the article's topic, article writing;
V.V. Troitskaya, I.V. Galtseva, E.N. Parovichnikova: article scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Семенова / A.A. Semenova: <https://orcid.org/0000-0002-0201-8680>
В.В. Троицкая / V.V. Troitskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>
И.В. Гальцева / I.V. Galtseva: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>
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. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-57-64



Длина теломер различных клеток крови и костного мозга больных апластической анемией

А.В. Лучкин, Е.А. Михайлова, И.В. Гальцева, З.Т. Фидарова, А.В. Абрамова, Ю.О. Давыдова, Н.М. Капранов, К.А. Никифорова, С.М. Куликов, Е.Н. Паровичникова

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

Контакты: Антон Владимирович Лучкин a_luchkin@rambler.ru

Введение. Апластическая анемия – заболевание, протекающее с костномозговой недостаточностью, связанное с иммунными механизмами подавления нормальной пролиферации стволовых кроветворных клеток и развитием аплазии костного мозга. Помимо аутоиммунной агрессии, играющей ведущую роль в развитии заболевания, активно изучаются внутренние дефекты стволовых клеток, приводящие к аномальному кроветворению. Важную роль в патогенезе апластической анемии играет нестабильность длины теломер (ДТ). Определение исходной ДТ позволяет проводить четкую дифференциальную диагностику между приобретенной апластической анемией и врожденным дискератозом, а также выделить группу больных с более короткими теломерами в целях прогнозирования ответа на лечение.

Цель исследования – изучение длины теломерных районов ДНК различных клеток крови и костного мозга больных апластической анемией до начала лечения.

Материалы и методы. Исследована группа больных приобретенной апластической анемией до проведения иммуносупрессивной терапии ($n = 45$). Контрольную группу составили доноры крови ($n = 32$) и костного мозга ($n = 10$) разных возрастов. В группу сравнения вошли взрослые больные врожденным дискератозом ($n = 5$). Относительную и абсолютную ДТ определяли в мононуклеарах, моноцитах, лимфоцитах крови и костного мозга методом flow-FISH (сочетание проточной цитометрии и флуоресцентной гибридизации *in situ*).

Результаты. Относительная и абсолютная ДТ была сопоставима в различных клетках крови и костного мозга у больных апластической анемией до начала лечения. ДТ как в мононуклеарах крови, так и в клетках костного мозга достоверно не различалась между группами больных апластической анемией и доноров. Теломеры у больных врожденным дискератозом определялись как «ультракороткие» и были значимо короче по сравнению с таковыми у больных апластической анемией.

Заключение. Определение ДТ у больных приобретенной апластической анемией является современным методом исследования, необходимым для проведения дифференциальной диагностики с врожденным дискератозом – заболеванием из группы конституциональных аплазий костного мозга. У взрослых больных апластической анемией предпочтение отдается определению ДТ в мононуклеарах крови с помощью метода flow-FISH. Исследование ДТ необходимо для дальнейшего изучения факторов прогноза ответа на лечение и определения вероятности развития неблагоприятных событий, включающих рецидив и клональную эволюцию.

Ключевые слова: апластическая анемия, врожденный дискератоз, длина теломер, костномозговая недостаточность, иммуносупрессивная терапия

Для цитирования: Лучкин А.В., Михайлова Е.А., Гальцева И.В. и др. Длина теломер различных клеток крови и костного мозга больных апластической анемией. Онкогематология 2023;18(3):57–64. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-57-64

Telomere length of various blood and bone marrow cells in patients with aplastic anemia

A. V. Luchkin, E. A. Mikhailova, I. V. Galtseva, Z. T. Fidarova, A. V. Abramova, Yu. O. Davydova, N. M. Kapranov, K. A. Nikiforova, S. M. Kulikov, E. N. Parovichnikova

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

Contacts: Anton Vladimirovich Luchkin a_luchkin@rambler.ru

Background. Aplastic anemia proceeds with bone marrow failure and is associated with immunological suppression of normal blood stem cells' proliferation, which lead to bone marrow aplasia. Autoimmune aggression and internal defects of blood stem cell that cause abnormal hematopoiesis are being actively studied. An important role in the pathogenesis

of the aplastic anemia is played by instability of telomere length (TL). Determination of the initial TL makes it possible to clearly differentiate between the aplastic anemia and dyskeratosis congenita. Also, it helps to identify the group of patients with short telomeres for prediction of therapy response.

Aim. To investigation the TL of various blood and bone marrow cells in patients with aplastic anemia before treatment. **Materials and methods.** The group of patients with aplastic anemia was investigated ($n = 45$). Blood donors ($n = 32$) and bone marrow donors ($n = 10$) of different ages were included in the reference group. Adult patients with dyskeratosis congenita ($n = 5$) were included in the comparison group. Relative and absolute TL was identified in peripheral blood and bone marrow mononuclear cells, monocytes, lymphocytes by flow-FISH technique (combination of flow cytometry and fluorescence *in situ* hybridization).

Results. Relative and absolute TL was comparable in different blood and bone marrow cells in patients with aplastic anemia before treatment. TL in peripheral blood and bone marrow mononuclear cells wasn't significantly differed in groups of patients with aplastic anemia and healthy donors. Telomeres in patients with dyskeratosis congenita were identified as "ultrashort" and were significantly shorter than in patients with aplastic anemia.

Conclusion. Determination of TL in patients with aplastic anemia is modern examination method, which is a necessary step of differential diagnosis between aplastic anemia and dyskeratosis congenita, which is the disease from group of constitutional bone marrow aplasia. It is preferred to identify the TL in adult patients with aplastic anemia by the flow-FISH. It is necessary to investigate the TL to predict treatment response and to identify risks of developing adverse experiences, which include relapse and clonal evolution.

Keywords: aplastic anemia, dyskeratosis congenita, telomere length, bone marrow failure, immunosuppressive therapy

For citation: Luchkin A.V., Mikhailova E.A., Galtseva I.V. et al. Telomere length of various blood and bone marrow cells in patients with aplastic anemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(3):57–64. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-57-64

Введение

Апластическая анемия (АА) — заболевание системы крови, которое характеризуется костномозговой недостаточностью, обусловленной нарушением иммунных механизмов регуляции кроветворения, количественным дефицитом и функциональными дефектами стволовых кроветворных клеток, ведущих к развитию аплазии костного мозга. На приобретенную АА приходится 80–85 % случаев, на конституциональные АА, такие как анемия Фанкони, врожденный дискератоз (ВД), синдром Швахмана–Даймонда, анемия Даймонда–Блекфена и др., — 15–20 % [1].

Основой патогенеза идиопатической АА является олигоклональная аутоагрессия Т-лимфоцитов против собственных гемопоэтических стволовых клеток с дисрегуляцией клеточного цикла, подавлением пролиферации и активацией апоптоза. Помимо иммунных механизмов активно изучается роль внутренних дефектов клеток-предшественников гемопоэза в развитии заболевания, таких как соматические и герминальные мутации, появление хромосомных aberrаций и патологических клонов, потеря гетерозиготности в области локализации генов, кодирующих главный комплекс гистосовместимости (бр CN-LOH) и др. [2–5].

Отдельного внимания заслуживают исследования по изучению длины теломер (ДТ), укорочение которых можно обнаружить у 5–25 % больных АА [6–8]. При этом в общей группе больных ДТ обычно соответствует здоровому контролю, в отличие от ВД — конституциональной АА, в патогенезе которой ведущую роль играют соматические мутации в генах теломеразного комплекса, ответственного за восстановление утраченных в ходе клеточного деления терминальных гексаповторов TTAGGG теломерных районов ДНК. Максималь-

ная активность теломеразы отмечается в стволовых клетках и Т-лимфоцитах, что и определяет развитие костномозговой недостаточности при теломеропатиях [9]. Обычно ДТ при ВД относится к первому процентилю соответствующего возраста (ДТ меньше, чем у 99 % здоровых лиц), в то время как при приобретенной АА такое укорочение ДТ встречается не более чем у 6 % больных [8, 10, 11].

Укорочение теломер у больных АА ассоциировано с плохим ответом на иммуносупрессивную терапию, высокой частотой развития рецидивов и клональных осложнений, таких как трансформация в миелодиспластический синдром и острый миелоидный лейкоз [12–15]. Поэтому ДТ может рассматриваться как один из факторов прогноза ответа на лечение.

Некоторые методы определения относительной или абсолютной ДТ у больных АА имеют ограничения ввиду их трудоемкости, а также недостаточного количества клеток, особенно гранулоцитов, в период глубокой цитопении в дебюте заболевания, необходимых для выполнения исследования. Flow-FISH (сочетание проточной цитометрии и флуоресцентной гибридизации *in situ*) позволяет достичь чувствительности 100 %, специфичности 93 % и использовать для исследования гранулоциты, лимфоциты, мононуклеары, моноциты [16].

Убедительные данные, указывающие на различие ДТ в разных клеточных популяциях у больных АА, отсутствуют [11]. В международных исследованиях анализировались как мононуклеары, так и гранулоциты с лимфоцитами для определения ДТ [12–15]. В работе J.A. Sakoff и соавт. показано, что у больных с лимфопротеративными и другими онкологическими заболеваниями без вовлечения в опухолевый процесс

костного мозга ДТ в мононуклеарах периферической крови соответствовала ДТ в мононуклеарах костного мозга и не отличалась от ДТ в селектированных CD34⁺-клетках [17]. Об исследованиях сравнения ДТ в разных биологических материалах больных с костномозговой недостаточностью нам неизвестно.

Цель исследования — изучение длины теломерных районов ДНК в различных популяциях клеток крови и костного мозга больных АА до начала лечения с помощью метода flow-FISH.

Материалы и методы

В исследование были включены 45 взрослых больных идиопатической АА, которым ранее не проводилась комбинированная иммуносупрессивная терапия. Диагностику осуществляли согласно национальным клиническим рекомендациям [1]. Контрольную группу составили 32 здоровых донора крови и 10 доноров

костного мозга разных возрастов без тяжелой сопутствующей патологии. В группу сравнения вошли 5 больных ВД, диагноз которым был установлен во взрослом возрасте, без проводимой ранее патогенетической терапии. Все группы были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1).

Сначала была определена ДТ у 32 здоровых доноров с помощью методов flow-FISH и одновременно полимеразной цепной реакции в реальном времени. Измерение относительной ДТ проводили методом flow-FISH в лаборатории иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга НМИЦ гематологии (Москва; заведующая лабораторией — к.м.н. И.В. Гальцева). Оценку абсолютной ДТ методом полимеразной цепной реакции в реальном времени осуществляли в лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН (Новосибирск; заведующий

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных апластической анемией и лиц контрольных групп и группы сравнения

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients with aplastic anemia and other examined control groups of people, which were included in the study

Характеристика Characteristic	Больные апластической анемией (n = 45) Patients with aplastic anemia (n = 45)	Больные врожденным дискератозом (n = 5) Patients with dyskeratosis congenita (n = 5)	Доноры крови (n = 32) Blood donors (n = 32)	Доноры костного мозга (n = 10) Bone marrow donors (n = 10)
Пол, n: Gender, n:				
мужской male	24	3	16	4
женский female	21	2	16	6
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	29 (17–64)	26 (24–51)	32 (19–62)	23 (15–40)
Медиана длительности заболевания (диапазон), мес Median duration of the disease (range), months	3 (1–22)	26 (9–90)	—	—
Тяжесть апластической анемии, n (%): Severity of aplastic anemia, n (%):				
нетяжелая non-severe	23 (51)	4 (80)	—	—
тяжелая severe	13 (29)	1 (20)	—	—
сверхтяжелая very severe	9 (20)	—	—	—
Клон пароксизмальной ночной гемоглобинурии, n (%): Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone, n (%):				
выявлен was detected	35 (78)	—	—	—
не выявлен was not detected	10 (22)	5 (100)	—	—
Гемоглобин, медиана (диапазон), г/л Hemoglobin, median (range), g/L	72 (52–100)	76 (65–118)	(130–160)	(130–160)
Нейтрофилы, медиана (диапазон), × 10 ⁹ /л Neutrophils, median (range), × 10 ⁹ /L	0,65 (0,03–2,56)	0,89 (0,3–1,53)	(2–5,5)	(2–5,5)
Тромбоциты, медиана (диапазон), × 10 ⁹ /л Platelets, median (range), × 10 ⁹ /L	15 (3–37)	33 (7–71)	(180–360)	(180–360)

лабораторией — д.б.н. М.Л. Филипенко). Полученные данные были сопоставлены для перевода относительных единиц флуоресценции в абсолютные значения (тысяч пар нуклеотидов (тыс. п.н.)), т.е. определена абсолютная ДТ. Методы пробоподготовки и выполнения анализа описаны нами ранее [18].

В последующем относительную и абсолютную ДТ исследовали методом flow-FISH в мононуклеарах, лимфоцитах, моноцитах периферической крови и костного мозга больных АА и доноров. У больных ВД анализировали только мононуклеары периферической крови.

Распределение показателя ДТ существенно не отличалось от нормального, поэтому данные представлены в виде средних значений и стандартных отклонений, а для анализа использовались линейные методы. Для оценки достоверности различий средних ДТ между группами применяли t-критерий Стьюдента.

Результаты

На первом этапе исследования была определена относительная и абсолютная ДТ в мононуклеарах крови у 45 больных АА до начала лечения. Средняя относительная ДТ составила 6,97 (5,9–16,4), средняя абсолютная — 11,6 (7,3–20,1) тыс. п.н. Также у 20 больных

была определена ДТ в мононуклеарах костного мозга: средняя относительная ДТ составила 6,82 (5,3–10,9), средняя абсолютная — 11,0 (6,7–20,9) тыс. п.н. При сравнении ДТ в мононуклеарах крови и костного мозга достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 2).

Далее была определена ДТ в мононуклеарах крови здоровых доноров ($n = 32$): средняя относительная ДТ составила 7,39 (4,67–10,14), средняя абсолютная — 11,03 (5,05–16,45) тыс. п.н. Также определены значения ДТ в мононуклеарах костного мозга доноров ($n = 10$): средняя относительная ДТ — 7,1 (6,4–8), средняя абсолютная — 10,1 (8,2–13,7) тыс. п.н. Показано, что ДТ обратно коррелировала с возрастом ($R^2 = 0,47$) (рис. 1). Не получено статистически значимых различий в ДТ между группами здоровых доноров и больных АА (рис. 2).

На следующем этапе была изучена ДТ в различных клеточных популяциях, а именно в мононуклеарах, моноцитах и лимфоцитах периферической крови доноров и больных АА. С учетом трудностей выделения популяций моноцитов и лимфоцитов после добавления гибридизационного зонда и дефицита клеток в исследуемых образцах исследование было выполнено не у всех больных/доноров. Статистически значимых различий в ДТ в этих клеточных популяциях не получено ($p > 0,05$). Выявлены сопоставимые ДТ в мононуклеарах,

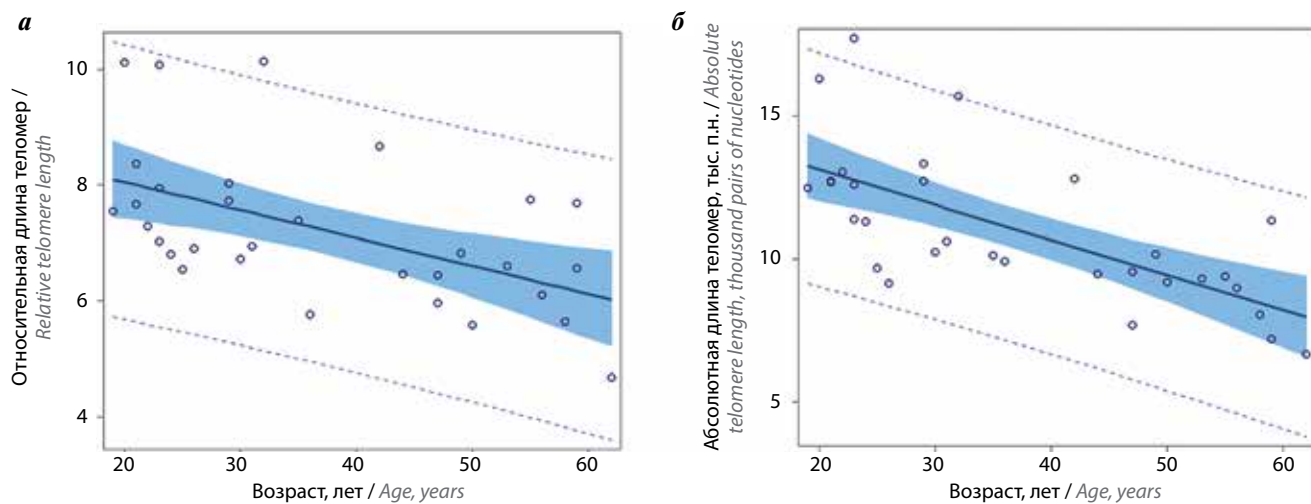


Рис. 1. Распределение относительной (а) и абсолютной (б) длины теломер в мононуклеарах периферической крови доноров в зависимости от возраста
Fig. 1. The distribution of the relative (a) and absolute (b) telomere length in peripheral blood mononuclear cells according to an age of blood donors

Таблица 2. Относительная и абсолютная длина теломер в мононуклеарах крови и костного мозга больных апластической анемией

Table 2. Relative and absolute telomere length in peripheral blood and bone marrow mononuclear cells in patients with aplastic anemia

Показатель Parameter	Мононуклеары крови Blood mononuclear cells	Мононуклеары костного мозга Bone marrow mononuclear cells	<i>p</i>
Относительная длина теломер, среднее значение (диапазон) Relative telomere length, relative middle unite (range)	6,97 (5,9–16,4)	6,82 (5,3–10,9)	0,2
Абсолютная длина теломер, среднее значение (диапазон), тыс. п.н. Absolute telomere length, median value (range), thousand pairs of nucleotides	11,6 (7,3–20,1)	11,0 (6,7–20,9)	0,23

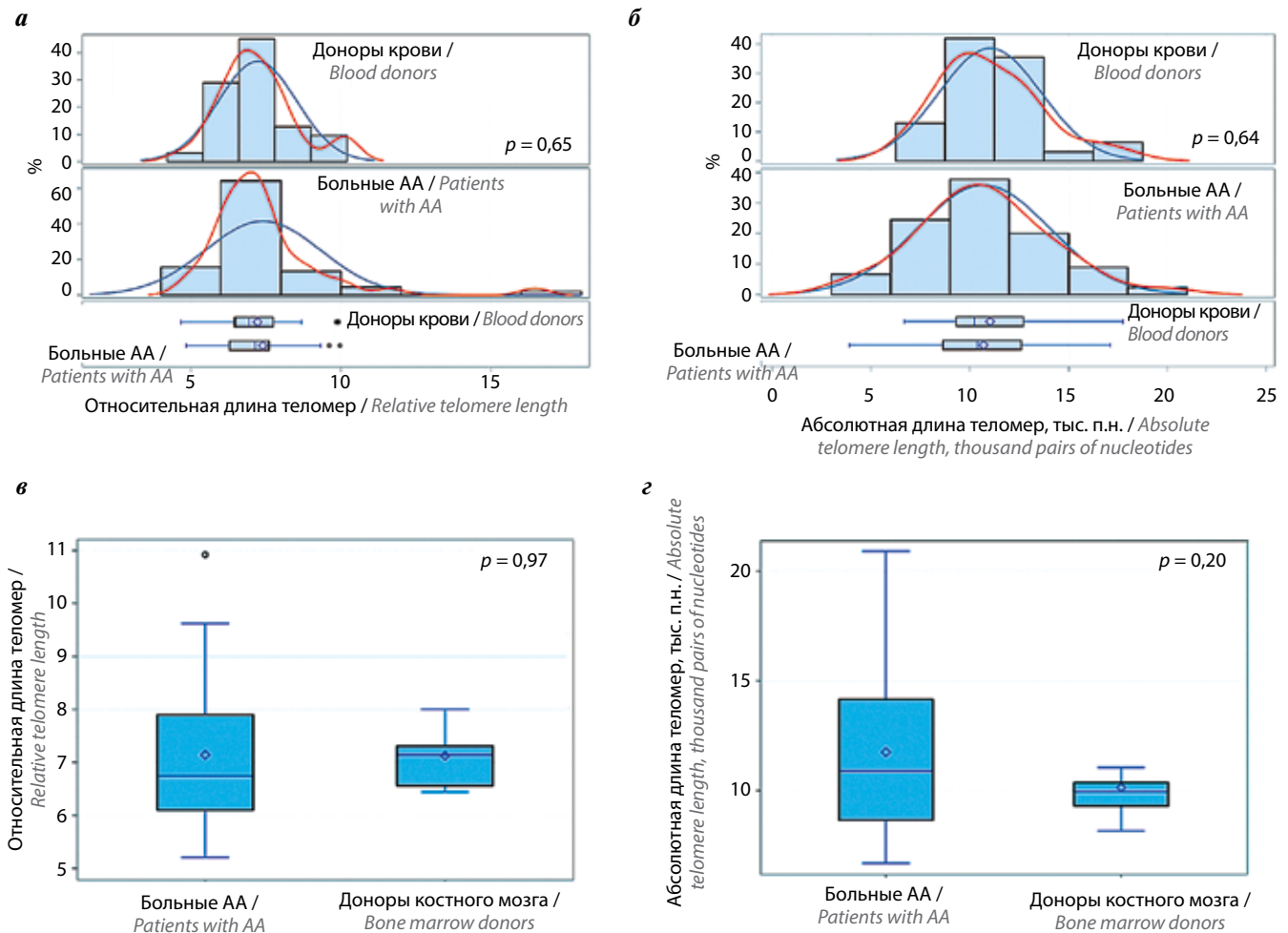


Рис. 2. Сравнение относительной и абсолютной длины теломер в мононуклеарах крови (а, б) и костного мозга (в, г) больных апластической анемией (АА) и доноров

Fig. 2. Comparison of the relative and absolute telomere length in mononuclear cells from peripheral blood (а, б) and from bone marrow (в, г) derived from patients with aplastic anemia (AA) and donors

моноцитах и лимфоцитах костного мозга ($p > 0,05$) (табл. 3).

Далее была определена относительная и абсолютная ДТ в мононуклеарах периферической крови у 5 взрослых больных ВД: средняя относительная ДТ составила 3,57 (3,0–3,97), средняя абсолютная ДТ — 4,47 (3,7–5,26) тыс. п.н. Выявлено, что у больных ВД теломеры были достоверно короче по сравнению с больными АА *de novo* (рис. 3). Более того, у всех больных ВД теломеры определялись как «ультракороткие» (относительная ДТ < 1-го перцентиля здорового контроля), в то время как у больных АА такого укорочения не зафиксировано.

Обсуждение

Наша работа была посвящена оценке ДТ клеток крови и костного мозга больных АА до начала лечения, а также сравнению с ДТ у доноров и больных ВД.

Одним из важных выводов, к которым мы пришли, является то, что определение относительной и абсолютной ДТ в клетках периферической крови может

быть предпочтительным у взрослых больных АА и заменяет аспирацию костного мозга, так как статистически значимых различий ДТ в мононуклеарах крови и костного мозга не выявлено ($p > 0,05$).

В опубликованных исследованиях уже отмечалось, что ДТ в общей группе больных АА может быть сопоставима с ДТ у здоровых доноров [6, 8]. В нашей работе мы показали, что нет статистически значимых различий ДТ в мононуклеарах периферической крови и костного мозга больных АА и здоровых доноров. Поскольку ДТ изучалась в ряде исследований как фактор прогноза ответа на иммуносупрессивную терапию у больных АА, то основной перспективой дальнейших исследований остается изучение группы больных с более короткими теломерами.

Нет убедительных данных, указывающих на различие в ДТ между разными популяциями клеток крови у больных АА. Более того, в работе Н. Roelofs и соавт., изучавших изменения ДТ разных клеток в условиях пролиферативного стресса после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, были

Таблица 3. Относительная и абсолютная длина теломер в мононуклеарах, моноцитах и лимфоцитах периферической крови и костного мозга доноров и больных апластической анемией

Table 3. Relative and absolute telomere length in peripheral blood and bone marrow mononuclear cells, monocytes, lymphocytes in patients with aplastic anemia

Группа, исследуемый материал Group, test material	Клеточная популяция Cell population	Относительная длина теломер, среднее значение (диапазон) Relative telomere length, relative middle unite (range)	Абсолютная длина теломер, среднее значение (диапазон), тыс. п.н. Absolute telomere length, median value (range), thousand pairs of nucleotides
Доноры, кровь (n = 27) Donors, blood (n = 27)	Мононуклеары Mononuclear cells	7,2 (4,7–10,1)	11,18 (6,7–16,3)
	Моноциты Monocytes	7,92 (5,5–10,9)	12,4 (8,3–18,5)
	Лимфоциты Lymphocytes	6,91 (4,6–10,1)	9,92 (6,4–16,8)
Доноры, костный мозг (n = 8) Donors, bone marrow (n = 8)	Мононуклеары Mononuclear cells	7,15 (6,4–8,0)	9,94 (8,2–13,7)
	Моноциты Monocytes	7,87 (4,4–8,6)	11,6 (8,8–13,8)
	Лимфоциты Lymphocytes	6,86 (6,2–8,0)	9,38 (7,7–10,0)
Больные апластической анемией, кровь (n = 18) Patients with aplastic anemia, blood (n = 18)	Мононуклеары Mononuclear cells	7,16 (5,9–9,8)	10,4 (3,6–20,1)
	Моноциты Monocytes	6,89 (4,9–9,3)	10,3 (3,3–20,1)
	Лимфоциты Lymphocytes	7,14 (5,7–9,9)	10,0 (3,6–18,7)
Больные апластической анемией, костный мозг (n = 11) Patients with aplastic anemia, bone marrow (n = 11)	Мононуклеары Mononuclear cells	7,14 (5,2–10,9)	11,7 (6,7–20,9)
	Моноциты Monocytes	7,29 (4,9–10,3)	11,83 (7,4–19,6)
	Лимфоциты Lymphocytes	7,86 (5,1–10,9)	11,4 (6,6–20,8)

Примечание. При сравнении длины теломер $p > 0,05$.
Note. $p > 0,05$ when telomere length was compared.

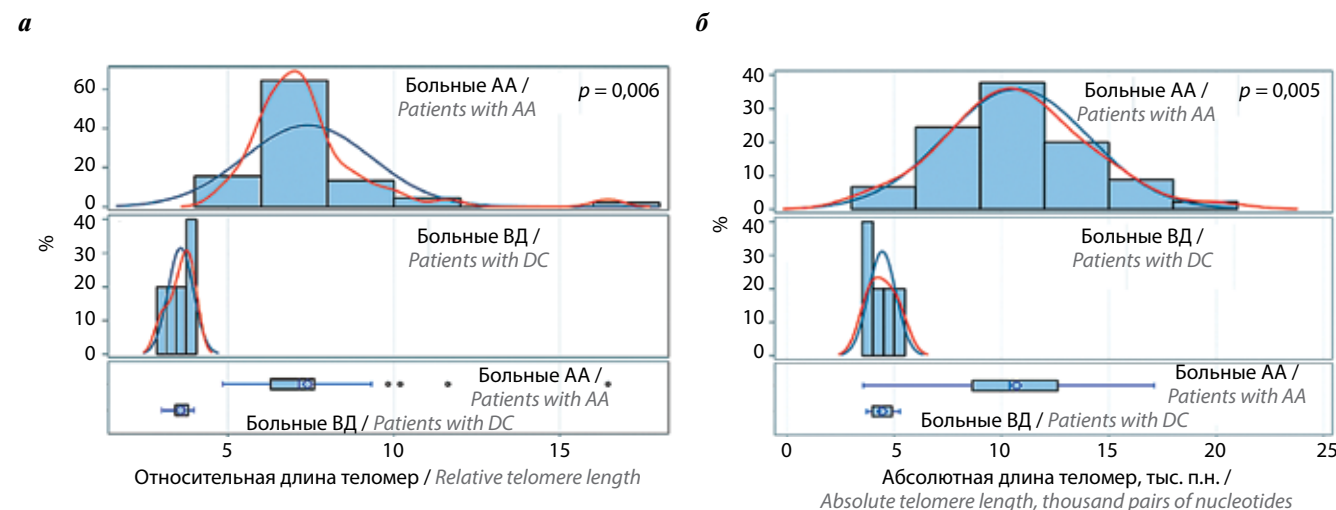


Рис. 3. Сравнение относительной (а) и абсолютной (б) длины теломер в мононуклеарах периферической крови больных апластической анемией (АА) и врожденным дискератозом (ВД)

Fig. 3. Comparison of the relative (a) and absolute (b) telomere length in peripheral blood mononuclear cells derived from patients with aplastic anemia (AA) and dyskeratosis congenita (DC)

продемонстрированы схожие темпы восстановления ДТ гранулоцитов, моноцитов и В-лимфоцитов в течение года по отношению к CD34⁺-клеткам донорского лейкоконцентрата [19]. Это косвенно указывает на то,

что эти клетки периферической крови в равной степени могут отражать пролиферативную активность гемопоэтических стволовых клеток. В то же время у больных АА резко увеличено процентное содержание

Т-клеток, что диктует необходимость сопоставлять данные о ДТ лимфоцитов с другими клеточными популяциями. В нашей работе не получено статистически значимых различий между относительной и абсолютной ДТ в мононуклеарах, моноцитах и лимфоцитах как у больных АА, так и у доноров ($p > 0,05$). Гранулоциты в нашем исследовании не изучались ввиду их глубокого дефицита у больных АА. Поэтому мы рекомендуем использовать мононуклеары периферической крови для определения ДТ у взрослых больных с костномозговой недостаточностью.

В нашем исследовании средняя относительная ДТ в группе больных ВД составила 3,57 (3,0–3,97), что было значимо меньше, чем у больных АА (6,97 (5,9–16,4)). Определение ДТ является быстрым и точным методом

дифференциальной диагностики между приобретенной АА и ВД, что может быть использовано в клинической практике.

Заключение

Определение ДТ у больных приобретенной АА является современным методом дифференциальной диагностики с ВД — заболеванием из группы конституциональных аплазий костного мозга. У взрослых больных периферической АА целесообразно определять ДТ в мононуклеарах крови с помощью метода flow-FISH. Исследование ДТ у больных АА необходимо для дальнейшего изучения факторов прогноза ответа на лечение и определения вероятности развития неблагоприятных событий, включающих рецидив и клональную эволюцию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Троицкая В.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению апластической анемии (редакция 2019 г.). Гематология и трансфузиология 2020;65(2):208–26. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-208-226
2. Mihailova E.A., Fidarova Z.T., Troitskaya V.V. et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of aplastic anemia (2019 edition). Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2020;65(2):208–26. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-208-226
3. Shah Y.B., Priore S.F., Li Y.T. et al. The predictive value of PNH clones, 6p CN-LOH, and clonal TCR gene rearrangement for aplastic anemia diagnosis. Blood 2021;5(16):3216–26. DOI: 10.1182/BLOODADVANCES.2021004201
4. Scheinberg P. Acquired severe aplastic anaemia: how medical therapy evolved in the 20th and 21st centuries. Br J Haematol 2021;194(6):954–69. DOI: 10.1111/bjh.17403
5. Абрамова А.В., Михайлова Е.А., Гальцева И.В. и др. Олигоклональность и субпопуляционная структура Т-клеток костного мозга у больных апластической анемией. Гематология и трансфузиология 2020;65(4):417–30. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-417-430
6. Abramova A.V., Galtseva I.V., Mikhailova E.A. et al. Oligoclonality and subpopulation structure of bone marrow T-cells in patients with aplastic anaemia. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2020;65(4):417–30. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-417-430
7. Фидарова З.Т., Абрамова А.В., Лучкин А.В. Наличие клона пароксизмальной ночной гемоглобинурии и другие факторы, влияющие на эффективность иммуносупрессивной терапии у больных идиопатической апластической анемией. Гематология и трансфузиология 2019;64(3):342–52. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-342-352
8. Fidarova Z.T., Abramova A.V., Luchkin A.V. Clone of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and other predictors of the response to immunosuppressive therapy in patients with idiopathic aplastic anaemia. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2019;64(3):342–52. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-342-352
9. Calado R.T., Cooper J.N., Padilla-Nash H.M. et al. Short telomeres result in chromosomal instability in hematopoietic cells and precede malignant evolution in human aplastic anemia. Leukemia 2012;26(4):700–7. DOI: 10.1038/leu.2011.272
10. Scheinberg P. Prognostic value of telomere attrition in patients with aplastic anemia. Int J Hematol 2013;97(5):553–7. DOI: 10.1007/S12185-013-1332-X/METRICS
11. Miwata S., Narita A., Okuno Y. et al. Clinical diagnostic value of telomere length measurement in inherited bone marrow failure syndromes. Haematologica 2021;106(9):2511. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2021.278334
12. Gramatges M.M., Bertuch A.A. Short telomeres: from dyskeratosis congenita to sporadic aplastic anemia and malignancy. Transl Res 2013;162(6):353–63. DOI: 10.1016/j.trsl.2013.05.003
13. Savage S.A., Alter B.P. Dyskeratosis congenita. Hematol Oncol Clin North Am 2009;23(2):215. DOI: 10.1016/J.HOC.2009.01.003
14. Brummendorf T.H., Maciejewski J.P., Mak J. et al. Telomere length in leukocyte subpopulations of patients with aplastic anemia. Blood 2001;97(4):895–900. DOI: 10.1182/BLOOD.V97.4.895
15. Kulagin A., Borisov V., Pronkina N. et al. Long-term outcomes of accelerated telomere shortening in acquired aplastic anemia. Blood 2014;124(21):4396. DOI: 10.1182/BLOOD.V124.21.4396.4396
16. Park H.S., Park S.N., Im K. et al. Telomere length and somatic mutations in correlation with response to immunosuppressive treatment in aplastic anaemia. Br J Haematol 2017;178(4):603–15. DOI: 10.1111/bjh.14691
17. Scheinberg P., Cooper J.N., Sloan E.M. et al. Association of telomere length of peripheral blood leukocytes with hematopoietic relapse, malignant transformation, and survival in severe aplastic anemia. JAMA 2010;304(12):1358–64. DOI: 10.1001/jama.2010.1376
18. Narita A., Muramatsu H., Sekiya Y. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and telomere length predicts response to immunosuppressive therapy in pediatric aplastic anemia. Haematologica 2015;100(12):1546–52. DOI: 10.3324/haematol.2015.132530
19. Gutierrez-Rodriguez F., Santana-Lemos B.A., Scheucher P.S. et al. Direct comparison of flow-FISH and qPCR as diagnostic tests for telomere length measurement in humans. PLoS One 2014;9(11):e113747. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0113747
20. Sakoff J.A., de Waal E., Esther M.B. et al. Telomere length in haematopoietic stem cells can be determined from that of mononuclear blood cells or whole. Blood 2009;43(10):2017–20. DOI: 10.1080/1042819021000015970
21. Гальцева И.В., Филипенко М.Л., Давыдова Ю.О. и др. Сопоставление методов полимеразной цепной реакции и проточной цитометрии для измерения длины теломер лейкоцитов человека. Клиническая лабораторная диагностика 2021;66(3):154–9. DOI: 10.15620/0869-2084-2021-66-3-154-159
22. Galtseva I.V., Philipenko M.L., Davydova Yu.O. et al. Comparison of polymerase chain reaction and flow cytometry for measuring telomere length of human leukocytes. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics 2021;66(3):154–9. (In Russ.).
23. Roelofs H., de Pauw E., Zwinderman A.H. et al. Homeostasis of telomere length rather than telomere shortening after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. Blood 2003;101(1):358–62. DOI: 10.1182/BLOOD-2002-06-1832

Благодарность. Авторы выражают благодарность Н.И. Дризе, Н.А. Петинати (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва) за проведенную работу по культивированию клеток; М.Л. Филипенко (ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН», Новосибирск) за помощь в разработке метода по определению абсолютной длины теломер; А.М. Попову, И.А. Деминой и сотрудникам лаборатории клеточной иммунологии и иммуногенеза (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва), В.И. Борисову (ООО «Новартис Фарма») за помощь в освоении метода по определению длины теломер методом проточной цитометрии.

Acknowledgment. The authors are grateful to N.I. Drize, N.A. Petinati (National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow) for cell cultivation; M.L. Filipenko (Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk) for assistance in developing a method for determining the absolute telomeres length; A.M. Popov, I.A. Demina and staff of the Laboratory of Cellular Immunology and Immunogenesis (Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow), V.I. Borisov (Novartis Pharma LLC) for help in mastering the method for determining the telomeres length by flow cytometry.

Вклад авторов

А.В. Лучкин: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста статьи, получение данных для анализа;
Е.А. Михайлова, И.В. Гальцева, З.Т. Фидарова, А.В. Абрамова, Е.Н. Паровичникова: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста статьи;
Ю.О. Давыдова, Н.М. Капранов, К.А. Никифорова: получение данных для анализа;
С.М. Куликов: статистическая обработка данных.

Authors' contributions

A.V. Luchkin: study design development, data analysis, article writing, obtaining data;
E.A. Mikhailova, I.V. Galtseva, Z.T. Fidarova, A.V. Abramova, E.N. Parovichnikova: study design development, data analysis, article writing;
Yu.O. Davydova, N.M. Kapranov, K.A. Nikiforova: obtaining data;
S.M. Kulikov: statistical analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Лучкин / A.V. Luchkin: <https://orcid.org/0000-0002-4400-4711>
Е.А. Михайлова / E.A. Mikhailova: <https://orcid.org/0000-0002-2449-2682>
И.В. Гальцева / I.V. Galtseva: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>
З.Т. Фидарова / Z.T. Fidarova: <https://orcid.org/0000-0003-0934-6094>
А.В. Абрамова / A.V. Abramova: <https://orcid.org/0000-0002-8113-6115>
Ю.О. Давыдова / Yu.O. Davydova: <https://orcid.org/0000-0001-5932-0285>
Н.М. Капранов / N.M. Kapranov: <https://orcid.org/0000-0002-6512-910X>
К.А. Никифорова / K.A. Nikiforova: <https://orcid.org/0000-0002-4119-7175>
С.М. Куликов / S.M. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>
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 Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of Russia.

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

Опыт 2-й линии терапии элтромбопагом у пациентов с иммунной тромбоцитопенией

С.Г. Захаров¹, Т.А. Митина¹, Р.В. Варданыан¹, З.Р. Текеева¹, И.Н. Контиевский¹, Ю.Ю. Чуксина¹, А.В. Захарова²

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;

²ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 119285 Москва, Мичуринский пр-кт, 6, стр. 15

Контакты: Сергей Геннадьевич Захаров hematologymoniki@mail.ru

Введение. Иммунная тромбоцитопения (ИТП), или идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, является гематологическим аутоиммунным заболеванием, характеризующимся кровотечением и изолированным снижением количества тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$. Решение о начале лечения при ИТП зависит от нескольких факторов. Стратегия лечения ИТП основывается на клинических симптомах пациентов с акцентом на снижение риска тяжелых кровотечений и повышение числа тромбоцитов.

Цель исследования – оценить эффективность 2-й линии терапии агонистом тромбопоэтиновых рецепторов элтромбопагом у пациентов с ИТП.

Материалы и методы. В Центре орфанных заболеваний МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского под наблюдением находятся 490 пациентов с ИТП. В настоящее исследование были включены 186 пациентов с первичной ИТП после 1-й линии терапии глюкокортикостероидами. В качестве 2-й линии терапии пациентам был назначен агонист тромбопоэтиновых рецепторов элтромбопаг.

Результаты. Медиана уровня тромбоцитов до начала терапии элтромбопагом у всех больных составляла $27,5 \times 10^9/\text{л}$. После терапии элтромбопагом отмечены значительное (на 490 %) повышение уровня тромбоцитов (медиана $135 \times 10^9/\text{л}$) и достижение полного ответа согласно клиническим рекомендациям.

Заключение. Препаратами выбора 1-й линии терапии остаются глюкокортикостероиды (преднизолон, дексаметазон). Лечение препаратами данной группы в большинстве случаев позволяет добиться оптимального уровня тромбоцитов и предотвратить эпизоды кровотечения. При неэффективности, непереносимости, возникновении побочных эффектов рекомендовано назначение агонистов тромбопоэтиновых рецепторов элтромбопага или ромиплостима. Терапия элтромбопагом в дозе 50 мг ежедневно уже в течение нескольких недель позволяет добиться повышения уровня тромбоцитов, скорректировать геморрагический синдром, уменьшить число побочных явлений на фоне 1-й линии терапии глюкокортикостероидами и улучшить качество жизни пациента.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопеническая пурпура, иммунная тромбоцитопения, тромбоцитопения, ромиплостим, элтромбопаг, геморрагический синдром

Для цитирования: Захаров С.Г., Митина Т.А., Варданыан Р.В. и др. Опыт 2-й линии терапии элтромбопагом у пациентов с иммунной тромбоцитопенией. Онкогематология 2023;18(3):65–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-65-69

Experience of 2nd line therapy with eltrombopag in patients with immune thrombocytopenia

S.G. Zakharov¹, T.A. Mitina¹, R.V. Vardanyan¹, Z.R. Tekeeva¹, I.N. Kontievskiy¹, Yu.Yu. Chuksina¹, A.V. Zakharova²

¹M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

²United Hospital with Outpatient Department, Administrative Department of the President of the Russian Federation; Build. 15, 6 Michurinskiy Prospekt, Moscow 119285, Russia

Contacts: Sergey Gennad'evich Zakharov hematologymoniki@mail.ru

Background. Immune thrombocytopenia (ITP), or idiopathic thrombocytopenic purpura, is a hematological autoimmune disease characterized by bleeding and an isolated decrease in platelet count $<100 \times 10^9/\text{L}$. The decision to start treatment for ITP depends on several factors. The ITP treatment strategy is based on the clinical symptoms, with a focus on reducing the risk of severe bleeding and increasing platelet counts.

Aim. To evaluate the efficacy of 2nd line therapy with the thrombopoietin receptor agonist eltrombopag in patients with ITP.

Materials and methods. 490 patients with ITP are under observation at the Center for Orphan Diseases of M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute. The present study included 186 patients with primary ITP after 1st line glucocorticosteroid therapy. Eltrombopag, a thrombopoietin receptor agonist, was prescribed as the 2nd line of therapy.

Results. The median platelet count prior to eltrombopag therapy in all patients was $27.5 \times 10^9/L$. After eltrombopag therapy, a significant (by 490 %) increase in platelet levels (median $135 \times 10^9/L$) and a complete response according to clinical recommendations were noted.

Conclusion. Glucocorticosteroids (prednisolone, dexamethasone) remain the drugs of choice for the 1st line of therapy. Treatment with drugs of this group in most cases allows achieving an optimal platelet level and preventing bleeding. In case of inefficiency, intolerance, occurrence of side effects, the appointment of thrombopoietin receptor agonists eltrombopag or romiplostim is recommended. Therapy with eltrombopag at a dose of 50 mg daily for several weeks has been able to achieve an increase in platelet levels, correct hemorrhagic syndrome, reduce the number of side effects during first-line glucocorticosteroid therapy, and improve the patient's quality of life.

Keywords: immune thrombocytopenic purpura, immune thrombocytopenia, thrombocytopenia, romiplostim, eltrombopag, hemorrhagic syndrome

For citation: Zakharov S.G., Mitina T.A., Vardanyan R.V. et al. Experience of 2nd line therapy with eltrombopag in patients with immune thrombocytopenia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(3):65–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-65-69

Введение

Иммунная тромбоцитопения (ИТП), или идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, является гематологическим аутоиммунным заболеванием, характеризующимся кровотечением и изолированным снижением количества тромбоцитов $<100 \times 10^9/L$ [1–4]. В настоящее время общепринято выделять несколько факторов, способствующих возникновению ИТП, хотя точные механизмы, как иммунный ответ хозяина против собственной системы приводит к ИТП, до конца не изучены. Появляется все больше информации о том, что ключевой механизм при ИТП – несогласованное взаимодействие регуляторных и эффекторных иммунных клеток [5].

При таком взаимодействии регуляторных и эффекторных иммунных клеток возникает отсутствие надлежащего ответа, что приводит к нарушению иммунной толерантности, а также к чрезмерному клиренсу тромбоцитов иммунными клетками и нарушению тромбоцитопоэза и мегакариоцитопоэза.

В ранних исследованиях показано, что низкое количество тромбоцитов в значительной степени происходит в результате их опсонизации антитромбоцитарными антителами, и следовательно, усиленного захвата их из кровотока [6, 7].

Не так давно многие исследователи продемонстрировали жизненно важную роль цитотоксических Т-клеток в патомеханизме ИТП и нарушении мегакариоцитопоэза и тромбоцитопоэза [8, 9].

Обращает на себя внимание, что при ИТП у детей могут часто возникать спонтанные ремиссии с различным временем течения, в некоторых случаях длительные [10].

С другой стороны, у взрослых пациентов наблюдается хроническая форма ИТП, для которой характерны выраженные клинические проявления, включая нарушение свертываемости крови, кожные или сли-

зистые кровоизлияния (пурпуру), петехии, кровотечения из желудочно-кишечного тракта и редко внутричерепные кровотечения и кровоизлияния [11–13].

Решение о начале лечения при ИТП зависит от нескольких факторов. Стратегия лечения ИТП основывается на клинических симптомах пациентов с акцентом на снижение риска тяжелых кровотечений и повышение числа тромбоцитов. В соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы [2, 11] пациенты с ИТП нуждаются в неотложном лечении, если они склонны к более высокому риску кровотечения или имеют тяжелую форму хронической тромбоцитопении.

Глюкокортикостероиды (ГКС) – препараты терапии 1-й линии у пациентов с ИТП [12].

При неэффективности 1-й линии терапии наиболее часто используемой группой препаратов в качестве 2-й линии лечения в настоящее время являются агонисты тромбопоэтиновых рецепторов элтромбопаг и ромиплоstim.

Элтромбопаг – стимулятор мегакариоцитопоэза и тромбоцитопоэза, агонист тромбопоэтиновых рецепторов для приема внутрь. Взаимодействует с участком человеческого тромбопоэтинового рецептора, что вызывает пролиферацию и дифференциацию мегакариоцитов из клеток-предшественников костномозгового кроветворения и приводит к увеличению образования количества тромбоцитов. Тромбопоэтин – основной цитокин, который принимает участие в регуляции мегакариоцитопоэза и выработке тромбоцитов, является эндогенным лигандом для рецептора тромбопоэтина. Элтромбопаг отличается от тромбопоэтина с точки зрения влияния на агрегацию тромбоцитов. В отличие от тромбопоэтина воздействие элтромбопага на тромбоциты здорового человека не усиливает агрегацию под действием аденозиндифосфата (АДФ) и не стимулирует экспрессию Р-селектина. Элтромбопаг не препятствует

агрегации тромбоцитов под действием АДФ или коллагена [7, 14, 15].

Цель исследования — оценить эффективность 2-й линии терапии агонистом тромбоцетиновых рецепторов элтромбопагом у пациентов с ИТП.

Материалы и методы

В Центре орфанных заболеваний МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского под наблюдением находятся 490 пациентов с ИТП. В настоящее исследование были включены 186 пациентов с первичной ИТП после 1-й линии терапии ГКС.

Медиана возраста пациентов составила 58 (18–87) лет. В исследование вошли 134 (72 %) женщины (медиана возраста 59,5 года) и 52 (28 %) мужчины (медиана возраста 54,5 года).

Согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых, всем пациентам проводилась 1-я линия терапии ГКС (преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела в 2 приема утром и в обед) на момент обращения в клинику. В качестве гастропротекторной терапии пациентам назначался омепразол по 20 мг перорально утром 1 раз в день за 30 мин до еды в течение всего периода терапии ГКС. Пациенты принимали преднизолон максимально 6 нед с последующей отменой в течение 2 нед. Уровень тромбоцитов оценивался 1 раз в неделю в течение всего периода приема ГКС.

Далее по показаниям назначали агонист тромбоцетиновых рецепторов элтромбопаг 1 раз в день утром. Рекомендовано было принимать препарат внутрь за 1 ч до еды или через 2 ч после еды. Начальная доза препарата 50 мг/сут. После начала лечения дозу корректировали до достижения и поддержания количества тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ во избежание риска развития кровотечений. Однако не следует превышать дозу 75 мг/сут. При достижении количества тромбоцитов от ≥ 200 до $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$ суточную дозу снижали на 25 мг и применяли эту уменьшенную дозу в течение 2 нед до развития эффекта. При достижении количества тромбоцитов $>400 \times 10^9/\text{л}$ пациенты прекращали прием элтромбопага. Контроль количества тромбоцитов выполняли 2 раза в неделю. При достижении количества тромбоцитов $<150 \times 10^9/\text{л}$ возобновляли терапию элтромбопагом в дозе, уменьшенной на 25 мг. При достижении количества тромбоцитов $>400 \times 10^9/\text{л}$ через 2 нед терапии в минимальной эффективной дозе препарат отменяли.

Во время лечения пациентам регулярно выполняли контроль гематологических показателей и печеночных тестов, уровней аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, билирубина. Всем пациентам было рекомендовано обратить пристальное внимание на то, что между приемами элтромбопага и других лекарственных препаратов и продуктов, содержащих

витамины, поливалентные катионы (железо, кальций, алюминий, магний, селен, цинк), интервал должен составлять не менее 4 ч.

Статистическую обработку проводили с помощью GraphPad Prism 9. Значимость различий до и после терапии оценивали с использованием критерия Вилкоксона. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$. Оценивали двусторонний уровень значимости.

Результаты

На 1-м этапе подсчитывали изменение уровня тромбоцитов у больных до и после терапии элтромбопагом. Медиана уровня тромбоцитов до начала терапии элтромбопагом у всех больных составила $27,5 \times 10^9/\text{л}$ [$Q_{25}-Q_{75}$ 13,75–40 $\times 10^9/\text{л}$], после проведения лечения — $135 \times 10^9/\text{л}$ [$Q_{25}-Q_{75}$ 94,75–195 $\times 10^9/\text{л}$]. Таким образом, обращают на себя внимание значительное (на 490 %) повышение уровня тромбоцитов и достижение полного ответа согласно клиническим рекомендациям (табл. 1).

Таблица 1. Динамика уровня тромбоцитов у пациентов до и после терапии элтромбопагом ($n = 186$)

Table 1. Dynamics of platelet levels in patients before and after eltrombopag therapy ($n = 186$)

Медиана уровня тромбоцитов [$Q_{25}-Q_{75}$], $\times 10^9/\text{л}$ Median platelet count [$Q_{25}-Q_{75}$], $\times 10^9/\text{L}$		Повышение уровня тром- боцитов, % Increase in platelet level, %	p
до терапии before therapy	после терапии after therapy		
27,5 [13,75–40]	135 [94,75–195]	490	<0,0001

У 10 (5,375 %) пациентов не получен ответ на терапию — уровень тромбоцитов не поднялся выше $30 \times 10^9/\text{л}$. Частота ответа на терапию (уровень тромбоцитов $30-99 \times 10^9/\text{л}$) составила 21,505 % ($n = 40$), частота полных ответов (уровень тромбоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$) — 73,12 % ($n = 136$) (табл. 2).

Таблица 2. Частота ответа на терапию элтромбопагом ($n = 186$)

Table 2. Response rate to eltrombopag therapy ($n = 186$)

Ответ Response	n	%
Нет (тромбоциты $<30 \times 10^9/\text{л}$) No (platelets $<30 \times 10^9/\text{L}$)	10	5,375
Есть (тромбоциты $>30 \times 10^9/\text{л}$) Yes (platelets $>30 \times 10^9/\text{L}$)	40	21,505
Полный (тромбоциты $>100 \times 10^9/\text{л}$) Complete (platelets $>100 \times 10^9/\text{L}$)	136	73,12

На 2-м этапе исследования до лечения элтромбопагом в зависимости от исходного уровня тромбоцитов пациентов разделили на 3 группы: 1-я — пациенты

с уровнем тромбоцитов $0-29 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 97$); 2-я – пациенты с уровнем тромбоцитов $30-49 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 61$); 3-я – пациенты с уровнем тромбоцитов $50-99 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 28$) (табл. 3).

Таблица 3. Распределение пациентов до начала терапии элтромбопагом по группам ($n = 186$)

Table 3. Distribution of patients before eltrombopag therapy by groups ($n = 186$)

Группа Group	n	%	Уровень тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ Platelet level, $\times 10^9/\text{L}$	Медиана уровня тромбоцитов [$Q_{25}-Q_{75}$], $\times 10^9/\text{л}$ Median platelet count [$Q_{25}-Q_{75}$], $\times 10^9/\text{L}$	p
1-я 1 st	97	52,2	0–29	14 [6–20]	<0,0001
2-я 2 nd	61	32,8	30–49	36 [32–42]	
3-я 3 rd	28	15,0	50–99	60 [55,25–72]	

В 1-й группе медиана уровня тромбоцитов составила $14 \times 10^9/\text{л}$ [$Q_{25}-Q_{75}$ 6–20 $\times 10^9/\text{л}$], во 2-й – $36 \times 10^9/\text{л}$ [$Q_{25}-Q_{75}$ 32–42 $\times 10^9/\text{л}$], в 3-й – $60 \times 10^9/\text{л}$ [$Q_{25}-Q_{75}$ 55,25–72 $\times 10^9/\text{л}$] ($p < 0,0001$) (см. табл. 3).

На 3-м этапе у пациентов всех групп после терапии элтромбопагом оценивали изменение уровня тромбоцитов с подсчетом его медианы.

После проведенного лечения у всех пациентов отмечено повышение уровня тромбоцитов. В 1-й группе медиана уровня тромбоцитов составила $120 \times 10^9/\text{л}$; [$Q_{25}-Q_{75}$ 71–187,5 $\times 10^9/\text{л}$]; динамика повышения – 857,15 %. Во 2-й группе медиана уровня тромбоцитов составила $154 \times 10^9/\text{л}$ [$Q_{25}-Q_{75}$ 98–202 $\times 10^9/\text{л}$]; динамика повышения – 427,7 %. В 3-й группе медиана уровня тромбоцитов составила $145,5 \times 10^9/\text{л}$ [$Q_{25}-Q_{75}$ 126–200,3 $\times 10^9/\text{л}$]; динамика повышения – 242,5 % (табл. 4).

Обсуждение

Имунная тромбоцитопения – хроническое заболевание крови, проявляющееся геморрагическим синдромом разной степени выраженности, слабостью, утомляемостью. Препаратами выбора 1-й линии терапии остаются ГКС (преднизолон, дексаметазон). Лечение препаратами данной группы в большинстве случаев позволяет добиться оптимального уровня тромбоцитов и предотвратить эпизоды кровотечения. Однако при неэффективности, непереносимости, возникновении побочных эффектов рекомендовано назначение агонистов тромбопоэтиновых рецепторов элтромбопага или ромиплостима.

Таблица 4. Динамика уровня тромбоцитов у пациентов после терапии элтромбопагом ($n = 186$)

Table 4. Dynamics of platelet levels after eltrombopag therapy ($n = 186$)

Группа Group	Медиана уровня тромбоцитов [$Q_{25}-Q_{75}$], $\times 10^9/\text{л}$ Median platelet count [$Q_{25}-Q_{75}$], $\times 10^9/\text{L}$	Повышение уровня тромбоцитов, % Increase in platelet level, %	p
1-я 1 st	120 [71–187,5]	857,15	<0,0001
2-я 2 nd	154 [98–202]	427,7	
3-я 3 rd	145,5 [126–200,3]	242,5	

Терапия элтромбопагом в дозе 50 мг ежедневно уже в течение нескольких недель позволяет добиться повышения уровня тромбоцитов, скорректировать геморрагический синдром, уменьшить число побочных явлений на фоне 1-й линии терапии ГКС и улучшить качество жизни пациента.

Однако пациентам следует обязательно разъяснять режим приема данного препарата. Необходимо обращать пристальное внимание на потребление продуктов питания и прием других лекарственных средств, прописанных в инструкции к применению элтромбопага, которые могут снизить эффективность проводимой терапии. При соблюдении всех рекомендаций в большинстве случаев удается добиться хорошего и длительного ответа на лечение, а у части пациентов с приемлемым уровнем тромбоцитов – перейти к постепенной отмене терапии.

Заключение

В МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, как и в большинстве центров, опцией 2-й линии терапии ИТП являются агонисты тромбопоэтиновых рецепторов элтромбопаг и ромиплостим. По результатам нашего исследования у 186 пациентов после лечения элтромбопагом отмечено повышение медианы уровня тромбоцитов с 27,5 до $135 \times 10^9/\text{л}$ (на 490 %), что соответствует полному ответу на проводимую терапию. Обращает на себя внимание выраженная положительная динамика по уровню тромбоцитов в каждой группе, что указывает на высокую эффективность элтромбопага независимо от исходного показателя тромбоцитов.

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что агонисты тромбопоэтиновых рецепторов, в частности элтромбопаг (Револейд), необходимо рекомендовать в качестве 2-й линии терапии ИТП.

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

1. Vrbensky J. The Characterization of CD8+ T cells as a potential mechanism of disease in immune thrombocytopenia. Hamilton, Ontario, Canada: McMaster University, 2022.
2. Neunert C., Lim W., Crowther M. et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117(16):4190–207. DOI: 10.1182/blood-2010-08-302984
3. Moulis G., Palmaro A., Montastruk J.L. et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 2014;124(22):3308–15. DOI: 10.1182/blood-2014-05-578336
4. Neunert C., Terrell D., Arnold D. et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3(23):3829–66. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000966
5. McKenzie C.G.J., Guo L., Freedman J., Semple J.W. Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol* 2013;163(1):10–23. DOI: 10.1111/bjh.1248
6. Shulman N.R., Marder V.J., Weinrach R.S. Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura. Physiologic, serologic and isotopic studies. *Ann N Y Acad Sci* 2006;124(2):499–542. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1965.tb18984.x
7. Rank A., Weigert O., Ostermann H. Management of chronic immune thrombocytopenic purpura: targeting insufficient megakaryopoiesis as a novel therapeutic principle. *Biologics* 2010;4:139–45. DOI: 10.2147/btt.s3436
8. Ji X., Zhang L., Peng J., Hou M. T cell immune abnormalities in immune thrombocytopenia. *J Hematol Oncol* 2014;7:72. DOI: 10.1186/s13045-014-0072-6
9. Vrbensky J.R., Nazy I., Clare R. et al. T cell-mediated autoimmunity in immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2022;108(1):18–27. DOI: 10.1111/ejh.13705
10. D'Orazio J.A., Neely J., Farhoudi N. ITP in Children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35(1):1–13. DOI: 10.1097/MPH.0b013e318271f457
11. Provan D., Arnold D., Bussell J.B. et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3(22):3780–817. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000812
12. Page L.K., Psaila B., Prowan D. et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *Br J Haematol* 2007;138(2):245–8. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06635.x
13. Cines D.B., Liebman H.A. The immune thrombocytopenia syndrome: a disorder of diverse pathogenesis and clinical presentation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(6):1155–61. DOI: 10.1016/j.hoc.2009.09.003
14. Matzdorff A., Meyer O., Ostermann H. et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018;41(Suppl 5):1–30. DOI: 10.1159/00049218
15. Jaime-Pérez J.C., Aguilar-Calderon P., Jimenez- Castillo R.A. et al. Treatment outcomes and chronicity predictors for primary immune thrombocytopenia: 10-year data from an academic center. *Ann Hematol* 2020;99(11):2513–20. DOI: 10.1007/s00277-020-04257-2

Вклад авторов

С.Г. Захаров: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;
 Т.А. Митина: разработка концепции и дизайна статьи, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания;
 Р.В. Варданыан: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;
 З.Р. Текеева, А.В. Захарова: подготовка статьи;
 И.Н. Контиевский: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных;
 Ю.Ю. Чукурина: анализ и интерпретация данных.

Authors' contributions

S.G. Zakharov: concept and design development, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing;
 T.A. Mitina: concept and design development, verification of critical intellectual content;
 R.V. Vardanyan: data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing;
 Z.R. Tekeeva, A.V. Zakharova: article writing;
 I.N. Kontievskiy: data collection and processing, data analysis and interpretation;
 Yu.Yu. Chuksina: data analysis and interpretation.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Г. Захаров / S.G. Zakharov: <https://orcid.org/0000-0003-2847-4374>
 Т.А. Митина / T.A. Mitina: <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>
 Р.В. Варданыан / R.V. Vardanyan: <https://orcid.org/0000-0003-3842-4709>
 З.Р. Текеева / Z.R. Tekeeva: <https://orcid.org/0000-0001-8327-2500>
 И.Н. Контиевский / I.N. Kontievskiy: <https://orcid.org/0000-0001-9337-6784>
 Ю.Ю. Чукурина / Yu.Yu. Chuksina: <https://orcid.org/0000-0002-4393-1759>
 А.В. Захарова / A.V. Zakharova: <https://orcid.org/0009-0008-0134-1049>

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 ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Протокол № 3 от 16.02.2023.

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 M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute. Protocol No. 3 dated 16.02.2023.

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

Статья поступила: 12.05.2023. **Принята к публикации:** 27.06.2023.

Article submitted: 12.05.2023. **Accepted for publication:** 27.06.2023.

Клинические возможности проточной цитометрии при лимфоме Ходжкина

Ф.М. Аббасбейли¹, А.А. Феденко^{1,2}, П.А. Зейналова^{1,3}, Р.Ф. Зибиров⁴, В.Н. Гриневич², Т.Ю. Мушкарина⁴,
А.А. Мельникова⁴, М.А. Вернюк², Л.Ю. Гривцова⁴

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

²Московский 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;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁴Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Фируза Мазахировна Аббасбейли f.abbasbeyli@mcclinics.ru

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — уникальная лимфома В-клеточного происхождения, опухолевые клетки которой утратили экспрессию основных В-клеточных антигенов. По данным иммуногистохимического исследования стандартный иммунофенотип опухолевого субстрата характеризуется экспрессией таких маркеров, как CD15, CD30 и Рах-5, при этом опухолевые клетки имеют отрицательную экспрессию CD3, CD19 и в большинстве случаев также CD20 и CD45 (или экспрессируют этот антиген достаточно слабо). С помощью знаний, полученных за последние годы, удалось повысить эффективность диагностики, прогнозирования и лечения ЛХ. Проточная цитометрия как метод иммунофенотипирования при классической ЛХ практически не применялся из-за трудности разграничения единичных опухолевых клеток Березовского–Рид–Штернберга (БРШ) и опухолевого микроокружения (реактивного фона), которое очень богато клеточными элементами и представлено Т-клетками, В-клетками, эозинофилами, гистиоцитами и плазматическими клетками. Недавно в нескольких исследованиях были предприняты успешные попытки выявить клетки БРШ с использованием многопараметровой проточной цитометрии при аспирации тонкой иглой или биопсии ткани лимфатических узлов для подтверждения или дополнения результатов иммуногистохимического исследования при первичной диагностике. С учетом весьма характерного иммунофенотипа клеток БРШ проточная цитометрия в дальнейшем может стать дополнительным диагностическим методом классической ЛХ. В настоящем обзоре мы суммируем данные относительно возможности использования метода проточной цитометрии как дополнительной клинической первичной диагностической опции при классической ЛХ.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, клетка Березовского–Рид–Штернберга, проточная цитометрия

Для цитирования: Аббасбейли Ф.М., Феденко А.А., Зейналова П.А. и др. Клинические возможности проточной цитометрии при лимфоме Ходжкина. Онкогематология 2023;18(3):70–7. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-70-77

Clinical possibilities of flow cytometry in Hodgkin's lymphoma

F.M. Abbasbeyli¹, A.A. Fedenko^{1,2}, P.A. Zeynalova^{1,3}, R.F. Zibirov⁴, V.N. Grinevich², T.Yu. Mushkarina⁴, A.A. Melnikova⁴,
M.A. Vernyuk², L.Yu. Gritsova⁴

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

²P.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;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

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

Contacts: Firuza Mazakhirovna Abbasbeyli f.abbasbeyli@mcclinics.ru

Hodgkin's lymphoma (HL) is a unique lymphoma of B-cell origin, the tumor cells of which have lost the expression of main B-cell antigens. The standard immunophenotype of the tumor substrate, according to immunohistochemical

studies, is characterized by the expression of such markers as CD15, CD30 and Pax-5, while tumor cells have a negative expression of CD3, CD19 and in most cases also CD20 and CD45 (or express this antigen rather weakly). The knowledge gained in recent years has increased the effectiveness of diagnosis, prognosis and treatment of LH. Flow cytometry, as a method of immunophenotyping in classical LH, was practically not used due to the difficulty of distinguishing single Reed–Sternberg–Berezovsky tumor cells (RSB) and the tumor microenvironment (reactive background), which is very rich in cellular elements and is represented by T cells, B cells, eosinophils, histiocytes and plasma cells. However, in the recent past, several studies have successfully attempted to identify RSB cells using multiparameter flow cytometry during aspiration with a thin needle or biopsy of lymph node tissue to confirm or supplement immunohistochemical staining during primary diagnosis. Taking into account the very characteristic immunophenotype of RSB cells, the flow cytometry may become an additional diagnostic method of classical LH in the future. In this review, we summarize the data on the possibility of using the flow cytometry as an additional clinical diagnostic option in the primary diagnosis of classical LH.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, Reed–Sternberg–Berezovsky tumor cell, flow cytometry

For citation: Abbasbeyli F.M., Fedenko A.A., Zeynalova P.A. et al. Clinical possibilities of flow cytometry in Hodgkin's lymphoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(3):70–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-70-77

Введение

Заболевание, которое мы сегодня знаем как лимфома Ходжкина (ЛХ), впервые было описано сэром Томасом Ходжкиным в 1832 г. и позже названа Сэмюэлем Уилксом «болезнью Ходжкина». В классификации Всемирной организации здравоохранения (2016–2022) предложены 4 гистологических варианта классической ЛХ (кЛХ): нодулярный склероз, смешанно-клеточный, богатый лимфоцитами и вариант с лимфоидным истощением. Злокачественные клетки этих вариантов демонстрируют достаточно типичные морфологию и иммунофенотип и характеризуются экспрессией таких маркеров, как CD15 (рис. 1), CD30 (рис. 2) и Pax-5, при этом опухолевые клетки CD3, CD19 отрицательны. Также в большинстве случаев отсутствует экспрессия CD20 (рис. 3) и CD45 (рис. 4) или экспрессия этих антигенов слабо выражена.

К ЛХ относят и еще одну В-клеточную опухоль — ЛХ с нодулярным лимфоидным преобладанием, которая является морфологически родственным подтипом, но клинически и патогенетически отличается от кЛХ и редко ассоциируется с инфекцией, вызванной виру-

сом Эпштейна–Барр. В настоящее время ведется дискуссия о выделении данной лимфомы в отдельную нозологическую единицу [1–5].

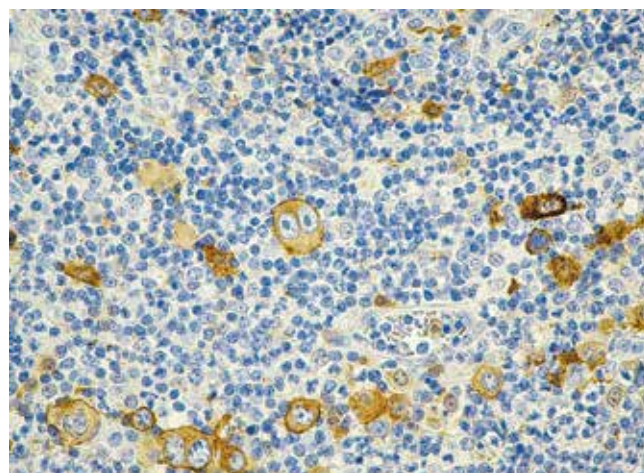


Рис. 2. CD30-положительные клетки Ходжкина (иммуногистохимическое окрашивание, ×400)

Fig. 2. CD30 positive Hodgkin's cells (immunohistochemical staining, ×400)

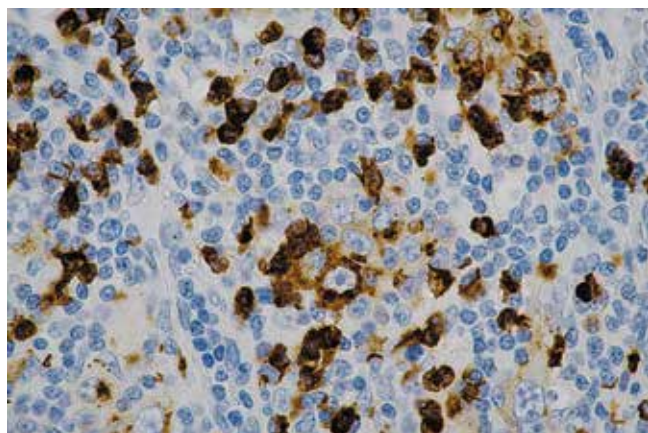


Рис. 1. CD15-положительные клетки Ходжкина (иммуногистохимическое окрашивание, ×600)

Fig. 1. CD15 positive Hodgkin's cells (immunohistochemical staining, ×600)

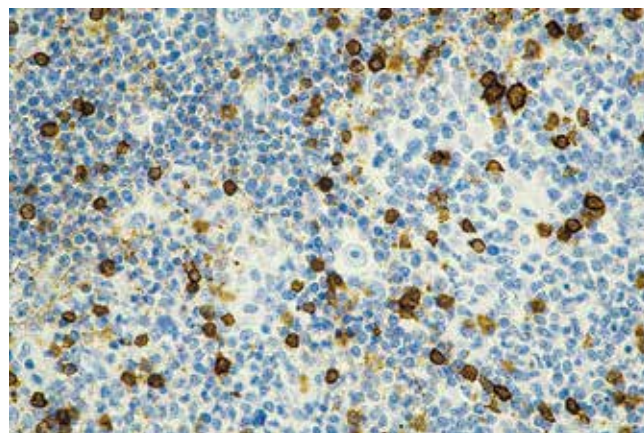


Рис. 3. CD20-отрицательные клетки Ходжкина (иммуногистохимическое окрашивание, ×400)

Fig. 3. CD20 negative Hodgkin's cells (immunohistochemical staining, ×400)

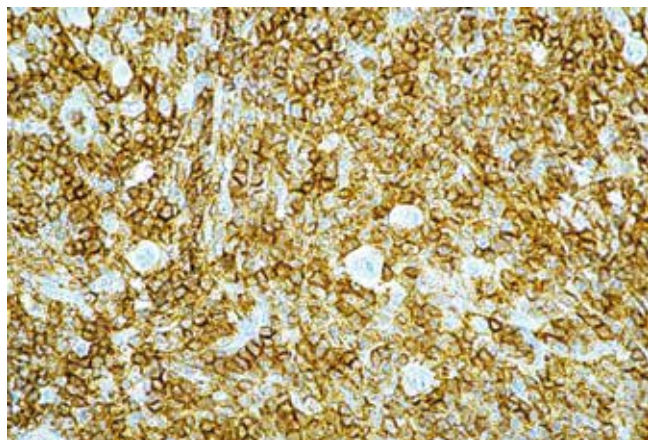


Рис. 4. CD45-отрицательные клетки Ходжкина (иммуногистохимическое окрашивание, $\times 400$)

Fig. 4. CD45 negative Hodgkin's cells (immunohistochemical staining, $\times 400$)

Лимфома Ходжкина с нодулярным лимфоидным преобладанием имеет характерную морфологию и не содержит клеток Ходжкина и Березовского—Рид—Штернберга (БРШ). Большие атипичные клетки ЛХ с нодулярным лимфоидным преобладанием определяются как лимфоидные (LP-клетки) или L- и Н-клетки. В отличие от клеток БРШ они экспрессируют В-клеточные маркеры, такие как CD20, CD79a, Pax-5, Oct-2, Bcl-1 и J-цепь иммуноглобулинов, в то время как маркеры клеток БРШ CD30 и CD15 отрицательны [6–8]. Злокачественные клетки ЛХ с нодулярным лимфоидным преобладанием редки, обычно меньше, чем клетки БРШ, и не имеют типичного большого макронуклеола. С точки зрения гистоархитектоники лимфома имеет нодулярный характер роста с макрофолликулами и расширенной сетью фолликулярных дендритных клеток, которые легко идентифицируются по маркерам CD21 и CD23 [9–11]. Среди лимфоидного микроокружения преобладают Т-хелперы ($CD3^+$, $CD4^+$ и $CD57^+$). Другие маркеры, которые часто являются положительными на LP-клетках, — BCL-6 и EMA.

Диагностические проблемы при ЛХ с нодулярным лимфоидным преобладанием возникают в случае диффузного характера роста опухоли. В такой ситуации ЛХ с нодулярным лимфоидным преобладанием сложно отличить от В-клеточной крупноклеточной лимфомы, богатой Т-клетками и гистиоцитами, в силу клеточной плеоморфности обеих лимфом и схожести иммунофенотипа. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, наличия по крайней мере одного узла достаточно для исключения В-клеточной крупноклеточной лимфомы. Также полезным дополнением будет иммуногистохимическое выявление сети фолликулярных дендритных клеток. В некоторых случаях различие между этими двумя образованиями должно быть определено клинически, поскольку в 5 % случаев ЛХ с нодулярным лимфоидным преобладанием возможна трансформация в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому. Иммуноморфологически

это может проявляться наличием диффузного инфильтрата крупных В-клеток и потерей сетей фолликулярных дендритных клеток [12–15].

В случае нодулярного склероза кЛХ капсула лимфатического узла характерно утолщена коллагеном, полосы которого разделяют узел на отдельные части. Количество отложений коллагена варьирует и может быть настолько плотным, что весь узел кажется склеротичным. Опухолевое микроокружение формирует смешанный воспалительный инфильтрат из гистиоцитов, нейтрофилов и эозинофилов. Клетки БРШ могут иметь артефакт ретракции цитоплазмы, вызванный фиксацией формалином, и поэтому их называют лакунарными. В случаях, когда смешанный воспалительный клеточный инфильтрат чересчур выражен, может возникнуть диагностическая путаница со смешанно-клеточным вариантом кЛХ. В таком случае выявление коллагена с помощью поляризации является надежным и простым методом дифференциальной диагностики этих 2 вариантов [16–18].

В случае смешанно-клеточного варианта кЛХ микроокружение также представляет собой смешанно-клеточный воспалительный инфильтрат, включающий лимфоциты, плазматические клетки, гистиоциты, эозинофилы и нейтрофилы.

В случае варианта ЛХ, богатой лимфоцитами, рассеянные клетки БРШ (рис. 5) и клетки Ходжкина (рис. 6) легко различимы на узловом или редко встречающемся диффузном клеточном фоне, который состоит из мелких лимфоцитов. Ни нейтрофилов, ни эозинофилов, как правило, нет. Узелки образуются из мелких лимфоцитов и иногда имеют зародышевые центры, при этом клетки БРШ располагаются внутри узелков, но вне зародышевых центров. Они могут напоминать LP-клетки, и этот вариант можно спутать с вариантом нодулярного лимфоидного преобладания. Различие между этими 2 формами ЛХ может быть установлено иммуногистохимически [19–21]. Редко типичные узелки ЛХ, богатой лимфоцитами, могут быть окружены волокнистыми коллагеновыми полосами, а клетки БРШ беспорядочно рассеяны среди зон, богатых Т-клетками. Возможно, в таких случаях более уместно диагностировать поражение как нодулярный склероз, тем более что иммуногистохимически установлена взаимосвязь между этими 2 подтипами ЛХ. Описаны случаи сосуществования ЛХ, богатой лимфоцитами, и смешанно-клеточного варианта ЛХ, но они очень редки [22, 23].

Лимфома Ходжкина с дефицитом лимфоцитов (лимфоидным истощением) — подтип ЛХ, при котором клетки БРШ окружены небольшим количеством реактивных (незлокачественных) лимфоцитов. Гистоархитектоника пораженных узлов может быть различной, но диагностическим признаком считается обилие клеток БРШ среди значительно меньшего лимфоцитарного микроокружения. Часто ЛХ с дефицитом лимфоцитов напоминает смешанно-клеточный вариант кЛХ,

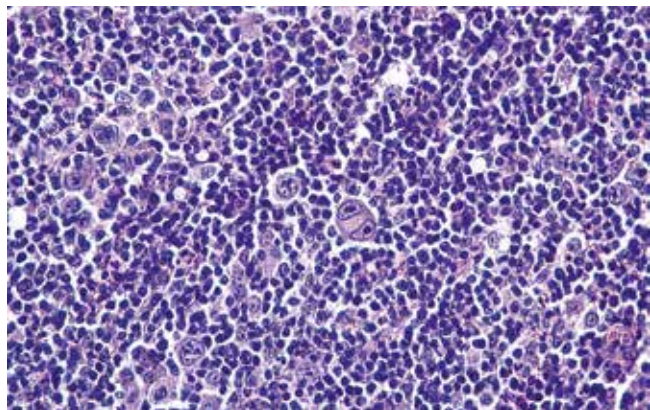


Рис. 5. Клетки Березовского—Рид—Штернберга (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$)

Fig. 5. Reed—Sternberg—Berezovsky cells (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$)

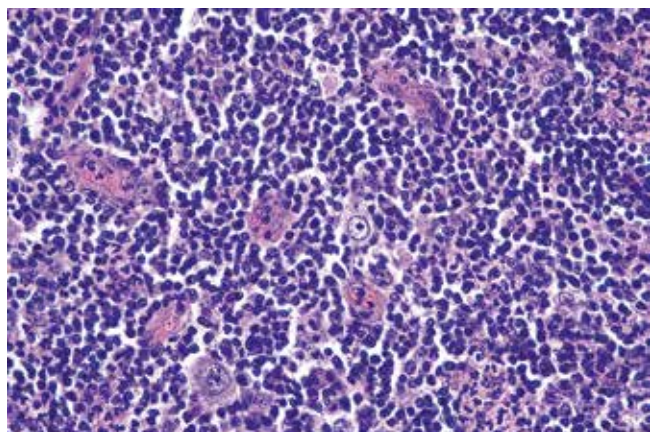


Рис. 6. Клетки Ходжкина (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$)

Fig. 6. Hodgkin's cell (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$)

однако количество клеток БРШ существенно больше. Иногда эти злокачественные клетки при таком варианте ЛХ могут казаться плеоморфными, что может свидетельствовать о саркоматозном поражении. В такой ситуации бывает трудно дифференцировать ЛХ с дефицитом лимфоцитов от анапластических крупноклеточных лимфом. Иногда при ЛХ с дефицитом лимфоцитов возможно формирование диффузного фиброза с присутствием небольшого количества клеток БРШ, что требует дифференциальной диагностики с нодулярным склерозом [3, 4, 22, 23].

Несмотря на такое многообразие вариантов, обусловленных особенностями гистоархитектоники и микроокружения опухоли, во всех случаях кЛХ выявляются клетки БРШ с особым, легко отличимым иммунофенотипом, как описано ранее.

Возможности проточной цитометрии в диагностике лимфомы Ходжкина

Наличие очень специфического иммунофенотипа клеток БРШ и их крупные размеры дают основание использовать для их выявления такой метод диагнос-

тики, как проточная цитометрия. Стандартно проточная цитометрия используется при определении варианта острых лейкозов или лимфом и оценке величины показателя минимальной остаточной болезни [24–29].

Ранее метод не использовался как диагностический инструмент при ЛХ в силу трудности выделения единичных клеток БРШ среди большого количества клеток микроокружения. Возможности метода все время совершенствуются, и с приходом в клиническую практику проточной цитометрии нового поколения с помощью нее стала возможной идентификация клеток БРШ. Так, недавно в ряде исследований были приняты попытки идентифицировать клетки БРШ с помощью проточной цитометрии в аспирационном или биопсийном материале лимфатического узла в целях подтверждения или дополнения иммуногистохимического окрашивания при диагностике ЛХ [30, 31].

Современные исследования в этой области сосредоточены на определении отличий иммунофенотипа клеток БРШ от воспалительного фона и на характеристике клеток опухолевого микроокружения, что может оказаться значимым для прогноза заболевания. На первом этапе отработки метода был использован прием с применением блокирующих антител к молекулам клеточной адгезии опухолевого микроокружения [30].

Однако по мере роста технических возможностей было продемонстрировано, что нет необходимости блокировать розеткообразование Т-клеток в случае применения проточной цитометрии высокого разрешения с одновременной оценкой на клетках образца 9 специфических параметров (оценка экспрессии на мембране антигенов CD5, CD15, CD20, CD30, CD40, CD45, CD64, CD71 и CD95). Такой подход позволил установить принципиально важные для выявления клеток БРШ антигены и несколько упростить протокол [31–34]. Принципиальными оказались комбинации антигенов CD30 и CD64, CD95 и CD40, экспрессия антигена Т-клеток CD3 в соотношении с параметром бокового светорассеяния SSC (неспецифическая характеристика в проточной цитометрии, отражающая степень гранулированности клетки, тип ее ядра), а также CD20 и CD40. Авторам исследования удалось установить, что клетки БРШ без использования антител для блокировки розеткообразования Т-клеток имеют следующие характеристики: повышенное боковое (SSC) и прямое (FSC — второй неспецифический параметр проточной цитометрии, отражающий размер клеток) рассеяние, т. е. являются более гранулированными, имеют больший размер по сравнению с нормальными лимфоцитами, гетерогенны по экспрессии общелейкоцитарного антигена CD45 (частично из-за связанных Т-клеток), в основном отрицательны в отношении антигена В-клеток CD20, также отрицательны в отношении моноцитарного антигена CD64, могут быть положительными для антигена Т-клеток CD3 (из-за связанных Т-клеток) и всегда положительны по экспрессии маркеров CD30, CD40 и CD95 [35].

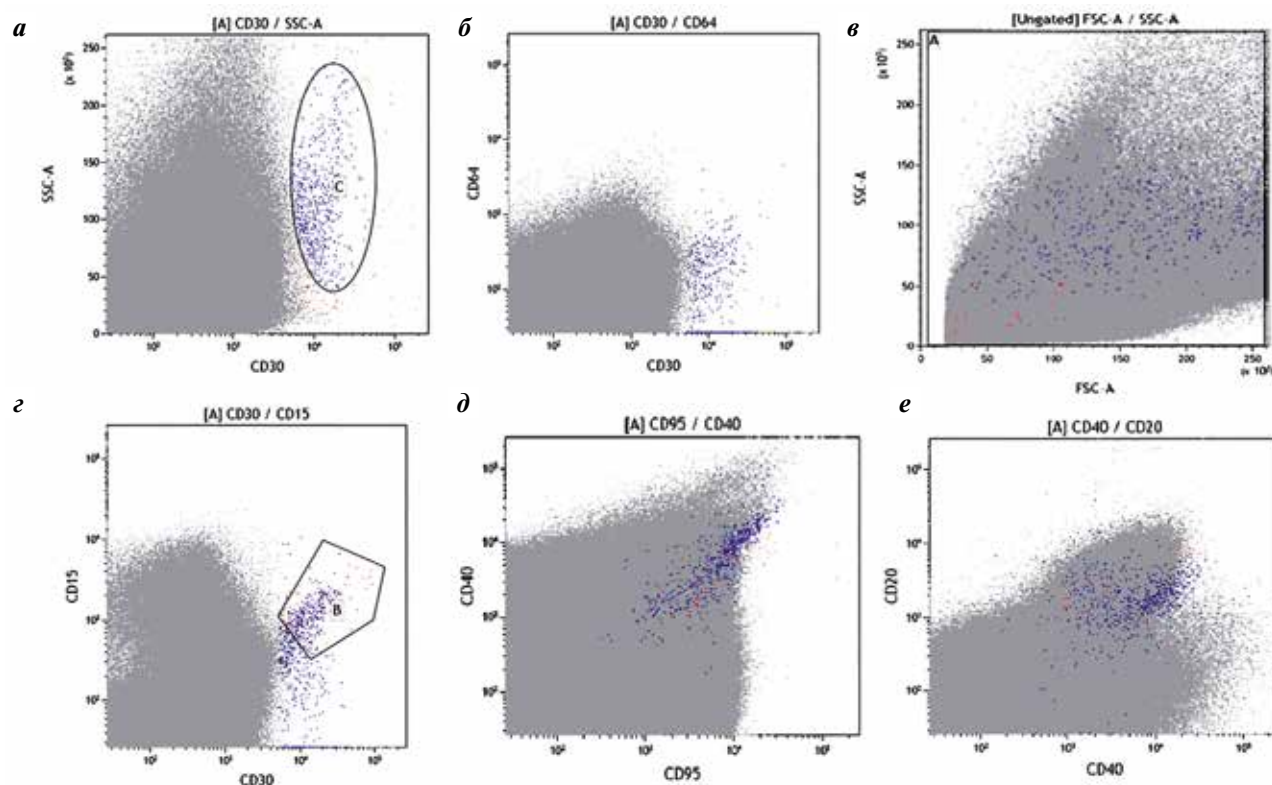


Рис. 7. Выявление клеток Березовского–Рид–Штернберга (БРШ) в биоптате лимфатического узла методом проточной цитометрии. На всех диаграммах клетки БРШ выделены синим цветом. Клетки БРШ выделены на основании отчетливой экспрессии CD30, имеют высокие и средние показатели бокового светорассеяния (SSC) (а), не экспрессируют антиген CD64 (б), в большинстве это крупные клетки с высокими показателями прямого светорассеяния (FSC) (в), с экспрессией антигена CD15 (г). Клетки БРШ положительны в отношении антигенов CD40 и CD95 (д) и большинство из них слабоположительны в отношении В-клеточного антигена CD20 (е)

Fig. 7. Detection of Reed–Sternberg–Berezovsky (RSB) cells in a lymph node biopsy by flow cytometry. On all diagrams, the RSB cells are highlighted in blue. RSB cells were isolated by distinct CD30 expression, have high and medium side scatter (SSC) parameters (a), do not express CD64 antigen (b), most of them are large cells with high forward scatter (FSC) parameters (v), with CD15 expression (g). RSB cells are positive for CD40 and CD95 antigens (d) and most of them are weakly positive for CD20 B-cell antigen (e)

Мы изучили возможности данного протокола и попытались выявить клетки БРШ в ткани лимфатических узлов у 8 пациентов с диагнозом КЛХ методом многоцветной проточной цитометрии [36]. Мы применили 8-параметровый протокол, аналогичный представленному зарубежными коллегами [8, 32]. Во всех анализируемых случаях диагноз ЛХ подтвержден морфологически и иммуногистохимически. Пример выявления клеток БРШ представлен на рис. 7. В данном случае у пациента установлен диагноз ЛХ, вариант нодулярного склероза. Клетки БРШ выделены на основании экспрессии антигена CD30 и на всех точечных диаграммах отмечены синим цветом, характеристики светорассеяния (FSC, SSC) подтверждают, что большинство клеток данной популяции — это крупные клетки. Клетки миеломоноцитарного роста исключались нами из анализа на основании экспрессии миеломоноцитарных антигенов CD33 и CD64. Клетки БРШ экспрессируют антигены CD15, CD40 и CD95, также в данном случае опухолевая популяция слабоположительна в отношении антигена В-клеток CD20. Наш опыт подтверждает возможности выявления клеток БРШ с применением многопараметровой проточной цитометрии.

Применение проточной цитометрии высокого разрешения дает возможность легко исключить другие заболевания, которые морфологически имитируют КЛХ, например анапластическую крупноклеточную В-клеточную лимфому или В-клеточную крупноклеточную лимфому, богатую Т-клетками и гистиоцитами [31]. CD30-позитивная Т-клеточная лимфома/анапластическая крупноклеточная лимфома может быть исключена на основании того, что опухолевые клетки этой лимфомы имеют более низкие показатели SSC по сравнению с клетками БРШ, а также более яркую экспрессию CD45, CD5, CD95 и вариативную экспрессию CD30 и CD71, отсутствие экспрессии CD20 [33, 37, 38]. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома может быть исключена по отсутствию CD30, яркой экспрессии CD20 и более низких показателей SSC, наличию клональных цепей иммуноглобулинов. Опухолевый субстрат метастатической мелкоклеточной карциномы при схожести показателей SSC и FSC отличает от клеток БРШ отсутствие экспрессии антигенов CD30 и CD40. Кроме того, опухоль демонстрирует полное отсутствие CD45 при проточной цитометрии, что не типично для клеток БРШ, где экспрессия общелейкоцитарного антигена CD45 является слабой.

Вариант ЛХ с нодулярным лимфоидным преобладанием не может быть установлен с применением описанного метода, однако подтверждение данного диагноза с помощью проточной цитометрии все-таки возможно. Так, установлено, что LP-клетки положительны на CD20 и отрицательны на CD15 и CD30. Воспалительный фон при ЛХ с нодулярным лимфоидным преобладанием представлен CD4⁺-/CD57⁺-Т-клетками.

Как уже описано ранее, В-клеточная лимфома, богатая Т-клетками, может быть определена по яркой и мономорфной экспрессии CD20 в крупных опухолевых клетках. Опухолевые клетки этой лимфомы также экспрессируют другие В-клеточные маркеры, в том числе BCL-6, и не экспрессируют CD15 и CD30, что четко исключает диагноз ЛХ в этом случае. Опухолевое микроокружение данной лимфомы гетерогенно и представлено различными субпопуляциями Т-клеток [39].

Реактивная гиперплазия лимфатических узлов при таком методе может быть исключена на основании сохранения гистологической структуры, присутствия лимфоцитов с нормальным неизмененным иммунофенотипом и отсутствия крупных CD30⁺CD15⁺-клеток.

Недавно был предложен метод надежного выявления LP-опухолевых клеток с применением многопараметровой проточной цитометрии [7]. Подход к идентификации LP-клеток аналогичен таковому при иммунофенотипировании клеток Ходжкина при кЛХ. Авторами использована комбинация антигенов CD20, CD38, CD40, CD54, CD71, а также CD32 и CD71 для идентификации LP-клеток. Для исключения неопухолевых клеток применена комбинация антигенов CD5, CD10 и CD64. Для оценки образования розеток применяется сочетание антигенов CD5 и CD45. Параллельно оцениваются содержание ДНК (с использованием ДНК-связывающего красителя DAPI) и ядерная экспрессия антигена BCL-6. Подобно иммунофенотипу, описанному при иммуногистохимическом исследовании, методом проточной цитометрии было показано, что LP-клетки демонстрируют рестрикцию поверхностных легких цепей иммуноглобулинов. Экспрессия В-клеточных антигенов CD19 и CD20 в данном случае сопоставима с реактивными В-клетками, также наблюдалась яркая экспрессия CD40 и BCL-6. LP-клетки не экспрессируют CD5, CD10, CD15, CD30 или CD64.

Такой подход обеспечил выявление опухолевых клеток с высокими чувствительностью и специфичностью, и популяция LP-клеток была обнаружена во всех оцененных случаях ЛХ с нодулярным лимфоидным преобладанием (чувствительность 100 %). Данное исследование подтвердило, что LP-клетки взаимодействуют с Т-клетками с меньшей avidностью, чем клетки БРШ, а молекулы адгезии CD54 и CD50, вероятно, опосредуют это взаимодействие. Дополнительно установлено, что LP-клетки практически не экспрессируют лиганды программируемой клеточной гибели PD-L1 или PD-L2.

Также проточная цитометрия — удобный метод для характеристики опухолевого микроокружения, что может оказаться полезным в плане выявления дополнительных прогностических биомаркеров. Много внимания было уделено иммунофенотипическим особенностям реактивных Т-клеток при ЛХ в попытке выявить их диагностическую значимость. В некоторых исследованиях показано увеличение соотношения CD4:CD8, в других продемонстрирована повышенная экспрессия CD7, а в ряде — повышенная экспрессия Т-регуляторных клеток при ЛХ.

Данные относительно Т-регуляторного индекса (соотношение CD4:CD8) оказались противоречивы. Так, в некоторых исследованиях показано увеличение соотношения при ЛХ, в то время как в других не обнаружено значительных различий между ЛХ и реактивными лимфатическими узлами. Таким образом, на данный момент Т-регуляторный индекс не может использоваться в качестве диагностического критерия ЛХ.

При сопоставлении иммунофенотипа воспалительного фона при ЛХ и реактивной лимфоидной гиперплазии выявлены существенные различия: при ЛХ наблюдаются увеличение количества CD4⁺-Т-клеток, CD25⁺-Т-регуляторных клеток и уменьшение количества В-клеток по сравнению с реактивной лимфоидной гиперплазией.

Установлены и некоторые особенности реактивного микроокружения при различных подтипах ЛХ. Так, соотношение Т- и В-клеток является самым высоким в подтипах нодулярного склероза и ЛХ с дефицитом лимфоцитов и самым низким в случае смешанно-клеточного варианта ЛХ.

При сравнении иммунофенотипа Т-клеток в реактивных лимфатических узлах с ЛХ показано, что соотношение CD4:CD8 в случае ЛХ выше, чем при гиперплазии, при этом CD4⁺-Т-клетки ЛХ демонстрируют более яркую экспрессию CD7 (CD7⁺⁺). Данный признак различался и в подтипах ЛХ: нодулярный склероз характеризуют более высокое соотношение CD4:CD8 и присутствие популяции CD4⁺CD7⁺⁺. Смешанно-клеточный вариант ЛХ по данной характеристике оказался схожим с реактивной гиперплазией. Т-клетки микроокружения ЛХ с нодулярным лимфоидным преобладанием демонстрировали более слабую экспрессию CD7 по сравнению с кЛХ и реактивной гиперплазией [40, 41].

Заключение

С помощью знаний, накопленных за последние годы, удалось улучшить диагностику, прогнозирование и лечение ЛХ. Основным диагностическим инструментом по-прежнему остаются морфологическое и иммуногистохимическое исследования биоптата опухоли. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, является важным инструментом при стадировании опухоли. Успешные попытки выявить клетки БРШ с использованием

многопараметровой проточной цитометрии при аспирации тонкой иглой или биопсии ткани лимфатических узлов для подтверждения или дополнения результатов иммуногистохимического исследования при

первичной диагностике позволяют рассматривать метод проточной цитометрии в качестве дополнительной диагностической опции, а также способа выявления новых маркеров прогноза ЛХ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hodgkin. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Med Chir Trans* 1832;17:68–114. DOI: 10.1177/095952873201700106
- Wilks S. Cases of enlargement of the lymphatics glands and spleen (or, Hodgkin's disease) with remarks. *Guys Hosp Rep* 1856;11:56–67.
- Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;19;127(20):2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569
- Cree I.A. The WHO Classification of Haematolymphoid Tumours. *Leukemia* 2022;36(7):1701–2. DOI: 10.1038/s41375-022-01625-x
- Chang K.C., Khen N.T., Jones D., Su I.J. Epstein–Barr virus is associated with all histological subtypes of Hodgkin lymphoma in Vietnamese children with special emphasis on the entity of lymphocyte predominance subtype. *Hum Pathol* 2005;36(7):747–55. DOI: 10.1016/j.humpath.2005.05.003
- Gemici A., Aydogdu I., Terzi H. et al. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma in daily practice: A multicenter experience. *Hematol Oncol* 2018;36(1):116–20. DOI: 10.1002/hon.2460
- Shankar A.G., Roques G., Kirkwood A.A. et al. Advanced stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma in children and adolescents: clinical characteristics and treatment outcome – a report from the SFCE & CCLG groups. *Br J Haematol* 2017;177(1):106–15. DOI: 10.1111/bjh.14518
- Fromm J.R., Thomas A., Wood B.L. Characterization and purification of neoplastic cells of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma from lymph nodes by flow cytometry and flow cytometric cell sorting. *Am J Pathol* 2017;187(2):304–17. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.10.007
- Savage K.J., Mottok A., Fanale M. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Semin Hematol* 2016;53(3):190–202. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2016.05.009
- Goel A., Fan W., Patel A.A. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: biology, diagnosis and treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;14(4):261–70. DOI: 10.1016/j.clml.2014.01.006
- Sohani A.R., Jaffe E.S., Harris N.L. et al. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma with atypical T cells: a morphologic variant mimicking peripheral T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2011;35(11):1666–78. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31822832de
- Dorfman D.M., Hwang E.S., Shahsafaei A., Glimcher L.H. T-bet, a T cell-associated transcription factor, is expressed in Hodgkin's lymphoma. *Hum Pathol* 2005;36(1):10–5. DOI: 10.1016/j.humpath.2004.10.006
- Taylor C.R. Hodgkin's disease is a non-Hodgkin lymphoma. *Hum Pathol* 2005;36(1):1–4. DOI: 10.1016/j.humpath.2004.12.006
- Visser L., Rutgers B., Diepstra A. et al. Characterization of the microenvironment of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Int J Mol Sci* 2016;17(12):2127. DOI: 10.3390/ijms17122127
- Nathwani B.N., Vornanen M., Winkelmann R. et al. Intranodular clusters of activated cells with T follicular helper phenotype in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: a pilot study of 32 cases from Finland. *Hum Pathol* 2013;44(9):1737–46. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.02.010
- Sharma S., Dey P., Mitra S. et al. Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma grade 2: a diagnostic challenge to the cytopathologists. *Cancer Cytopathol* 2017;125(2):104–13. DOI: 10.1002/cncy.21799
- Marcheselli R., Bari A., Tadmor T. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio at diagnosis is an independent prognostic factor in patients with nodular sclerosis Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study involving 990 patients. *Hematol Oncol* 2017;35(4):561–6. DOI: 10.1002/hon.2359
- Ansell S.M. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2016;91(4):434–42. DOI: 10.1002/ajh.24272
- Cheng C.L., O'Connor S. T cell-rich lymphoid infiltrates with large B cells: a review of key entities and diagnostic approach. *J Clin Pathol* 2017;70(3):187–201. DOI: 10.1136/jclinpath-2016-204065
- Scheidt V., Hansmann M.L., Schuhmacher B. et al. Atypical variants of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma show low microvessel density and vessels of distention type. *Hum Pathol* 2017;60:129–36. DOI: 10.1016/j.humpath.2016.10.008
- Carbone A., Gloghini A., Caruso A. The impact of EBV and HIV infection on the microenvironmental niche underlying Hodgkin lymphoma pathogenesis. *Int J Cancer* 2017;140(6):1233–45. DOI: 10.1002/ijc.30473
- Swerdlow S.H. Lymphoma classification and the tools of our trade: an introduction to the 2012 USCAP Long Course. *Mod Pathol* 2013;26(Suppl 1):S1–14. DOI: 10.1038/modpathol.2012.177
- Campo E., Swerdlow S.H., Harris N.L. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117(19):5019–32. DOI: 10.1182/blood-2011-01-293050
- Гривцова Л.Ю., Мушкарина Т.Ю., Лунин В.В., Зейналова П.А. Проточная цитометрия при диагностике плазмноклеточных опухолей и оценке минимальной остаточной болезни. *Онкогематология* 2021;16(3):16–25. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-16-25
- Grivtsova L.Yu., Mushkarina T.Yu., Lunin V.V., Zeynalova P.A. Flow cytometry in the diagnosis of plasma cell tumors and assessment of minimal residual disease. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(3):16–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-16-25
- Чернышева О.А., Гривцова Л.Ю., Серебрякова И.Н. и др. Диагностика острых лимфобластных лейкозов из Т-линейных предшественников и подходы к мониторингу минимальной остаточной болезни. *Клиническая онкогематология* 2019;12(1):79–85. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-79-85
- Chernysheva O.A., Grivtsova L.Yu., Serebryakova I.N. et al. Diagnosis of acute lymphoblastic leukemia originating from T-lineage precursors and approaches to minimal residual disease monitoring. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2019;12(1):79–85. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-79-85
- Безнос О.А., Гривцова Л.Ю., Тулицын Н.Н. Оптимизация проточно-цитометрических протоколов детекции минимальной остаточной болезни при острых лимфобластных лейкозах. *Медицинский алфавит* 2018;1(5):36–9.
- Beznos O.A., Grivtsova L.Yu., Tupitsyn N.N. Optimization of flow-cytometry protocols for detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet* 2018;1(5):36–9. (In Russ.).
- Гривцова Л.Ю., Купрышина Н.А., Френкель М.А. и др. Диагностика и иммунофенотипические особенности бластных клеток при острых миелоидных лейкозах: экспрессия пан-миелоидных и линейно-нерестриктированных антигенов. *Медицинский алфавит* 2017;4(28):17–21.

- Gritsova L.Yu., Kupryshina N.N., Frenkel M.A. et al. Diagnosis and immunophenotypic features of blast cells in acute myeloid leukemia: pan-myeloid and linear-nonrestricted antigens. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet* 2017;4(28):17–21. (In Russ.)
28. Гальцева И.В., Смирнова С.Ю., Паровичникова Е.Н. Методические аспекты детекции минимальной остаточной болезни у больных острыми лейкозами. *Гематология и трансфузиология* 2022;67(1):108–20. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-108-120
 - Galtseva I.V., Smirnova S.Yu., Parovichnikova E.N. Methodological aspects of the detection of minimal residual disease in patients with acute leukemia. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2022;67(1):108–20. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-108-120
 29. Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Паровичникова Е.Н. и др. Мониторинг минимальной остаточной болезни и В-клеточных субпопуляций у больных острым В-лимфобластным лейкозом, леченных по протоколу «ОЛЛ-2016». *Гематология трансфузиология* 2021;66(2):192–205. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-192-205
 - Galtseva I.V., Davydova Yu.O., Parovichnikova E.N. et al. Minimal residual disease and b-cell subpopulation monitoring in acute B-lymphoblastic leukaemia patients treated on rll-2016 protocol. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2021;66(2):192–205. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-192-205
 30. Fromm J.R., Kussick S.J., Wood B.L. Identification and purification of classical Hodgkin cells from lymph nodes by flow cytometry and flow cytometric cell sorting. *Am J Clin Pathol* 2006;126(5):764–80. DOI: 10.1309/7371-XK6F-6P74-74XX
 31. Fromm J.R., Thomas A., Wood B.L. Flow cytometry can diagnose classical Hodgkin lymphoma in lymph nodes with high sensitivity and specificity. *Am J Clin Pathol* 2009;131(3):322–32. DOI: 10.1309/AJCPW3UN9DYLDSPB
 32. Fromm J.R., Wood B.L. A six-color flow cytometry assay for immunophenotyping classical Hodgkin lymphoma in lymph nodes. *Am J Clin Pathol* 2014;141(3):388–96. DOI: 10.1309/AJCPQ1SVOXBHMMAM
 33. Wu D., Wood B.L., Dorer R., Fromm J.R. Utility of flow cytometry for immunophenotyping double-hit lymphomas. *Cytometry B Clin Cytom* 2013;84(6):398. DOI: 10.1002/cyto.b.21117
 34. Wu D., Wood B.L., Fromm J.R. Flow cytometry for non-Hodgkin and classical Hodgkin lymphoma. *Methods Mol Biol* 2013;971:27–47. DOI: 10.1007/978-1-62703-269-8_2
 35. Engert A., Plütschow A., Eich H.T. et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363(7):640–52. DOI: 10.1056/NEJMoa1000067
 36. Аббасбейли Ф.М., Феденко А.А., Зейналова П.А. и др. Выявление клеток Березовского–Рид–Штернберга в лимфатических узлах при классической лимфоме Ходжкина методом проточной цитометрии. *Альманах клинической медицины* 2023;51(2):134–42. DOI: 10.18786/2072-0505-2023-51-015
 - Abbasbeyli F.M., Fedenko A.A., Zeynalova P.A. et al. Identification of Reed–Berezovsky–Sternberg cells in lymphatic nodes in classic Hodgkin's lymphoma by flow cytometry: a clinical case series. *Al'manah klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine* 2023;51(2):134–42. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2023-51-015
 37. Jiang M., Bennani N.N., Feldman A.L. Lymphoma classification update: B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Expert Rev Hematol* 2017;10(5):405–15. DOI: 10.1080/17474086.2017.1318053
 38. Roshal M., Wood B.L., Fromm J.R. Flow cytometric detection of the classical Hodgkin lymphoma: clinical and research applications. *Adv Hematol* 2011;2011:387034. DOI: 10.1155/2011/387034
 39. Kelly K.M., Sposto R., Hutchinson R. et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2011;117(9):2596–603. DOI: 10.1182/blood-2010-05-285379
 40. Bosler D.S., Douglas-Nikitin V.K., Harris V.N., Smith M.D. Detection of T-regulatory cells has a potential role in the diagnosis of classical Hodgkin lymphoma. *Cytometry B Clin Cytom* 2008;74(4):227–35. DOI: 10.1002/cyto.b.20407
 41. Hudnall S.D., Betancourt E., Barnhart E., Patel J. Comparative flow immunophenotypic features of the inflammatory infiltrates of Hodgkin lymphoma and lymphoid hyperplasia. *Cytometry B Clin Cytom* 2008;74(1):1–8. DOI: 10.1002/cyto.b.20376

Вклад авторов

Ф.М. Аббасбейли: анализ клинических данных, написание текста статьи;
 А.А. Феденко, П.А. Зейналова, Р.Ф. Зибиров, В.Н. Гриневич, М.А. Вернюк: общее руководство исследованием, редактирование статьи;
 Т.Ю. Мушкарina: выполнение проточно-цитометрических исследований;
 А.А. Мельникова: выполнение преаналитического этапа работы, анализ данных проточной цитометрии;
 Л.Ю. Привцова: разработка дизайна исследования, анализ данных проточной цитометрии, общее руководство исследованием.

Authors' contributions

F.M. Abbasbeyli: analysis of clinical data, article writing;
 A.A. Fedenko, P.A. Zeynalova, R.F. Zibirov, V.N. Grinevich, M.A. Vernyuk: general study management, article editing;
 T.Yu. Mushkarina: flow cytometric studies;
 A.A. Melnikova: preanalytical stage, analysis of flow cytometry data;
 L.Yu. Gritsova: study design development, analysis of flow cytometry data, general study management.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>
 А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>
 П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
 Р.Ф. Зибиров / R.F. Zibirov: <https://orcid.org/0000-0001-5252-0436>
 Т.Ю. Мушкарina / T.Yu. Mushkarina: <https://orcid.org/0000-0002-1266-1792>
 А.А. Мельникова / A.A. Melnikova: <https://orcid.org/0000-0001-7229-2813>
 М.А. Вернюк / M.A. Vernyuk: <https://orcid.org/0000-0003-1497-2436>
 Л.Ю. Привцова / L.Yu. Gritsova: <https://orcid.org/0000-0001-9103-9688>

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: 09.06.2023. **Принята к публикации:** 13.07.2023.

Article submitted: 09.06.2023. **Accepted for publication:** 13.07.2023.

Динамика уровня скорости клубочковой фильтрации у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой на этапе индукционной иммунополихимиотерапии

А.С. Ноздричева, И.Б. Лысенко, Н.К. Гуськова, М.А. Коновальчик, А.А. Маслов, Е.В. Шалашная
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037
Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63

Контакты: Анастасия Сергеевна Ноздричева anozdis@mail.ru

Цель исследования – изучить динамику уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на этапе индукционной иммунополихимиотерапии (ПХТ) у пациентов с впервые выявленной диффузной В-крупноклеточной лимфомой.

Материалы и методы. В исследование были включены 39 пациентов с впервые выявленной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, получавшие специализированное лечение на базе отделения онкогематологии НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону). Пациентам проводилась индукционная ПХТ по схеме R-CHOP (ритуксимаб, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) с поддерживающей терапией (аллопуринол). Забор крови осуществляли в 0, 24, 48, 72, 120 ч и 21-й день 1-го цикла ПХТ. СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPIcre (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based). Статистическую обработку данных проводили в программе IBM SPSS Statistics 23.

Результаты. До начала ПХТ (0 ч) пациенты были разделены на 2 группы по уровню СКФ: группа А – пациенты со СКФ >90 мл/мин/1,73 м²; группа Б – пациенты со СКФ <90 мл/мин/1,73 м². У пациентов группы А не отмечено статистически значимых изменений в уровне СКФ в процессе проведения ПХТ. Пациенты группы Б острее реагировали на введение ПХТ, что проявлялось в еще большем снижении уровня СКФ на 48 ч лечения, а на 120 ч показатель СКФ приближался к оптимальным значениям. На 21-й день от начала курса ПХТ исследуемый показатель возвращался к начальным значениям на 0 ч. Далее пациенты групп были разделены на подгруппы в зависимости от стадии заболевания: в группе А было 12 пациентов с I–II стадиями и 15 – с III–IV; в группе Б оказалось равное число пациентов с I–II и III–IV стадиями – по 6 человек. В группе А у пациентов с I–II и III–IV стадиями до начала ПХТ (0 ч) и в процессе проводимого лечения различий в СКФ не отмечено. В группе Б пациенты с I–II и III–IV стадиями до начала ПХТ имели схожую СКФ, а в ходе проведения лечения отражали отмеченную ранее общегрупповую тенденцию в динамике уровня СКФ.

Заключение. У пациентов с изначально сниженной СКФ наблюдается дальнейшее, еще более выраженное ее уменьшение в ходе проводимой ПХТ. Отсутствие статистически значимых различий в уровне СКФ в зависимости от стадии заболевания позволяет сделать вывод о ведущей роли не столько стадии заболевания и объема опухоли, сколько изначально функционального статуса почек в развитии почечной дисфункции у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой при проведении терапии по схеме R-CHOP.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, иммунополихимиотерапия, R-CHOP, скорость клубочковой фильтрации, почечная дисфункция

Для цитирования: Ноздричева А.С., Лысенко И.Б., Гуськова Н.К. и др. Динамика уровня скорости клубочковой фильтрации у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой на этапе индукционной иммунополихимиотерапии. Онкогематология 2023;18(3):78–83. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-78-83

Glomerular filtration rate dynamics in patients with diffuse large B-cell lymphoma during induction immunopolychemotherapy

A.S. Nozdricheva, I.B. Lysenko, N.K. Guskova, M.A. Konovalchik, A.A. Maslov, E.V. Shalashnaya

National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th liniya St., Rostov-on-Don 344037, Russia

Contacts: Anastasia Sergeevna Nozdricheva anozdis@mail.ru

Aim. To study the glomerular filtration rate (GFR) dynamics during induction immunopolychemotherapy (PCT) in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma.

Materials and methods. The study included 39 patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma who received specialized treatment in oncohematology department of National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don). Patients underwent induction PCT according to the R-CHOP (rituximab, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone) regimen with accompanying therapy (allopurinol). Blood sampling was carried out at 0, 24, 48, 72, 120 hours and 21 days of the 1st PCT cycle. GFR was calculated using the SKD-EPIcre formula (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based). Statistical data processing was carried out using the IBM SPSS Statistics 23 program.

Results. According to the GFR level before the start of chemotherapy (0 hours), the patients were divided into two groups: group A with GFR >90 ml/min/1.73 m² and group B with GFR <90 ml/min/1.73 m². In group A, there were no significant dynamic changes in the GFR level during PCT. Group B patients reacted more acutely to the administration of PCT, which was manifested in an even greater decrease in the GFR level at 48 hours of PCT, and at 120 hours of PCT, the GFR approached the optimal values. On the 21st day from the start of the 1st PCT course, the studied indicator returned to its initial values at 0 hour. Further, the patients of these groups were divided into subgroups depending on the disease stage: group A consisted of 12 people with stages I–II and 15 people with stages III–IV. In group B, there were an equal number of patients with stages I–II and III–IV – 6 people. In group A, in patients with stages I–II and III–IV before the start of PCT (0 hours) and during PCT, there were no differences in the GFR level dynamics. In group B, patients with stages I–II and III–IV had similar GFR before the start of PCT, and during treatment, they reflected the previously noted general group trend in GFR level dynamics.

Conclusion. The study found that in patients with initially low GFR level, a further, even more pronounced decrease in GFR during PCT is observed. At the same time, the absence of significant differences in GFR level depending on disease stage allows us to conclude that the leading role is not so much the stage of the disease and tumor volume, but rather the initial functional status of the kidneys in the development of renal dysfunction in patients with diffuse large B-cell lymphoma during R-CHOP therapy.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, immunopolychemotherapy, R-CHOP, glomerular filtration rate, renal dysfunction

For citation: Nozdricheva A.S., Lysenko I.B., Guskova N.K. et al. Glomerular filtration rate dynamics in patients with diffuse large B-cell lymphoma during induction immunopolychemotherapy. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(3):78–83. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-78-83

Введение

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является высокоагрессивной и самой часто встречающейся неходжкинской лимфомой и составляет около 25–50 % всех случаев неходжкинских лимфом. Проводимая иммунополихимиотерапия (ПХТ) по схеме R-CHOP (ритуксимаб, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) у больных ДВКЛ позволяет достичь общей 5-летней выживаемости 85,7 % и беспрогрессивной выживаемости 75,5 % [1]. Использование таргетной терапии и блокировки иммунных контрольных точек позволило значительно увеличить выживаемость [2]. Несмотря на достигнутые успехи в лечении онкологических заболеваний, по-прежнему остается актуальной проблема токсичности противоопухолевой терапии [3], к наиболее значимым осложнениям которой относят поражение почек.

Поражение почек может приводить к повышению концентрации лекарственных препаратов и, как следствие, к усилению токсических эффектов, увеличению сроков госпитализации и ухудшению качества жизни пациентов. Однако вопрос развития дисфункции почек и динамики ее биохимических маркеров у пациентов с ДВКЛ в литературе освещен слабо, преимущественно на примере отдельных клинических случаев.

Цель исследования — изучить динамику уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на этапе ин-

дукционной ПХТ у пациентов с впервые выявленной ДВКЛ.

Материалы и методы

В исследование включены 39 больных (18 женщин, 21 мужчина) с впервые выявленной ДВКЛ, получавшие специализированное лечение на базе отделения онкогематологии НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону) в 2021 г. Средний возраст пациентов составил 56,6 ± 2,2 года.

Пациентам проводилась индукционная ПХТ по схеме R-CHOP с сопроводительной терапией (аллопуринол 300 мг/сут). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Забор крови осуществляли в 0, 24, 48, 72, 120 ч и 21-й день 1-го цикла ПХТ.

Концентрацию сывороточного креатинина определяли энзиматическим методом (VITROS 5600, США), СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPIcre (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based) [4].

Для статистического анализа данных использовали программу IBM SPSS Statistics 23. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для нормально распределенных признаков вычисляли среднее значение (M) ± стандартную ошибку (m). Для оценки различий применяли

параметрический критерий Стьюдента. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В зависимости от уровня СКФ до начала ПХТ пациенты были разделены на 2 группы: группа А — 27 пациентов со СКФ >90 мл/мин/1,73 м² (средний возраст $53,0 \pm 2,6$ года); группа Б — 12 пациентов со СКФ <90 мл/мин/1,73 м² (средний возраст $70,0 \pm 2,0$ года). В группе А уровень СКФ составил $104,2 \pm 1,9$ мл/мин/1,73 м², тогда как в группе Б СКФ была ниже на 34,8 % — $67,9 \pm 3,1$ мл/мин/1,73 м² (см. рисунок), что соответствует стадии С2 хронической болезни почек по классификации KDIGO [4].

В группе А не отмечено статистически значимых изменений в уровне СКФ в процессе проведения ПХТ (см. рисунок).

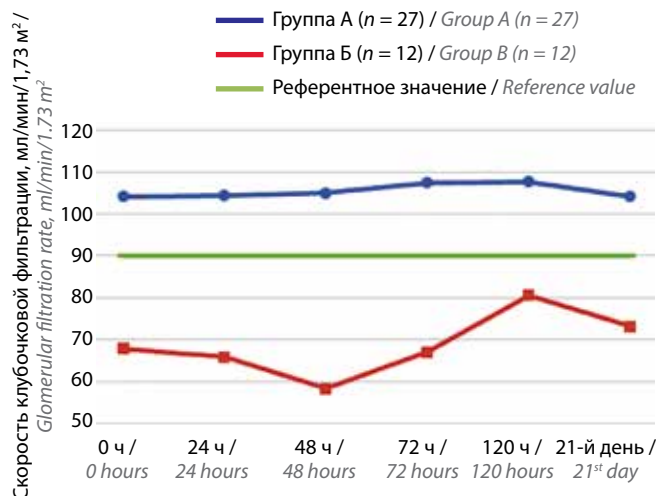
В группе Б на 2-й день (48 ч) от начала курса ПХТ наблюдалось снижение на 14 % СКФ от исходных значений (0 ч) — $58,3 \pm 2,0$ мл/мин/1,73 м². Однако на 5-й день (120 ч) уровень СКФ на 19 % превышал исходные значения — $80,6 \pm 2,6$ мл/мин/1,73 м². К 21-му дню уровень СКФ возвращался к начальным значениям и составил $73,2 \pm 6,4$ мл/мин/1,73 м² (см. рисунок).

Далее пациенты групп А и Б были разделены на подгруппы в зависимости от стадии заболевания для оценки возможного влияния распространенности опухолевого процесса на развитие почечной дисфункции. Группу А составили 12 пациентов с I–II стадиями (средний возраст — $53,5 \pm 13,6$ года) и 15 пациентов с III–IV стадиями (средний возраст — $52,5 \pm 11,3$ года). В группе Б оказалось равное число пациентов с I–II

и III–IV стадиями — по 6 человек (средний возраст — $73,3 \pm 4,3$ и $66,7 \pm 3,8$ года соответственно).

В группе А до начала ПХТ (0 ч) у пациентов с I–II и III–IV стадиями не отмечено статистически значимых различий по уровню СКФ, который находился в пределах референтных значений и составил $104,8 \pm 3,3$ и $103,7 \pm 2,1$ мл/мин/1,73 м² соответственно. Различий в динамике СКФ в процессе проводимой ПХТ не выявлено (см. таблицу).

В группе Б пациенты с I–II и III–IV стадиями до начала ПХТ имели схожий уровень СКФ — $66,3 \pm 4,5$



Динамика уровня скорости клубочковой фильтрации на этапе индукционной иммунополихимиотерапии у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой

Glomerular filtration rate dynamics during induction immunopolychemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma

Уровень скорости клубочковой фильтрации на этапе индукционной иммунополихимиотерапии у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой в зависимости от стадии заболевания, мл/мин/1,73 м²

Glomerular filtration rate during induction immunopolychemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma depending on disease stage, ml/min/1.73 m²

Точка измерения Measuring point	Группа А Group A		Группа Б Group B	
	I–II стадии (n = 12) Stage I–II (n = 12)	III–IV стадии (n = 15) Stage III–IV (n = 15)	I–II стадии (n = 6) Stage I–II (n = 6)	III–IV стадии (n = 6) Stage III–IV (n = 6)
0 ч 0 hours	104,8 ± 3,3	103,7 ± 2,1	66,3 ± 4,5	69,7 ± 2,2
24 ч 24 hours	105,6 ± 5,6	103,3 ± 2,2	69,6 ± 3,9	62,2 ± 2,0
48 ч 48 hours	104,1 ± 3,9	105,8 ± 2,6	57,2 ± 1,7*	59,5 ± 2,8*
72 ч 72 hours	108,5 ± 4,2	106,7 ± 2,4	65,0 ± 5,1	69,0 ± 1,4
120 ч 120 hours	107,8 ± 4,2	107,5 ± 2,2	77,08 ± 4,3*	83,0 ± 1,9*
21-й день 21st day	107,3 ± 4,4	102,9 ± 2,5	74,14 ± 6,0	72,2 ± 8,8

*Статистически значимые различия по сравнению со значением в 0 ч в этой группе ($p < 0,05$).

*Statistically significant differences compared to 0 point in this group ($p < 0.05$).

и $69,7 \pm 2,2$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ соответственно. В ходе проведения лечения у всех пациентов отмечалась ранее общегрупповая тенденция в динамике СКФ, выражающаяся в ее снижении на 3-й день ПХТ до $57,2 \pm 1,7$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ у пациентов с I–II стадиями и $59,5 \pm 2,8$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ — у пациентов с III–IV стадиями. На 5-й день ПХТ у пациентов обеих подгрупп наблюдалось возрастание СКФ до $77,08 \pm 4,3$ и $83,0 \pm 1,9$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ соответственно (см. таблицу).

Таким образом, изменений уровня СКФ в зависимости от стадии заболевания в нашем исследовании не выявлено.

Обсуждение

Таким образом, у пациентов с изначально нормальной функцией почек не наблюдалось изменений в СКФ. Однако больные с уже сниженным уровнем СКФ до начала лечения острее реагировали на введение ПХТ, что проявлялось в еще большем снижении СКФ на 2-й день лечения. К 5-му дню ПХТ показатель СКФ приближался к оптимальным значениям. На 21-й день от начала курса ПХТ исследуемый показатель возвращался к начальным значениям на 0 ч (см. рисунок).

Эффективное применение противоопухолевых препаратов невозможно без профилактики и коррекции их токсических воздействий. Известно, что доксорубин может вызывать раннее повреждение клубочков и отсроченное повреждение канальцев, циклофосфамид — дистальных отделов канальцев, а винкристин и циклофосфамид, в свою очередь, могут провоцировать развитие синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона [5]. Также при высокоагрессивных лимфомах встречается опухолеассоциированная кристаллическая нефропатия, обусловленная отложением кристаллов мочевой кислоты в просвете канальцев, освобождающейся в результате быстрой гибели опухолевых клеток [6]. Своевременное выявление органных нарушений и проведение сопроводительной терапии — залог достижения благоприятного исхода лечения.

Для выявления дисфункции почек общепринятым маркером считаются концентрация креатинина в крови и расчет СКФ. Тем не менее данных по анализу динамики уровня креатинина и СКФ у пациентов с ДВКЛ при проведении ПХТ в литературе не встречается. Проводимые исследования преимущественно направлены на оценку общей эффективности и токсичности

ПХТ [7] и высокодозной химиотерапии [8]. В работе Б.Т. Джумабаевой и соавт. проводились гистологическое, иммуногистохимическое, иммунофлуоресцентное и электронно-микроскопическое исследования нефробиоптата пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, в результате чего было установлено, что морфологические изменения в почках не всегда сопровождаются наличием клинической картины. При этом даже при незначительной клинической симптоматике возможны выраженные патоморфологические изменения почек [9]. В исследовании И.А. Горюшиной и соавт. отмечена связь уровня маркеров почечного повреждения (цистатина С, KIM-1, интерлейкина 18, NGAL и L-FABP) с клиническим состоянием пациентов, эффективностью и переносимостью химиотерапевтического лечения множественной миеломы [10].

Нами было проведено исследование по изучению динамики уровня СКФ как маркера почечной дисфункции у пациентов с ДВКЛ на этапе индукции ПХТ. При рассмотрении динамики СКФ в зависимости от стадии онкологического процесса статистически значимых различий не выявлено. С другой стороны, отмечена более острая реакция на проведение курса ПХТ у пациентов с изначально сниженным уровнем СКФ, наиболее проявляющаяся на 2-й день от начала лечения. В результате нефропротекторного действия сопроводительной терапии к 5-му дню курса наблюдалось повышение СКФ практически до значений нормы, но данный эффект носил транзиторный характер, и на 21-й день уровень СКФ вернулся к начальному на 0 ч ПХТ.

Заключение

В ходе исследования выявлено, что у пациентов с изначально сниженной СКФ наблюдается дальнейшее еще более выраженное ее уменьшение в ходе проводимой ПХТ. При этом отсутствие статистически значимых различий в уровне СКФ в зависимости от стадии заболевания позволяет сделать вывод о ведущей роли не столько стадии заболевания и объема опухоли, сколько изначально функционального статуса почек в развитии почечной дисфункции у пациентов с ДВКЛ при проведении терапии по схеме R-CHOP. Полученные данные подтверждают необходимость оценки исходного функционального состояния почек для выбора правильной тактики и оценки интенсивности лечения больных ДВКЛ.

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

1. Bartlett N.L., Wilson W.H., Jung S.H. et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III intergroup trial alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol* 2019;37(21):1790–9. DOI: 10.1200/JCO.18.01994
2. Шамова Т.В., Ситковская А.О., Ващенко Л.Н., Кечеджиева Э.Э. Адоптивная клеточная терапия: достижения последних лет. Южно-российский онкологический журнал 2020;1(1):43–59. DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-1-4
Shamova T.V., Sitkovskaya A.O., Vashchenko L.N., Kechedzhieva E.E. Adoptive cell therapy: Current advances. *Yuzhno-rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = South Russian Journal of Cancer* 2020; 1(1):43–59. (In Russ.). DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-1-4
3. Кит О.И., Минкин В.И., Лукбанова Е.А. и др. Оценка цитотоксической активности и токсичности производного трополонов с потенциальным противоопухолевым действием. Бюллетень сибирской медицины 2022;21(2):60–6. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-2-60-66
Kit O.I., Minkin V.I., Lukbanova E.A. et al. Evaluation of cytotoxic activity and toxicity of a tropolones derivative with potential antitumor activity. *Bulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine* 2022;21(2):60–6. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2022-2-60-66
4. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*. 2017. Pp. 1–116.
5. Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А. Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2017;7(3s2):540–52. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-540-552
Gromova E.G., Biryukova L.S., Dzhumabaeva B.T., Kurmukov I.A. Practical recommendations for the correction of anticancer drugs nephrotoxicity. *Zlokachestvennye opukholy: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practice Guidelines* 2017;7(3s2):540–52. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-540-552
6. Бурнашева Е.В., Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Мацуга А.А. Поражение почек при противоопухолевой терапии. Нефрология 2018;22(5):17–24. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-17-24
Burnasheva E.V., Shatokhin Yu.V., Snezhko I.V., Matsuga A.A. Kidney injury in cancer therapy. *Nefrologiya = Nephrology* 2018; 22(5):17–24. (In Russ.) DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-17-24
7. Багова М.О., Магомедова А.У., Кравченко С.К. и др. Оценка эффективности и токсичности индукционных курсов R-DA-EPOCH и R-mNHL-BFM-90 у больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой с признаками неблагоприятного прогноза в рамках рандомизированного многоцентрового клинического исследования «ДВККЛ-2015». *Онкогематология* 2021;16(3):86–94. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-86-94
Bagova M.O., Magomedova A.U., Kravchenko S.K. et al. Comparative assessment of efficacy and toxicity of R-DA-EPOCH and R-mNHL-BFM-90 induction courses in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma with poor prognostic factors in a randomized multicenter clinical trial “DLBCL-2015”. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(3):86–94. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-86-94
8. Дорохина Е.И., Магомедова А.У., Куликов С.М. и др. Отдаленная нефротоксичность высокодозной химиотерапии по модифицированной программе NHL-BFM-90 у взрослых больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. *Гематология и трансфузиология* 2016;61(4):177–83. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-4-177-183
Dorokhina E.I., Magomedova A.U., Kulikov S.M. et al. Late nephrotoxicity of modified program NHL-BFM-90 in adult patients poor prognosis of diffuse large B-cell lymphoma. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2016;61(4):177–83. (In Russ.). DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-4-177-183
9. Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С., Варшавский В.А. и др. Клинико-лабораторные и морфологические особенности поражения почек при лимфопротеративных заболеваниях. *Онкогематология* 2017;12(1):44–54. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-44-54
Dzhumabaeva B.T., Biryukova L.S., Varshavsky V.A. et al. Clinical, laboratory, and morphological characteristics of kidney damage in lymphoproliferative disorders. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2017;12(1):44–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-44-54
10. Горошинская И.А., Франциянц Е.М., Зудерман Н.Е. и др. Показатели повреждения почек у больных множественной миеломой в процессе химиотерапевтического лечения. *Клиническая лабораторная диагностика* 2018;63(12):741–9. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-12-741-749
Goroshinskaya I.A., Franzintz E.M., Zuderman N.E. Indicators of kidney damage in patients with multiple myeloma in the process of chemotherapeutic treatment. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics* 2018;63(12):741–9. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-12-741-749

Вклад авторов

А.С. Ноздричева: сбор, систематизация и анализ полученных данных, написание текста статьи;
И.Б. Лысенко: научное руководство, научное редактирование текста;
Н.К. Гуськова, А.А. Маслов: научное редактирование текста;
М.А. Коновальчик: сбор клинического материала;
Е.В. Шалашная: систематизация данных.

Authors' contributions

A.S. Nozdricheva: collection, systematization and analysis of the obtained data, article writing;
I.B. Lysenko: scientific guidance, article scientific editing;
N.K. Guskova, A.A. Maslov: article scientific editing;
M.A. Konovalchik: collection of clinical material;
E.V. Shalashnaya: systematization of data.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Ноздричева / A.S. Nozdricheva: <https://orcid.org/0000-0003-3336-9202>
И.Б. Лысенко / I.B. Lysenko: <https://orcid.org/0000-0003-4457-3815>
Н.К. Гуськова / N.K. Guskova: <https://orcid.org/0000-0002-4222-1579>
М.А. Коновальчик / M.A. Konovalchik: <https://orcid.org/0000-0002-9962-7318>

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» Минздрава России. Протокол № 5 от 16.03.2021.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 5 dated 16.03.2021.

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

Особенности состава костного мозга и возможности диагностики опухолевого поражения у пациентов с классической лимфомой Ходжкина

Ф.М. Аббасбейли¹, П.А. Зейналова^{1,2}, М.А. Вернюк³, А.А. Феденко^{1,3}, Т.Ю. Мушкарина⁴, А.А. Мельникова⁴, В.Ю. Ковальская⁴, Л.Ю. Гривцова⁴

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

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

³Московский 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;

⁴Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Фируза Мазахирова Аббасбейли f.abbasbeyli@mcclinics.ru

Введение. Классическая лимфома Ходжкина – В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, опухолевым субстратом которого являются клетки Березовского–Рид–Штернберга, имеющие иммунофенотип, характеризующийся экспрессией антигенов CD30, PAX-5, CD15 и отсутствием экспрессии CD3, CD45. В ряде случаев опухолевые клетки экспрессируют CD20. Современные программы противоопухолевой терапии повысили вероятность излечения большинства больных не только с ранними стадиями классической лимфомы Ходжкина, но и с распространенными стадиями. Такие успехи во многом обусловлены распределением больных в прогностические группы и выбором соответствующего режима лечения. Наличие опухолевой инфильтрации костного мозга предполагает определение пациентов в группу с распространенными стадиями с последующим выбором интенсивной программы терапии.

Цель исследования – определение частоты выявления опухолевой инфильтрации костного мозга по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ) и трепанобиопсии костного мозга (ТБКМ), сопоставление полученных результатов с иммунофенотипом первичной опухоли и клеточным составом аспиратов костного мозга, выделение прогностических факторов риска.

Материалы и методы. В исследование были включены 107 пациентов с впервые диагностированной классической лимфомой Ходжкина, которым в МНИОИ им. А.П. Герцена – филиале НМИЦ радиологии и Клиническом госпитале «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» с 2015 по 2022 г. проведено диагностическое обследование с последующей противоопухолевой терапией и дальнейшим динамическим наблюдением. Всем больным выполнено морфологическое исследование биоптата первичной опухоли и в большинстве случаев – иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с применением широкой панели моноклональных антител (к антигенам CD15, CD30, CD3, CD45, CD20, PAX-5, в ряде случаев исследована экспрессия белков вируса Эпштейна–Барр). Всем пациентам проведено морфологическое и/или ИГХ-исследование ТБКМ и большинству – аспирационная биопсия и ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ.

Результаты. Преобладающим гистологическим вариантом классической лимфомы Ходжкина был нодулярный склероз (86,9 %). Большинство пациентов (51,4 %) были определены в прогностическую группу с распространенными стадиями. Опухолевая инфильтрация костного мозга статистически значимо чаще была диагностирована в процессе выполнения ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ по сравнению с результатами исследования ТБКМ – в 27,1 и 12,1 % случаев соответственно ($p < 0,05$). При сопоставлении результатов обоих диагностических методов исследования оказалось, что в 17,1 % наблюдений инфильтрация костного мозга, выявленная в процессе выполнения ПЭТ/КТ, не была подтверждена данными ИГХ-исследования трепанобиоптата. Кроме этого, обнаружено, что большинство случаев с экспрессией CD20^{+/±} и CD15^{+/±} в первичной опухоли наблюдается в группе пациентов, у которых опухолевая инфильтрация костного мозга отсутствовала. При оценке клеточного состава аспиратов костного мозга выявлено, что у пациентов с наличием опухолевого поражения костного мозга наблюдается увеличение клеточности и количества мегакариоцитов наряду с уменьшением числа плазматических клеток.

Заключение. Результаты исследования предполагают дальнейшее изучение иммуноморфологических особенностей костного мозга в целях выявления прогностических факторов, поиска новых терапевтических мишеней. Более расширенный анализ иммуноморфологических характеристик аспирата костного мозга с использованием новых современных диагностических методов, определение статуса минимальной остаточной болезни как суррогатного маркера представляются актуальными и необходимыми для подтверждения глубины достигнутого противоопухолевого ответа.

Выявление CD20^{+/±}- и CD15^{+/±}-клеток Березовского–Рид–Штернберга по данным ИГХ-исследования первичной опухоли свидетельствует о низкой вероятности опухолевой инфильтрации костного мозга, однако необходим дальнейший анализ на большом клинико-лабораторном материале.

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина, опухолевая инфильтрация костного мозга, клетки Березовского–Рид–Штернберга, иммуногистохимическое исследование, трепанобиопсия костного мозга, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

Для цитирования: Аббасбеيلي Ф.М., Зейналова П.А., Вернук М.А. и др. Особенности состава костного мозга и возможности диагностики опухолевого поражения у пациентов с классической лимфомой Ходжкина. Онкогематология 2023;18(3):84–91. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-84-91

Bone marrow composition features and possibilities of tumor involvement diagnosing in patients with classic Hodgkin's lymphoma

F.M. Abbasbeyli¹, P.A. Zeynalova^{1,2}, M.A. Vernyuk³, A.A. Fedenko^{1,3}, T. Yu. Mushkarina⁴, A.A. Melnikova⁴, V. Yu. Kovalskaya⁴, L. Yu. Gritsova⁴

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

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

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

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

Contacts: Firusa Mazakhirovna Abbasbeyli f.abbasbeyli@mcclinics.ru

Background. Classical Hodgkin's lymphoma is a B-cell lymphoproliferative disease, the tumor substrate of which is Berezovsky–Reed–Sternberg cells, characterized by CD30, PAX-5, CD15 expression and the absence of CD3, CD45. In some cases, tumor cells express CD20. Modern anticancer therapy has increased the survival probability for most patients, not only with early but also with advanced stages of classical Hodgkin's lymphoma. Such successes are mainly due to the distribution of patients into prognostic groups and the choice of an appropriate treatment regimen. Tumor infiltration of the bone marrow suggests assigning patients to the advanced stages group, followed by the choice of an intensive therapy program.

Aim. To determine the bone marrow involvement frequency according to positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT), with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) and bone marrow trephine biopsy (BMTB), to compare the results obtained with primary tumor immunophenotype and bone marrow cellular composition, and to identify of prognostic risk factors.

Materials and methods. The study included 107 patients with newly diagnosed classical Hodgkin's lymphoma, who underwent a diagnostic examination at the Moscow Research Institute of Oncology named after P.A. Herzen — a branch of the National Medical Research Center for Radiology and the "Lapino" Clinical Hospital from 2015 to 2022, followed by anticancer therapy and further follow-up. Morphology of the primary tumor biopsy specimen in all patients and immunohistochemical (IHC) study using a wide panel of monoclonal antibodies (CD15, CD30, CD3, CD45, CD20, PAX-5 antigens; in some cases Epstein–Barr virus proteins expression) in most cases were performed. All patients underwent a morphological and/or IHC study of BMTB, and the majority underwent aspiration biopsy and PET/CT with ¹⁸F-FDG.

Results. The most common histological variant of classical Hodgkin's lymphoma was nodular sclerosis (86.9 %). The majority of patients (51.4 %) were assigned to the advanced stage prognostic group. Bone marrow tumor infiltration was statistically significantly more frequently diagnosed during PET/CT with ¹⁸F-FDG compared with the results of the BMTB — in 27.1 % and 12.1 % of cases, respectively ($p < 0.05$). When comparing the results of both diagnostic methods, it was found that in 17.1 % of cases, bone marrow infiltration, detected during PET/CT, was not confirmed by IHC examination of the trephine biopsy. In addition, it was found that the majority of cases with CD20^{+/±} and CD15^{+/±} expression in the primary tumor were observed in the group of patients without bone marrow involvement. When assessing the cellular composition of bone marrow aspirates, it was revealed that in patients with bone marrow tumor infiltration, an increase in cellularity and megakaryocytes number along with a decrease in the plasma cells number is observed.

Conclusion. The results suggest further study of bone marrow immunomorphological features in order to identify prognostic factors and search for new therapeutic targets. A more extended analysis of bone marrow aspirate immunomorphological characteristics using new modern diagnostic methods, minimal residual disease status as a surrogate marker seems to be relevant and necessary to confirm the depth of the antitumor response achieved.

Detection of CD20^{+/±} and CD15^{+/±}-Berezovsky–Reed–Sternberg cells according to primary tumor IHC analysis indicates a low probability of bone marrow tumor infiltration, but further analysis is required on a large clinical and laboratory material.

Keywords: classical Hodgkin's lymphoma, bone marrow tumor infiltration, Berezovsky–Reed–Sternberg cells, immunohistochemical study, bone marrow trephine biopsy, positron emission tomography combined with computed tomography

For citation: Abbasbeyli F.M., Zeynalova P.A., Vernyuk M.A. et al. Bone marrow composition features and possibilities of tumor involvement diagnosing in patients with classic Hodgkin's lymphoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(3):84–91. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-84-91

Введение

Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) — В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, развивающееся вследствие моноклональной пролиферации зрелых В-лимфоцитов в герминативном центре фолликула лимфатического узла.

Заболеваемость кЛХ в России составляет 2,2 случая на 100 тыс. населения в год и встречается в возрасте преимущественно от 16 до 35 лет [1].

Опухолевый субстрат кЛХ включает клетки Ходжкина и Рид—Штернберга (Березовского—Рид—Штернберга, БРШ), составляющие лишь 1–2 % общего клеточного инфильтрата, а основную долю занимает реактивное микроокружение (Т-лимфоциты, макрофаги, гистиоциты, НК-клетки, эозинофильные гранулоциты и плазматические клетки).

Клетки БРШ имеют иммунофенотип, характеризующийся экспрессией антигенов CD30, PAX-5, CD15 и отсутствием экспрессии CD3, CD45. В ряде случаев опухолевые клетки экспрессируют пан-В-клеточный маркер CD20 [2, 3].

Благодаря применению молекулярно-генетических методов исследования стало известно, что опухолевые клетки при кЛХ имеют множество активированных транскрипционных факторов, позволяющих избегать апоптоза, изучен механизм уклонения от контроля иммунной системы. Выявлена зависимость частоты развития кЛХ от инфицированности вирусом Эпштейна—Барр (EBV) [4, 5].

Современные программы противоопухолевой терапии повысили вероятность излечения большинства больных не только с ранними стадиями кЛХ, но и с распространенными стадиями, обеспечив значимое увеличение как выживаемости без прогрессирования, так и общей выживаемости в этой категории [6].

Однако в ряде случаев развиваются рецидивы или наблюдается рефрактерное течение кЛХ. Несмотря на применение режимов противоопухолевой лекарственной терапии, включающих моноклональные антитела и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, прогноз заболевания остается неблагоприятным [7, 8].

Выбор тактики терапии впервые диагностированной кЛХ обусловлен распределением больных в прогностические группы в зависимости от стадии заболевания, наличия симптомов интоксикации и факторов риска [9].

В связи с этим правильная оценка распространенности кЛХ является важной задачей. В последние годы с этой целью успешно применяется позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой

(ФДГ), позволяющая выявить не только нодальные, но и экстранодальные очаги поражения, к которым относится, в частности, костный мозг. Наличие опухолевой инфильтрации костного мозга предполагает определение пациентов в группу с распространенными стадиями и обуславливает выбор интенсивной программы терапии. Несмотря на то что в настоящее время основным диагностическим методом выявления опухолевого поражения костного мозга считается трепанобиопсия костного мозга (ТБКМ), высокую чувствительность и специфичность показала ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ [10–12].

T.P. Vassilakopoulos и соавт. показали, что в клинической практике целесообразно применение прогностических факторов опухолевого поражения костного мозга, благодаря чему возможно распределение пациентов в группы риска [13]. Согласно представленным данным, рассматриваются такие критерии, как симптомы интоксикации, III или IV стадия, анемия, лейкопения, возраст более 35 лет, вовлечение пахово-подвздошных областей. Пациентам, относящимся к группе высокого риска, рекомендовано выполнение билатеральной трепанобиопсии, к группе промежуточного риска — односторонней, а больным группы низкого риска вовлечения костного мозга от проведения данной процедуры возможно воздержаться.

В клинической практике наиболее часто выполняется односторонняя трепанобиопсия, хотя частота выявления опухолевого поражения костного мозга при проведении билатеральной трепанобиопсии значимо выше [14]. Вместе с тем по сравнению с ПЭТ/КТ положительные результаты односторонней трепанобиопсии, по данным ряда исследований, наблюдаются реже — в 5–7 и 12–21 % наблюдений соответственно [15–17]. Такие данные могут быть обусловлены очаговым характером поражения костного мозга при кЛХ, приводящим в ряде случаев к ложноотрицательным результатам при выполнении трепанобиопсии [18].

Выполнение трепанобиопсии целесообразно не только в целях выявления опухолевой инфильтрации, но и для оценки гистоархитектоники, состояния гемопоэза, что является необходимым компонентом в изучении патогенеза кЛХ и биологических особенностей микроокружения опухоли.

Наряду с этим детальное изучение клеточного состава аспирата костного мозга с применением перспективных методов исследования представляется актуальным, поскольку может иметь важное прогностическое значение в выборе программы лекарственной терапии с использованием новых терапевтических мишеней.

Цель исследования — определение частоты выявления опухолевой инфильтрации костного мозга

по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ТБКМ, сопоставление полученных результатов с иммунофенотипом первичной опухоли и клеточным составом аспиратов костного мозга, выделение прогностических факторов риска.

Материалы и методы

Ретроспективно-проспективное исследование проведено в соответствии с планом утвержденной научно-исследовательской работы. Все пациенты подписали соответствующее информированное согласие на участие в научном исследовании.

В анализируемую группу были включены 107 пациентов (50 мужчин и 57 женщин) с впервые выявленной КЛХ. Всем больным в МНИОИ им. А.П. Герцена — филиале НМИЦ радиологии и Клиническом госпитале «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» с 2015 по 2022 г. включительно было выполнено диагностическое обследование с последующим проведением противоопухолевой лекарственной терапии и дальнейшим динамическим наблюдением.

Средний возраст пациентов составил $35,3 \pm 1,1$ (18–68) года, практически не различался среди мужчин и женщин — $34,8 \pm 1,43$ и $35,8 \pm 1,67$ года соответственно, медиана возраста составила 32 года. Пациенты старше 60 лет в исследуемой когорте составили только 4,6 % (5 человек из 107).

Всем пациентам проведено морфологическое исследование и в большинстве случаев (67 %) — иммуногистохимическое (ИГХ) исследование биоптата опухоли с применением широкой панели моноклональных антител (к антигенам CD15, CD30, CD3, CD45, CD20, PAX-5, в ряде случаев исследована экспрессия белков EBV).

На основании результатов гистологического и ИГХ-исследования всем пациентам установлен диагноз КЛХ с преобладанием в общей когорте варианта нодулярного склероза (86,9 %). В 10,3 % случаев диагностирован смешанно-клеточный вариант, в 2,8 % — лимфоидное истощение (рис. 1).

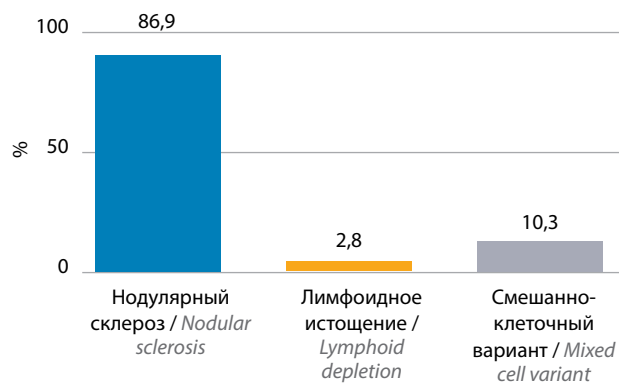


Рис. 1. Частота выявления вариантов классической лимфомы Ходжкина

Fig. 1. The frequency of classical Hodgkin's lymphoma variants

На основании результатов проведенного обследования (клинико-инструментальная и лабораторная диагностика), в соответствии с критериями классификации Ann Arbor в модификации Cotswold у большинства пациентов (50,5 %) была установлена II стадия КЛХ, у 31,8 % — IV стадия, у 14,9 % — III стадия, у 2,8 % — I стадия. Согласно критериям Германской группы по изучению лимфомы Ходжкина (German Hodgkin Study Group, GHSg), принимающей во внимание наличие факторов риска (массивные конгломераты, экстранодальные очаги, стадия E, увеличение скорости оседания эритроцитов, поражение 3 и более зон лимфатических коллекторов), пациенты были распределены в прогностические группы (табл. 1). Большинство больных (51,4 %) были отнесены в группу с распространенными стадиями.

Таблица 1. Распределение больных по прогностическим группам, согласно критериям Германской группы по изучению лимфомы Ходжкина (GHSg) (n = 107)

Table 1. Distribution of patients into prognostic groups according to German Hodgkin Study Group (GHSg) criteria (n = 107)

Группа Group	n	%
Ранние стадии, благоприятный прогноз (стадии IA и IIA без факторов риска) Early stages, favorable prognosis (stages IA and IIA without risk factors)	40	37,4
Ранние стадии, неблагоприятный прогноз (стадии IA, IB и IIA с факторами риска) Early stages, poor prognosis (stages IA, IB and IIA with risk factors)	12	11,2
Распространенные стадии (стадии III, IV, а также IIB с наличием массивных конгломератов лимфатических узлов или стадией E) Advanced stages (stages III, IV, and also IIB with massive conglomerates of lymph nodes or stage E)	55	51,4

Для оценки поражения костного мозга всем пациентам была проведена ТБКМ с морфологическим и/или ИГХ-исследованием и большинству (71,4 %) — ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. В 58,8 % наблюдений выполнена аспирационная биопсия костного мозга.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением программы IBM SPSS для Windows 2023.

Результаты

При ИГХ-исследовании биоптата опухоли выявлена гетерогенность иммунофенотипических признаков клеток БРШ (рис. 2). Мономорфный характер экспрессии продемонстрирован только в отношении антигена CD30, экспрессия которого на клетках БРШ выявлена в 100 % случаев, что полностью согласуется с данными российских и зарубежных исследований [15, 16].

Экспрессия CD15 на всех опухолевых клетках обнаружена в 60,4 % случаев, его частичная экспрессия — в 14,6 %, а в 25,0 % наблюдений опухоль оказалась CD15-отрицательной.

Частота выявления CD20^{+/±}-клеток БРШ была достаточно высокой по сравнению с данными зарубежных исследований и составила 10,7 %.

Экспрессия PAX-5 выявлена в 90,7 % наблюдений. Отмечено, что у 1 пациента исследуемой когорты клетки БРШ оказались PAX-5-отрицательными, а в 3 случаях реакция с PAX-5 не могла быть оценена однозначно.

В 29,1 % наблюдений обнаружена экспрессия EBV (см. рис. 2).

При оценке поражения костного мозга отмечено, что статистически значимо чаще наличие опухолевой инфильтрации было диагностировано при выполнении ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ по сравнению с результатами исследования трепанобиоптата пациентов — в 27,1 и 12,1 % случаев соответственно ($p < 0,05$). В 17,1 % наблюдений результаты ПЭТ/КТ оказались сомнительными и не могли быть оценены однозначно (рис. 3).

При сопоставлении результатов обоих диагностических методов исследования оказалось, что в 12 (17,1 %) из 70 случаев инфильтрация костного мозга, выявленная в процессе выполнения ПЭТ/КТ, не была подтверждена данными ИГХ-исследования трепанобиоптата. Сомнительные результаты ПЭТ/КТ, не позволяющие однозначно судить о наличии инфильтрации костного мозга, впоследствии не подтвердились данными ИГХ-исследования трепанобиоптата также в 17,1 % случаев. В 1 наблюдении сомнительными оказались результаты обоих исследований.

Полученные нами результаты совпадают с данными зарубежных исследований [19, 20] и демонстрируют необходимость совершенствования диагностических методов выявления инфильтрации костного

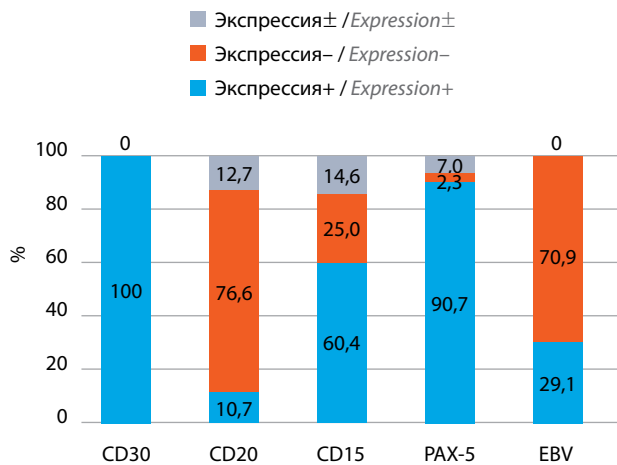


Рис. 2. Иммунофенотипическая характеристика первичной опухоли. EBV — вирус Эпштейна–Барр
Fig. 2. Immunophenotypic characteristics of the primary tumor. EBV — Epstein–Barr virus

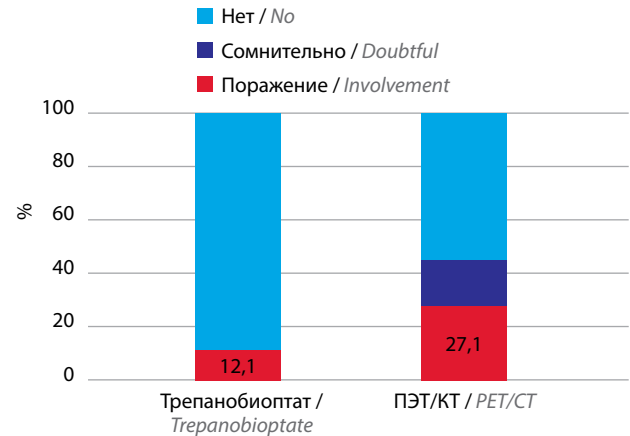


Рис. 3. Частота поражения костного мозга по данным иммуногистохимического исследования трепанобиоптата и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ)
Fig. 3. The frequency of bone marrow involvement according to immunohistochemistry of trephine biopsy and positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT)

мозга у пациентов с КЛХ в целях выбора оптимальной программы терапии.

М. Sudalaimuthu и D. Basu, выполнив морфологический анализ ТБКМ у 66 взрослых пациентов с КЛХ, показали, что в 8 случаях полученные результаты потребовали изменения стадии заболевания на IV в связи с выявлением опухолевой инфильтрации [20].

В нашем исследовании была оценена зависимость частоты опухолевого поражения, выявленного при ТБКМ, от пола пациентов — статистически значимых различий не получено.

Средний возраст пациентов с подтвержденным опухолевым поражением костного мозга (группа КМ+) был недостоверно выше возраста больных, у которых данных о наличии инфильтрации не получено (группа КМ–). При оценке ТБКМ средний возраст соответственно в группах КМ+ и КМ– составил $43,3 \pm 3,7$ и $34,4 \pm 1,1$ года, по данным ПЭТ/КТ — $39,7 \pm 2,9$ и $31,6 \pm 1,7$ года ($p = 0,11$), что не противоречит результатам зарубежных исследований.

Мы провели анализ иммунофенотипа первичной опухоли в обеих группах пациентов (КМ+ и КМ–) и сопоставили полученные результаты с иммуноморфологическими особенностями опухолевой инфильтрации костного мозга.

Статистический анализ (таблицы сопряженности 2 признаков) показал, что большинство случаев с экспрессией CD20^{+/±} (88,9 %) и CD15^{+/±} (61,2 %) выявлено в группе КМ–, что согласуется с данными зарубежных исследований [15, 21].

При анализе имеющихся публикаций нами не было найдено ни одного исследования взаимосвязи между иммунофенотипическими признаками и факторами прогноза.

В представленном нами анализе клеточный состав аспиратов костного мозга исследован у 63 пациентов с впервые выявленной КЛХ (табл. 2).

Таблица 2. Клеточный состав аспиратов костного мозга при классической лимфоме Ходжкина (n = 63)

Table 2. Cellular composition of bone marrow aspirates in classical Hodgkin's lymphoma (n = 63)

Показатель Parameter	Среднее значение ± стандартное отклонение Mean values ± standard deviation	Медиана Median	Разброс Range
Клеточность, × 10 ³ /мкл Cellularity, × 10 ³ /μL	178,8 ± 18,4	141,0	9,0–596,0
Бластные клетки, % Blast cells, %	1,1 ± 0,1	1,0	0–4,6
Миелоциты нейтрофильные, % Neutrophilic myelocytes, %	11,2 ± 0,5	10,4	1,0–27,0
Метамиелоциты нейтрофильные, % Neutrophilic metamyelocytes, %	10,2 ± 0,38	10,4	0,6–18,4
Сегментоядерные нейтрофилы, % Segmented neutrophils, %	21,2 ± 0,9	20,2	7,2–49,0
Палочкоядерные нейтрофилы, % Band neutrophils, %	22,09 ± 0,78	22,0	9,6–36,9
Сумма клеток гранулоцитарного ряда, % Total granulocytic cells, %	69,04 ± 1,13	70,8	50,06–86,6
Моноциты, % Monocytes, %	3,1 ± 0,21	2,9	0,8–8,8
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	8,56 ± 0,53	7,4	1,4–21,5
Плазматические клетки, % Plasma cells, %	0,76 ± 0,09	0,6	0–4,4
Базофильные нормоциты, % Basophilic normocytes, %	1,25 ± 0,11	1,2	0–4,2
Оксифильные нормоциты, % Oxyphilic normocytes, %	6,64 ± 0,4	6,4	0,7–16,0
Полихроматофильные нормоциты, % Polychromatophilic normocytes, %	9,09 ± 0,53	9,2	0,7–24,4
Сумма клеток красного ряда, % Total red cells, %	16,98 ± 0,93	16,4	0,9–42,8

Согласно полученным данным при оценке клеточности в большинстве случаев (57,1 %) костный мозг оказался нормоклеточным, в 33,4 % наблюдений — гиперклеточным, в 8 случаях клеточность была низкой. У 4 больных образец костного мозга оказался разбавлен периферической кровью, в связи с чем из дальнейшего анализа эти пациенты были исключены.

В большинстве образцов костного мозга количество мегакариоцитов было достаточным, в 19,3 % случаев выявлено увеличение числа мегакариоцитов. В материале 43 (68,3 %) пациентов содержание бластных клеток составило более 0,6 %, а в 36,5 % случаев — более 1,1 %.

Среди клеток гранулоцитарного ростка отмечены повышение количества нейтрофильных миелоцитов и снижение количества нейтрофильных метамиелоцитов (28,5 и 15,8 % соответственно). Обращало на себя внимание увеличение количества моноцитов до 46,0 %. В большинстве исследуемых случаев выявлены при-

знаки дизэритропоэза: снижение содержания полихроматофильных нормоцитов (в 47,6 % наблюдений) и повышение содержания оксифильных нормоцитов (в 61,9 %).

Мы сопоставили морфологические особенности клеточного состава аспиратов костного мозга в обеих группах пациентов, распределенных согласно оценке опухолевого поражения по данным ПЭТ/КТ (КМ+ и КМ–).

В группе КМ+ по сравнению с группой КМ– обнаружены статистически значимо более высокая клеточность образцов костного мозга ($263 \pm 90,0$ против $127,0 \pm 17,5$; $p = 0,0001$), большее содержание бластных клеток ($1,36 \pm 0,6$ против $0,63 \pm 0,07$; $p = 0,007$) и достоверно более низкое количество плазматических клеток ($0,54 \pm 0,1$ против $1,02 \pm 0,2$). При сравнении тех же морфологических показателей в группах КМ+ и КМ–, в которые пациенты были распределены в зависимости от наличия опухолевой инфильтрации согласно

данным ТБКМ, статистически значимых различий не получено, однако наблюдалась тенденция к такому же результату.

Полученными нами данные также согласуются с результатами других исследований [22] и предполагают дальнейшее изучение иммуноморфологических особенностей костного мозга в целях выявления прогностических факторов, новых терапевтических мишеней.

Создание более расширенного алгоритма обследования пациентов с впервые диагностированной КЛХ и его применение при рецидиве или при рефрактерном течении с учетом полученных результатов, а также дальнейшее изучение молекулярных особенностей патогенеза заболевания могут способствовать значимому увеличению общей выживаемости и повышению качества жизни.

Заключение

В проведенном нами анализе исследована частота выявления опухолевой инфильтрации костного мозга

по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ТБКМ. Выполнено сопоставление полученных результатов с иммунофенотипом первичной опухоли и клеточным составом образцов аспиратов костного мозга, на основании чего выявлен ряд прогностических признаков, свидетельствующих о высоком риске поражения костного мозга.

Полученные нами результаты обосновывают необходимость дальнейшего углубленного изучения данной проблемы на большом клиническом материале, так как могут иметь важное прогностическое значение при использовании моноклональных антител в лечении пациентов с впервые диагностированной КЛХ.

Более расширенный анализ иммуноморфологических характеристик аспирата костного мозга с использованием новых современных диагностических методов, определение статуса минимальной остаточной болезни как суррогатного маркера представляются актуальными и необходимыми для подтверждения глубины достигнутого противоопухолевого ответа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.).
2. Connors J.M., Cozen W., Steidl C. et al. Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):61. DOI: 10.1038/s41572-020-0189-6
3. Bertuzzi C., Sabatini E., Agostinelli C. Immune microenvironment features and dynamics in Hodgkin lymphoma. *Cancers (Basel)* 2021;13(14). DOI: 10.3390/cancers13143634
4. Ковригина А.М. Лимфома Ходжкина: вопросы этиологии и патогенеза (литературный обзор). *Российский биотерапевтический журнал* 2005;4(4):10–8.
Kovrigina A.M. Hodgkin's lymphoma: etiology and pathogenesis issues (literature review). *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2005;4(4):10–8. (In Russ.).
5. Hjalgrim H., Askling J., Sorensen P. et al. Risk of Hodgkin's disease and other cancer after infectious mononucleosis. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(18):1522–8. DOI: 10.1093/jnci/92.18.1522
6. Демина Е.А., Леонтьева А.А., Тумян Г.С. и др. Значение позитронно-эмиссионной томографии в оптимизации терапии распространенных стадий лимфомы Ходжкина с использованием интенсивной программы EACOPP-14. *Клиническая онкогематология* 2017;10(2):150–7. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-150-157
Demina E.A., Leont'eva A.A., Tumyan G.S. et al. Relevance of positron-emission therapy for optimization of treatment of advanced Hodgkin's lymphoma using intensive EACOPP-14 Program. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2017;10(2):150–7. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-150-157
7. Rancea M., Monsef I., von Tresckow B. et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD009411. DOI: 10.1002/14651858.CD009411.pub2
8. Chan F.C., Mottok A., Gerrie A.S. et al. Prognostic model to predict post-autologous stem-cell transplantation outcomes in classical Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35(32):3722–33. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.7925
9. Ansell S.M. Hodgkin lymphoma: a 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2020;95(8):978–89. DOI: 10.1002/ajh.25856978
10. Muzahir S., Mian M., Munir I. et al. Clinical utility of ^{18}F FDG-PET/CT in the detection of bone marrow disease in Hodgkin's lymphoma. *Br J Radiol* 2012;85(1016):e490–6. DOI: 10.1259/bjr/29583493
11. Pakos E.E., Fotopoulos A.D., Ioannidis J.P. ^{18}F -FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. *J Nucl Med* 2005;46(6):958–63.
12. Schaefer N.G., Hany T.F., Taverna C. et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging – do we need contrast-enhanced CT? *Radiology* 2004;232(3):823–9. DOI: 10.1148/radiol.2323030985
13. Vassilakopoulos T.P., Angelopoulou M.K., Constantinou N. et al. Development and validation of a clinical prediction rule for bone marrow involvement in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood* 2005;105(5):1875–80. DOI: 10.1182/blood-2004-01-0379
14. Menon N.C., Buchanan J.G. Bilateral trephine bone marrow biopsies in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Pathology* 1979;11(1):53–7. DOI: 10.3109/00313027909063538
15. Laurent C., Arber D.A., Johnston P. et al. Diagnosis of classic Hodgkin lymphoma on bone marrow biopsy. *Histopathology* 2020;76(7):934–41. DOI: 10.1111/his.14085
16. Ankit M., Muhammad U.M., Rohit K. et al. Prognostic significance of bone marrow involvement in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016;128(22):5370. DOI: 10.1182/blood.V128.22.5370.5370
17. Büyüksimşek M., Kolsuz İ., Yetişir A.E. et al. Performance of positron emission tomography-computed tomography and bone marrow biopsy in detecting bone marrow infiltration in lymphoma cases. *Türk J Haematol* 2020;37(4):220–5. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2020.2019.0361
18. Göçer M., Kurtoglu E. Comparison of bone marrow involvement with bone marrow biopsy and PET-CT and evaluation of any effects on survival in patients diagnosed with Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2021;37(1):52–9. DOI: 10.1007/s12288-020-01284-x

19. Lakhwani S., Cabello-García D., Allende-Riera A. et al. Bone marrow trephine biopsy in Hodgkin's lymphoma. Comparison with PET-CT scan in 65 patients. *Med Clin (Barc)* 2018;150(3):104–6. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.06.060
20. Sudalaimuthu M., Basu D. Clinicopathological features of bone marrow infiltration in Hodgkin lymphoma. Should bone marrow staging be done only in high risk patients? *Turk Patoloji Derg* 2017;33(2):129–33. DOI: 10.5146/tjpath.2016.01383
21. Franco V., Tripodo C., Rizzo A. et al. Bone marrow biopsy in Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 2004;73(3):149–55. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2004.00292.x
22. Sovani V., Harvey C., Haynes A.P. et al. Bone marrow trephine biopsy involvement by lymphoma: review of histopathological features in 511 specimens and correlation with diagnostic biopsy, aspirate and peripheral blood findings. *J Clin Pathol* 2014;67(5):389–95. DOI: 10.1136/jclinpath-2013-201520

Вклад авторов

Ф.М. Аббасбейли: анализ клинических данных, написание текста статьи;
 П.А. Зейналова, М.А. Вернук: общее руководство исследованием, редактирование статьи;
 А.А. Феденко: общее руководство исследованием в разделе клинических данных, редактирование статьи;
 Т.Ю. Мушкарina, А.А. Мельникова, В.Ю. Ковальская: выполнение проточно-цитометрических исследований, преаналитического этапа работы, анализ данных проточной цитометрии;
 Л.Ю. Гривцова: разработка дизайна исследования, анализ данных проточной цитометрии, общее руководство исследованием.

Authors' contributions

F.M. Abbasbeyli: analysis of clinical data, article writing;
 P.A. Zeynalova, M.A. Vernyuk: general study management, article editing;
 A.A. Fedenko: overall study management, article editing;
 T.Yu. Mushkarina, A.A. Melnikova, V.Yu. Kovalskaya: flow cytometric studies, preanalytical stage, analysis of flow cytometry data;
 L.Yu. Gritsova: study design development, analysis of flow cytometry data, general study management.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>
 П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
 М.А. Вернук / M.A. Vernyuk: <https://orcid.org/0000-0003-1497-2436>
 А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>
 Т.Ю. Мушкарina / T.Yu. Mushkarina: <https://orcid.org/0000-0002-1266-1792>
 А.А. Мельникова / A.A. Melnikova: <https://orcid.org/0000-0001-7229-2813>
 Л.Ю. Гривцова / L.Yu. Gritsova: <https://orcid.org/0000-0001-9103-9688>

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 Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» и Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» 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 Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies and P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-92-101



Клональное кроветворение и острые миелоидные лейкозы

А.И. Кашлакова, Б.В. Бидерман, Е.Н. Паровичникова*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4***Контакты:** Анастасия Игоревна Кашлакова kashlakova.a.i@gmail.com

С возрастом в системе кроветворения происходят фенотипические изменения, что может быть связано с накоплением соматических генетических мутаций в стволовых клетках крови или ранних клетках-предшественниках. Несмотря на то что в основном эти мутации нейтральны, некоторые могут придавать стволовым клеткам крови и клеткам-предшественникам пролиферативное преимущество. В этом случае будет развиваться клональное кроветворение, т. е. формирование клеточного клона, несущего мутации определенных генов. Клональное кроветворение может быть основой для развития злокачественных новообразований системы кроветворения, в частности острых миелоидных лейкозов. Гены, ассоциированные с клональным кроветворением, в которых чаще всего выявляют мутации при острых миелоидных лейкозах, – *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1*. Прогностическая значимость мутаций этих генов в настоящее время остается предметом изучения.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, клональное кроветворение, мутация генов**Для цитирования:** Кашлакова А.И., Бидерман Б.В., Паровичникова Е.Н. Клональное кроветворение и острые миелоидные лейкозы. Онкогематология 2023;18(3):92–101. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-92-101

Clonal hematopoiesis and acute myeloid leukemia

A.I. Kashlakova, B.V. Biderman, E.N. Parovichnikova*National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zыkovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia***Contacts:** Anastasiia Igorevna Kashlakova kashlakova.a.i@gmail.com

During aging phenotypic changes in the hematopoietic system occur, and possible reason of these changes can be accumulation of gene mutations in hematopoietic stem cells or early blood progenitors. Although these mutations are mostly neutral, some may give hematopoietic stem cells and progenitor cells a proliferative advantage. In this case clonal hematopoiesis will arise, which is characterized by the formation of a genetically distinct subpopulation of blood cells. Clonal hematopoiesis may become a basis for the development of hematologic malignancies, such as acute myeloid leukemia. Clonal hematopoiesis associated genes which are most commonly mutated in acute myeloid leukemia patients are *DNMT3A*, *TET2* and *ASXL1*. The prognostic significance of these gene mutations currently remains a subject of study.

Keywords: acute myeloid leukemia, clonal hematopoiesis, gene mutation**For citation:** Kashlakova A.I., Biderman B.V., Parovichnikova E.N. Clonal hematopoiesis and acute myeloid leukemia. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(3):92–101. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-92-101

Введение

Классическая модель кроветворения представлена в виде строго иерархического процесса дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в зрелые клетки крови. Предполагается, что на каждом этапе этой дифференцировки происходит формирование однородных популяций клеток-предшественниц, границы между которыми могут быть четко опре-

делены [1, 2]. Тем не менее данные исследований, выполненных с использованием транскриптомных технологий и методов анализа одиночных клеток (single-cell studies), позволяют взглянуть на гемопоэз по-новому. Представления о кроветворении как о процессе, имеющем разветвленную, но четко определенную структуру, в которой одни этапы клеточного развития последовательно сменяются другими, замещаются

концепцией кроветворения как неоднородного континуума ГСК и клеток-предшественниц со всем множеством путей их дифференцировки и плавными переходами от одного состояния к другому [3, 4].

С возрастом в системе кроветворения происходят как количественные, так и качественные изменения. Пролиферативная активность стволовых клеток крови (СКК) снижается, хотя их относительное число увеличивается [5], уменьшается число лимфоидных предшественников, и нарушаются функции иммунной системы [6], увеличивается число эритроидных клеток-предшественниц, кроветворение становится олигоклональным [7]. Наблюдаются изменения в экспрессии генов-регуляторов транскрипции: в то время как у молодых людей наиболее активны гены, регулирующие процессы пролиферации и метаболической активности кроветворных клеток-предшественниц, у пожилых определяют повышенную экспрессию генов, участвующих в регуляции процессов апоптоза и воспаления в системе кроветворения [8]. Одной из причин указанных фенотипических изменений могут быть накапливающиеся с возрастом соматические генетические мутации в кроветворных клетках.

Точное число СКК в организме человека, равно как и скорость их деления, неизвестно. Согласно одним данным, люди, как и другие млекопитающие, обладают пулом приблизительно из 11 тыс. СКК, которые делятся каждые 25–50 нед [9, 10]. По другим данным, в организме человека присутствует 50–200 тыс. СКК, которые делятся со скоростью 1 раз в 2–20 мес [11]. ГСК являются одними из наиболее активно делящихся клеток организма, и появление соматических генетических мутаций на разных этапах их жизненного цикла свойственно нормальному гемопоэзу. По некоторым данным, экзонные мутации в СКК возникают с частотой приблизительно 1 событие в 10 лет [12]. По мере старения организма число приобретенных мутаций, соответственно, неизменно растет. Так, в одной работе при выполнении полногеномного секвенирования ДНК лейкоцитов у 115-летней женщины было выявлено 450 соматических мутаций в уникальных последовательностях генома. Полученные результаты предполагают, что мутации возникали с частотой 3–4 события в год. Интересно, что при сравнении длины теломерных участков хромосом в клетках различных тканей (цельной крови, коры головного мозга, селезенки, аорты, печени и др.) клетки крови обладали самыми короткими теломерами: их длина была в 17 раз меньше, чем в клетках мозга. Большое число мутаций и экстремально короткая длина теломерных участков хромосом в клетках крови, очевидно, связаны с множеством делений этих клеток [13].

Несмотря на то что большинство мутаций в геноме СКК, неизбежно возникающих в ходе нормального гемопоэза, являются нейтральными, некоторые могут придавать стволовой клетке пролиферативное преимущество. В этом случае будет развиваться клональ-

ное кроветворение (КК) — состояние, при котором происходят пролиферация одной СКК или клетки-предшественницы и формирование клона ее потомков, несущих мутации определенных генов. Если КК развивается в результате мутаций в генах, ассоциированных с миелоидными неоплазиями, это может стать основной для развития злокачественных миелоидных новообразований, в частности острых миелоидных лейкозов (ОМЛ). Гены, ассоциированные с КК, в которых чаще всего выявляют мутации при развитии ОМЛ, — *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1* (гены DTA).

Имеющиеся данные литературы убедительно демонстрируют, что каждый случай ОМЛ представляет собой не статичную систему, возникшую единовременно и обладающую набором неизменных характеристик, а динамическую. В этой подвижной многокомпонентной системе сосуществующие опухолевые клоны постоянно эволюционируют, определяя течение заболевания и его прогноз. Понимание закономерностей, по которым существует и развивается заболевание, играет критическую роль в разработке оптимальной терапевтической стратегии.

Цель обзора — обобщить имеющиеся данные литературы о природе КК, мутациях генов КК у больных ОМЛ и их влиянии на прогноз заболевания.

История изучения клональной природы миелоидных опухолей и клонального кроветворения

Долгое время вопрос о том, какое происхождение имеют опухоли — моноклональное или поликлональное, — оставался предметом споров. Сообщения о моноклональной природе опухолей начали появляться в 60–70-х годах прошлого века. Наиболее удобным феноменом для изучения теории о клональном происхождении опухолей у человека на тот момент представлялась инактивация X-хромосомы — эпигенетический процесс, в результате которого у женщин происходит подавление транскрипционной активности одной из X-хромосом. Инактивация X-хромосомы, представленной у женщин в 2 копиях (одна из которых получена от матери, другая — от отца), в каждой соматической клетке женского организма происходит случайным образом на ранних этапах эмбриогенеза. Инактивированная X-хромосома находится в клетке в виде гетерохроматина и остается неактивной во всех дочерних клетках, образующихся в результате деления. Предположительно, этот процесс возник из-за дифференцировки половых хромосом и необходимости компенсировать дозы генов X-хромосомы у особей разного пола. В результате описанного феномена в женском организме формируется клеточный мозаицизм, так как в одних клетках активны отцовские X-хромосомы, а в других — материнские [14–16].

Первоначально изучение клональности опухолей основывалось на определении экспрессии гена *Gd*, кодирующего фермент глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу

(Г6ФД). Этот ген сцеплен с X-хромосомой; у гетерозиготных женщин экспрессируются оба варианта гена (Gd^A/Gd^B), и в разных клетках продуцируются 2 типа фермента Г6ФД — А и В. В опухолевых тканях, имеющих предположительное моноклональное происхождение, у таких женщин, соответственно, должен вырабатываться только один тип фермента в зависимости от того, какой вариант гена экспрессируется в исходной клетке [17, 18]. Это предположение впервые проверили D. Linder и S.M. Gartler в 1965 г. на примере лейомиом матки: в то время как в биоптатах непораженного миометрия обнаруживали экспрессию обоих типов Г6ФД, все образцы опухоли экспрессировали строго либо тип А, либо тип В [19].

В 1967 и 1973 г. P.J. Fialkow и соавт. опубликовали данные, доказывавшие клональное происхождение хронического миелоидного лейкоза. В эритроцитах и гранулоцитах пациенток с хроническим миелоидным лейкозом был выявлен только один тип Г6ФД, в то время как в нормальных фибробластах выявляли экспрессию типов А и В. На этом основании были сделаны выводы, что хронический миелоидный лейкоз является клональным заболеванием, а также что опухолевый клон развивается из одной лейкемической СКК (ЛСМК). Было выдвинуто предположение, что ЛСМК, размножаясь, постепенно замещают собой популяцию здоровых СКК и дают начало клеткам миелоидного ряда, способным избегать механизмов регуляции нормального клеточного роста [20, 21].

В начале 90-х годов прошлого века благодаря новым технологиям, в частности широкому распространению метода полимеразной цепной реакции, появилось большое количество данных, демонстрировавших с большей точностью, что злокачественные опухоли системы кроветворения имеют клональную природу. Этот вывод подтверждался выявлением в опухолевых клетках сдвига инактивации X-хромосомы [22–27].

Как уже было отмечено, инактивация X-хромосомы — процесс случайный. В большинстве случаев распределение клеточных популяций с активными отцовскими либо материнскими X-хромосомами является равновесным, т.е. определяется приблизительно как 50:50 [28, 29]. В результате неравновесной инактивации X-хромосомы наблюдают отклонения в этом соотношении ($\geq 75:25$).

В 1994 г. M.F. Fey и соавт. опубликовали работу, в которой было показано, что сдвиг инактивации X-хромосомы может выявляться не только у пациенток с гемобластомами, но и у фенотипически здоровых женщин. Среди 105 здоровых женщин значительный сдвиг инактивации X-хромосомы (сопоставимый с таковым у пациенток с гемобластомами) был выявлен в лейкоцитах у 20 % ($n = 21$) женщин. Кроме того, было показано, что частота этого события была выше у пожилых (75–96 лет), чем у молодых (2–58 лет) женщин [30]. Результаты, представленные в публикации M.F. Fey и соавт., были одним из первых свидетельств существо-

вания КК, хотя механизм обнаруженного исследователями явления на тот момент был неясен. Предполагали, что формирование клеточной популяции со сдвигом инактивации X-хромосомы может быть обусловлено каким-то стохастическим событием, произошедшим в ходе гемопоэза, либо действием эпигенетических факторов, либо погрешностью самого метода.

Гипотеза о том, что увеличение частоты встречаемости неравновесной инактивации X-хромосомы с возрастом может быть связано с приобретенным КК, была впервые сформулирована L. Busque и соавт. в 1996 г. Получив схожие с M.F. Fey и соавт. результаты (частота сдвига инактивации X-хромосомы увеличивалась с возрастом и была максимальной в группе женщин старше 60 лет), авторы выдвинули предположение, что это может быть обусловлено приобретением клеткой-предшественницей соматических мутаций, обеспечивающих ее пролиферативное преимущество [31]. В том же году A.K. Naumova и соавт. опубликовали данные изучения инактивации X-хромосомы у 255 женщин из 36 семей, исследованных в 3 поколениях. В результате была обнаружена семья, в которой все 7 дочерей одного отца, а также его мать обладали одинаковым паттерном неравновесной инактивации X-хромосомы. На этом основании был сделан вывод о том, что сдвиг инактивации X-хромосомы, вероятнее всего, обусловлен генетическими факторами [32]. Появлявшиеся новые работы по КК постепенно смещали фокус исследователей на молекулярно-генетический контекст этого явления.

В 2012 г. L. Busque и соавт., проанализировав материал 284 здоровых женщин старше 65 лет и 96 здоровых женщин моложе 60 лет, обнаружили, что у 5,5 % женщин старшей возрастной группы в ДНК гранулоцитов присутствовали мутации гена *TET2*, причем мутации были выявлены только у женщин с признаками КК, определяемого при наличии выраженного сдвига инактивации X-хромосомы. У молодых женщин и женщин старшей возрастной группы без сдвига инактивации X-хромосомы мутаций не выявили [33]. К моменту, когда была опубликована эта работа, уже было известно, что мутации гена *TET2* ассоциированы с миелоидными новообразованиями: F. Delhommeau и соавт. опубликовали данные, согласно которым мутации гена *TET2* встречались с частотой от 12 до 25 % у пациентов с миелоидными пролиферативными заболеваниями, миелодиспластическими синдромами и ОМЛ [34].

Исследование L. Busque и соавт. задало новый вектор в изучении КК. Именно оно впервые продемонстрировало ассоциацию КК, т.е. приобретенных, связанных с возрастом изменений в миелоидном кроветворном компартменте, с соматическими генетическими мутациями.

Коротко обобщить накопленные к тому времени наблюдения по КК можно следующим образом:

- КК — это состояние, при котором происходит преимущественная пролиферация СКК или клетки-предшественницы с формированием клеточного клона, обладающего набором определенных характеристик; главным образом этот процесс затрагивает миелоидный росток кроветворения.
- Частота встречаемости КК увеличивается с возрастом.
- Развитие КК, по-видимому, обусловлено приобретением СКК соматических генетических мутаций, обеспечивающих пролиферативное преимущество СКК.
- Генетические мутации, выявляемые при КК, ассоциированы с развитием миелоидных неоплазий, при этом само по себе наличие КК и этих мутаций не означает наличие злокачественного заболевания крови.

Клональное кроветворение в эпоху секвенирования генома

Широкое распространение высокопроизводительных платформ для секвенирования генома позволило улучшить понимание генетических механизмов, лежащих в основе развития как самих миелоидных новообразований, так и КК. Для того чтобы изучить генетический ландшафт КК и определить взаимосвязь между наличием КК и развитием злокачественных опухолей системы кроветворения, в 2014 г. было проведено несколько масштабных исследований по секвенированию генома здоровых лиц, не имеющих признаков гематологических заболеваний.

В одном из них было выполнено полноэкзомное секвенирование ДНК клеток крови 17 182 человек с использованием панели из 160 генов. Во-первых, было обнаружено, что КК ассоциировано главным образом с соматическими мутациями 3 генов (*DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1*). Во-вторых, было подтверждено, что частота выявления этих мутаций и развития КК увеличивается с возрастом. Среди лиц моложе 40 лет мутации генов ДТА выявляли редко, среди лиц в возрасте от 70 до 79 лет — в 9,5 % случаев, в возрасте от 80 до 89 лет — в 11,7 % и в возрасте от 90 до 108 лет — в 18,4 %. На основе длительного наблюдения за дальнейшей судьбой участников исследования (медиана периода наблюдения 95 мес) был сделан 3-й вывод: наличие мутаций в генах ДТА ассоциировано с повышенным риском развития злокачественных новообразований системы кроветворения, хотя абсолютный риск злокачественной трансформации остается низким. Лишь у 4 % людей с мутациями КК развились гемобласты, что сопоставимо с риском 0,5–1 % в год, в зависимости от аллельной нагрузки (variant allele frequency, VAF) выявленной мутации. Среди 16 лиц, заболевших гемобластомами, у 31 % ($n = 5$) ранее было выявлено КК [35].

В схожем исследовании выборка составила 12 380 человек без гематологических заболеваний. КК было

выявлено у 10 % лиц старше 65 лет и лишь у 1 % людей моложе 50 лет. Наиболее часто также обнаруживали мутации в генах *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1*. Наличие КК было сильным фактором риска развития гематологических новообразований (относительный риск 12,9; 95 % доверительный интервал 5,8–28,7). Из тех, кто заболел, 42 % ранее имели КК [36].

М. Хие и соавт. исследовали образцы крови 2728 больных с разными типами злокачественных опухолей из проекта TCGA (The Cancer Genome Atlas) и выявили 77 мутаций в опухоли-ассоциированных генах. Генетические повреждения, выявленные в ДНК клеток крови, в ДНК тканей опухолей и прилежащих здоровых тканей отсутствовали. При этом из 77 событий 83 % ($n = 64$) определяли в 19 лейкоз- и/или лимфома-ассоциированных генах, из них мутации в 9 генах обнаруживали наиболее часто: *DNMT3A*, *TET2*, *JAK2*, *ASXL1*, *TP53*, *GNAS*, *PPM1D*, *BCORL1* и *SF3B1*. В некоторых лейкоз-ассоциированных генах (*IDH1*, *NRAS*, *NPM1*, *FLT3*, *RUNX1*) мутации у больных, включенных в проект TCGA, не были выявлены. Полученные результаты секвенирования у пациентов с солидными опухолями ($n = 58$) сравнили с результатами у гематологических больных разных нозологических групп: миелодиспластический синдром/миелолифферативные заболевания ($n = 151$), хронический лимфоцитарный лейкоз ($n = 160$) и ОМЛ ($n = 200$). Было показано, что гены, мутации в которых обнаруживали наиболее часто и практически во всех группах, — *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1* и *TP53* [37].

Клональное кроветворение неопределенного потенциала и клональное кроветворение онкогенного потенциала

На основе полученных данных М. Хие и соавт. сделали вывод, что появление мутаций генов, встречающихся во всех когортах (*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1* и др.), может быть инициирующим событием при развитии клональной экспансии СКК, т.е. при развитии КК, и ранним событием в случае развития гемобластозов. Мутации в других генах, часто выявляемые в дебюте заболевания (например, в генах *NPM1*, *FLT3*, *RUNX1* у больных ОМЛ), являются скорее событиями 2-го порядка — кооперирующими мутациями, возникающими на более поздних этапах лейкогенеза и играющими роль в прогрессировании заболевания. Предложенная авторами схема развития КК и дальнейшего развития гемобластозов представлена на рис. 1 [37].

Знания механизмов лейкогенеза и молекулярно-генетических альтераций, ассоциированных с КК и миелоидными неоплазиями, постепенно накапливались. Для того чтобы избежать путаницы в понятиях, в 2015 г. был введен термин «клональное кроветворение неопределенного потенциала» (ККНП — CHIP, clonal hematopoiesis of indeterminate potential). ККНП определяется при наличии кроветворного клона с мутацией гена, ассоциированного с гемобластомами, при

отсутствии цитопении и каких-либо гематологических заболеваний, соответствующих критериям Всемирной организации здравоохранения. VAF выявленной мутации при этом должна быть не менее 2 %. Величина VAF 2 % была выбрана условно как минимальный клинически значимый пороговый уровень, которым оперируют при использовании технологии секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) [38, 39]. При применении таргетного секвенирования с коррекцией ошибок, тем не менее, могут быть выявлены клоны и меньшего размера. В работе A.L. Young и соавт. клоны с минимально определяемой VAF 0,03 % обнаруживали у 95 % лиц старше 50 лет [40].

Таким образом, согласно современным представлениям, мутации генов, ассоциированных с ККНП, являются ранними, «предрасполагающими» и сами по себе не приводят к развитию гемобластозов. Развитие мутаций в генах ККНП приводит к трансформации здоровой СКК в прелейкемическую неопластическую стволовую клетку, которая дает начало небольшим субклонам и по своей природе практически не отличается от здоровой СКК. Как было отмечено, частота возникновения таких мутаций увеличивается с возрастом. Прелейкемическая стволовая клетка трансформиру-

ется в собственно ЛСКК в результате приобретения дополнительных молекулярно-генетических повреждений. Пролиферация ЛСКК, в свою очередь, приводит к развитию злокачественных миелоидных неоплазий [41–44].

Для обозначения кооперирующих генетических мутаций, т. е. более поздних событий, которые могут быть непосредственным пусковым механизмом для развития гемобластоза, некоторые исследователи предлагают использовать термин «клональное кроветворение онкогенного потенциала» (ККОП – CNOP, clonal hematopoiesis of oncogenic potential). Кроме этого, если мы говорим о людях с уже диагностированным ОМЛ, персистенция мутаций ККОП в ремиссии заболевания является фактором плохого прогноза, в то же время мутации ККНП могут длительно персистировать у больных с ремиссией ОМЛ и не оказывать влияния на прогноз заболевания [44, 45].

Тем не менее разделение генов, ассоциированных с КК, на гены ККНП и гены ККОП пока остается условным. Тесная биологическая взаимосвязь этих 2 состояний не позволяет с уверенностью отнести мутировавшие при этом гены в какую-то одну группу.

Мутации генов, ассоциированных с клональным кроветворением, при острых миелоидных лейкозах

У больных ОМЛ генами, ассоциированными с ККНП, в которых часто обнаруживают мутации, являются гены эпигенетической регуляции (*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *IDH1*, *IDH2*), гены, кодирующие факторы сплайсинга (*SF3B1*, *SRSF2*), и гены опухолевой супрессии (*TP53*) [33, 35–37, 40, 44–46]. Однако основными считают гены ДТА, поскольку именно в них выявляют более 90 % мутаций ККНП [47].

Ген *DNMT3A* кодирует фермент ДНК-метилтрансферазу 3α, отвечающий за метилирование островков CpG в составе ДНК. Появление мутаций в гене *DNMT3A* приводит к гиперметилированию этих участков. Гиперметилирование островков CpG в промоторах генов опухолевой супрессии приводит к гипофункции генов-супрессоров, что играет роль в лейкемогенезе [48]. Мутации в гене *DNMT3A* обнаруживают у 12–22 % больных ОМЛ, наиболее часто — у больных группы промежуточного цитогенетического риска, в том числе с нормальным кариотипом. Частота встречаемости мутаций *DNMT3A* у больных с нормальным кариотипом составляет 27–37 % [48–51].

Наличие мутаций гена *DNMT3A* является фактором неблагоприятного прогноза. Согласно данным литературы, у больных ОМЛ с мутациями *DNMT3A* наблюдают худшие долгосрочные результаты терапии [52], а в некоторых исследованиях также продемонстрировано, что их наличие сопряжено с более низкой частотой достижения ремиссий [50, 51].

Молекулярный профиль лейкемических клеток у больных ОМЛ может быть чрезвычайно разнообразным,

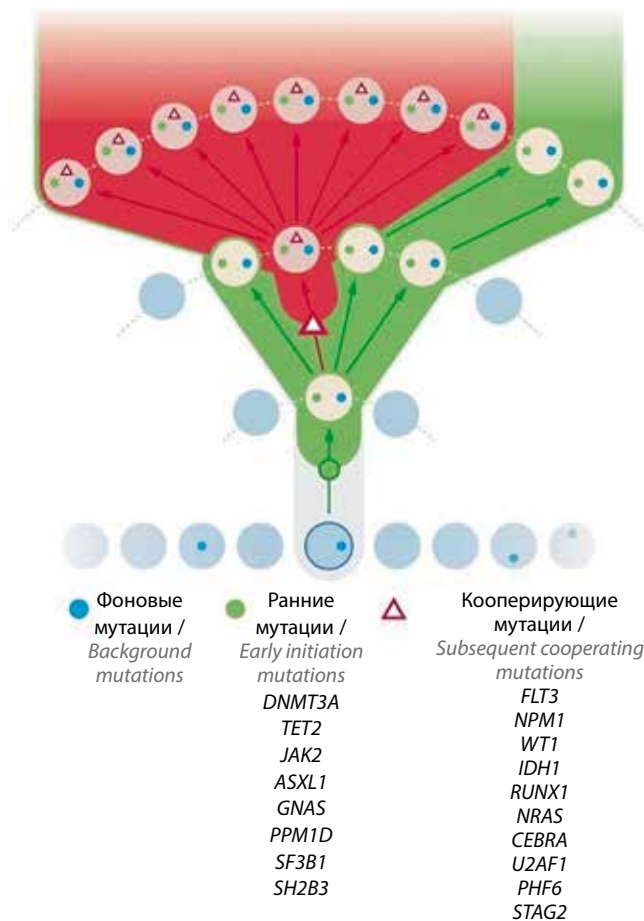


Рис. 1. Модель лейкемогенеза: от нормального кроветворения к гемобластозам

Fig. 1. Clonal expansion model

что значительно усложняет оценку прогностической значимости тех или иных генетических нарушений. Так, мутации гена *DNMT3A* наиболее часто сочетаются с мутациями генов *NPM1*, *FLT3-ITD* и *IDH1/IDH2*. Данные о влиянии мутаций *DNMT3A* на прогноз заболевания в зависимости от нарушений в других генах различаются. В некоторых работах продемонстрировано, что мутации *DNMT3A* являются фактором неблагоприятного прогноза только при отсутствии мутаций *FLT3-ITD* и *NPM1* [52]. Согласно другим данным, низкая общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость, а также самый высокий риск развития рецидива наблюдаются у больных с одновременными мутациями всех 3 генов: *FLT3-ITD*, *NPM1* и *DNMT3A* [51, 53].

Другой ген эпигенетической регуляции, который относят к генам, ассоциированным с ККНП, — *TET2*, кодирующий фермент Tet метилцитозин диоксигеназу 2. Этот фермент участвует в деметилировании ДНК. Возникновение мутаций в гене *TET2*, высокоэкспрессируемом в СКК и клетках-предшественниках, приводит к нарушению процессов их созревания и дифференцировки и к экспансии клеток миелоидного ряда [54–57].

Мутации гена *TET2* наблюдают у 6–27 % больных ОМЛ [58–60]. Как и повреждения в гене *DNMT3A*, альтерации *TET2* чаще всего обнаруживают у больных группы промежуточного цитогенетического риска, в частности у больных с нормальным кариотипом. Мутации в гене *TET2* ассоциируют с неблагоприятным прогнозом заболевания. Согласно данным 2 больших метаанализов (в первом было проанализировано 8 исследований, в которые суммарно включены 2552 больных ОМЛ, во втором — 16 исследований, в которые вошли 4378 больных), обнаружение мутаций этого гена коррелирует с худшими показателями как ОВ, так и БРВ больных ОМЛ независимо от группы цитогенетического риска и группы риска по классификации ELN (European LeukemiaNet) [60, 61]. Мутации гена *TET2* при ОМЛ могут сосуществовать с мутациями большого числа других генов, однако их практически не наблюдают совместно с повреждениями в генах *IDH1*, *IDH2* и *WT1* [62, 63].

Третий ген, мутации в котором наиболее часто выявляют при ККНП, — *ASXL1* транскрипционный регулятор 1 (*ASXL1*). Его относят к функциональному классу генов-модификаторов хроматина. Белок, кодируемый геном *ASXL1*, как и белки, кодируемые *DNMT3A* и *TET2*, участвует в эпигенетической регуляции, однако в отличие от последних не модифицирует ДНК напрямую. Он относится к белкам группы polycomb, которые, модифицируя гистоны, подавляют активность генов, ответственных за клеточную дифференцировку [64, 65].

Мутации гена *ASXL1* встречаются при различных миелоидных неоплазиях. У больных с миелодиспластическими синдромами с мутациями *ASXL1* повышен риск трансформации в ОМЛ [66]. При ОМЛ мутации *ASXL1* встречаются чаще при вторичных вариантах

заболевания (30 %), чем при *de novo* ОМЛ (6 %) [67]. Аберрации в гене *ASXL1* обнаруживают во всех цитогенетических группах. При их наличии снижается эффективность терапии, и их относят к факторам плохого прогноза [59, 66–70]. Уже в рекомендациях ELN 2017 г. больных ОМЛ с мутированным *ASXL1* стратифицировали в группу неблагоприятного прогноза [71]. В рекомендациях ELN 2022 г. перечень мутаций генов, позволяющих отнести больных в группу неблагоприятного прогноза, был существенно дополнен. Они составили группу мутаций генов, ассоциированных с миелодисплазией, куда относят и нарушения в *ASXL1* [72]. Мутации гена *ASXL1* практически не выявляют одновременно с мутациями генов *NPM1*, *FLT3-ITD*, *DNMT3A* [68, 73]. Наиболее часто они сосуществуют с альтерациями *RUNX1* и *IDH2* [70].

Мутации генов клонального кроветворения в ремиссии острого миелоидного лейкоза

Известно, что мутации генов, ассоциированных с КК, могут длительно персистировать у больных ОМЛ в ремиссии заболевания [33, 35–37, 74–81]. Тем не менее данные о влиянии их персистенции на прогноз заболевания остаются противоречивыми.

В одном из исследований изучали мутационный профиль 68 лейкоз-ассоциированных генов у 126 больных ОМЛ в дебюте и в ремиссии заболевания. Было показано, что у 40 % ($n = 50$) больных в ремиссии ОМЛ персистировала мутация как минимум одного гена с $VAF \geq 2\%$; наиболее часто персистировавшими вариантами были мутации генов *DNMT3A* (у 65 % пациентов), *SRSF2* (64 %), *TET2* (55 %) и *ASXL1* (46 %). Спектр исследованных мутаций показан на рис. 2 (отображены только мутации генов, выявленные более чем у 4 больных).

Постремиссионная персистенция мутаций генов была фактором, ассоциированным со значительно более низкими показателями ОВ и БРВ и более высоким риском развития рецидива. Тем не менее аллогенная трансплантация ГСК (алло-ТГСК) нивелировала негативное влияние этого фактора [82]. В исследовании J. M. Kiso и соавт. получены схожие результаты. У 48 % ($n = 24$) из 50 пациентов с ОМЛ обнаруживали персистенцию мутаций лейкоз-ассоциированных генов в ремиссии заболевания, что являлось фактором неблагоприятного прогноза. Тем не менее, принимая во внимание небольшую выборку, авторы не делали акцент на прогностической значимости мутаций отдельных генов [79]. Худшие показатели ОВ и БРВ и более высокий риск развития рецидива у пациентов с персистенцией генетических мутаций в ремиссии заболевания продемонстрированы и в другой работе. Что интересно, эти прогностические ассоциации были сильнее при удалении из статистического анализа «прелейкемических» мутаций, т. е. мутаций генов *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1* [76].



Рис. 2. Сравнение частоты выявления мутаций генов в дебюте и ремиссии заболевания. VAF – уровень аллельной нагрузки
Fig. 2. Overview of mutations at diagnosis and in remission. VAF – variant allele frequency

Однако во многих работах показано, что мутации генов DTA сами по себе не влияют на прогноз заболевания в случае их персистенции у больных в ремиссии ОМЛ. Как уже было отмечено, мутации генов DTA возникают на ранних этапах лейкогенеза; в процессе своей эволюции прелейкемические клетки приобретают дополнительные повреждения других генов, в результате чего формируется опухолевый клон. Вероятно, именно эти поздние события являются прогностически значимыми. Так, в одном из исследований было показано, что у больных ОМЛ с мутацией гена *NPM1* прогностической значимостью обладала персистенция сочетанных мутаций *IDH1/IDH2*, но не *DNMT3A* [83]. По результатам другого анализа, выполненного на большей выборке больных *NPM1*-ОМЛ ($n = 150$), мутации генов DTA, а также *IDH1/IDH2* и *SRSF2* были выделены в отдельную группу генов ККНП. Персистирующие мутации генов ККНП в отличие от мутаций генов ККОП (*FLT3-TKD*, *NRAS*, *PTPN11*, *WT1*, *TP53*, *RUNX1* и др.) не оказывали влияния на прогноз заболевания [45]. В других работах также не продемонстрировано прогностической значимости персистенции мутаций DTA у больных в ремиссии ОМЛ [80, 84, 85].

Открытым остается вопрос, можно ли использовать мутации генов DTA в качестве маркеров для оценки минимальной остаточной болезни. В одном из исследований было показано, что персистенция «канонических» мутаций генов *DNMT3A* и *ASXL1* (т.е. замен в кодоне R882 гена *DNMT3A* и мутаций со сдвигом рамки считывания в кодоне G646fs*12 гена *ASXL1*) не была фактором неблагоприятного прогноза, в то время как выявление «неканонических» мутаций этих генов на момент выполнения алло-ТГСК коррелировало с меньшей ОВ и более высоким риском развития рецидива [86]. Тем не менее в большинстве исследований продемонстрирована сомнительная пригодность мутаций DTA как маркеров минимальной остаточной болезни с учетом того, что они очень часто сосуществуют с другими генети-

ческими мутациями и могут быть выявлены с высокой VAF как до алло-ТГСК, так и после нее [87–89].

Заключение

Лейкогенез – процесс, в ходе которого СКК и/или клетки-предшественницы приобретают различные генетические повреждения с последующим формированием злокачественного опухолевого клона.

Этот процесс происходит постепенно. Основой для развития ОМЛ может быть КК. Как и другие клональные состояния (моноклональный В-клеточный лимфоцитоз, моноклональная гаммапатия неясного генеза), КК может претерпевать злокачественную трансформацию и приводить к развитию опухолевого заболевания. Наличие КК сопряжено с повышенным риском развития злокачественных заболеваний системы кроветворения, хотя абсолютный риск этого события остается невысоким.

Открытие КК позволило изменить наши представления о природе миелоидных опухолей, в частности ОМЛ. Если раньше ОМЛ воспринимали как крайне редкое событие, возникающее в результате стохастических генетических повреждений, то теперь его можно рассматривать как редкий вариант эволюции сравнительно распространенного феномена, ассоциированного с возрастом, – КК.

Парадоксальным образом более глубокое понимание механизмов развития ОМЛ приводит к появлению все новых вопросов, с которыми приходится сталкиваться в клинической практике. Рутинное использование высокоинформативных методов, подобных NGS, позволяет, с одной стороны, комплексно оценить молекулярно-генетический ландшафт заболевания, с другой – диктует необходимость четко определить, мутации в каких генах необходимо отслеживать в процессе лечения исходя из их прогностической значимости. Данные о прогностической значимости мутаций DTA в настоящее время неоднозначны. Исследование мутационного статуса этих генов в комплексе с исследованием других

генетических повреждений, а также с определением минимальной остаточной болезни классическими методами может помочь сформировать более точные

методы мониторинга опухолевого клиренса и, соответственно, выстроить оптимальную стратегию лечения для каждого случая ОМЛ.

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

- Jagannathan-Bogdan M., Zon L.I. Hematopoiesis. Development 2013;140(12):2463–7. DOI: 10.1242/dev.083147
- Chao M.P., Seita J., Weissman I.L. Establishment of a normal hematopoietic and leukemia stem cell hierarchy. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 2008;73:439–49. DOI: 10.1101/sqb.2008.73.031
- Velten L., Haas S.F., Raffel S. et al. Human haematopoietic stem cell lineage commitment is a continuous process. Nat Cell Biol 2017;19(4):271–81. DOI: 10.1038/ncb3493
- Watcham S., Kucinski I., Gottgens B. et al. New insights into hematopoietic differentiation landscapes from single-cell RNA sequencing. Blood 2019;133(13):1415–26. DOI: 10.1182/blood-2018-08-835355
- De Haan G., Lazare S.S. Aging of hematopoietic stem cells. Blood 2018;131(5):479–87. DOI: 10.1182/blood-2017-06-746412
- Weiskopf D., Weinberger B., Grubeck-Loebenstein B. The aging of the immune system. Transpl Int 2009;22(11):1041–50. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2009.00927.x
- Mitchell E., Spencer Chapman M., Williams N. et al. Clonal dynamics of haematopoiesis across the human lifespan. Nature 2022;606(7913):343–50. DOI: 10.1038/s41586-022-04786-y
- Ainciburu M., Ezponda T., Berastegui N. et al. Uncovering perturbations in human hematopoiesis associated with healthy aging and myeloid malignancies at single-cell resolution. Elife 2023;12:e79363. DOI: 10.7554/eLife.79363
- Abkowitz J.L., Catlin S.N., McCallie M.T. et al. Evidence that the number of hematopoietic stem cells per animal is conserved in mammals. Blood 2002;100(7):2665–7. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0822
- Catlin S.N., Busque L., Gale R.E. et al. The replication rate of human hematopoietic stem cells *in vivo*. Blood 2011;117(17):4460–6. DOI: 10.1182/blood-2010-08-303537
- Lee-Six H., Øbro N.F., Shepherd M.S. et al. Population dynamics of normal human blood inferred from somatic mutations. Nature 2018;561(7724):473–8. DOI: 10.1038/s41586-018-0497-0
- Welch J.S., Ley T.J., Link D.C. et al. The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia. Cell 2012;150(2):264–78. DOI: 10.1016/j.cell.2012.06.023
- Holstege H., Pfeiffer W., Sie D. et al. Somatic mutations found in the healthy blood compartment of a 115-yr-old woman demonstrate oligoclonal hematopoiesis. Genome Res 2014;24(5):733–42. DOI: 10.1101/gr.162131.113
- Lyon M.F. The William Allan Memorial Award Address: X-chromosome inactivation and the location and expression of X-linked genes. Am J Hum Genet 1988;42(1):8–16.
- Шевченко А.И., Захарова И.С., Закиан С.М. Эволюционный путь процесса инактивации X-хромосомы у млекопитающих. Acta Naturae 2013;5(2):40–53. DOI: 10.32607/20758251-2013-5-2-40-53
- Shevchenko A.I., Zakharova I.S., Zakian S.M. The evolutionary pathway of X chromosome inactivation in mammals. Acta Naturae 2013;5(2):40–53. (In Russ.). DOI: 10.32607/20758251-2013-5-2-40-53
- Lyon M.F. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). Nature 1961;190:372–3. DOI: 10.1038/190372a0
- Beutler E., Yeh M., Fairbanks V.F. The normal human female as a mosaic of X-chromosome activity: studies using the gene for C-6-PD-deficiency as a marker. Proc Natl Acad Sci USA. 1962;48(1):9–16. DOI: 10.1073/pnas.48.1.9
- Davidson R.G., Nitowsky H.M., Childs B. Demonstration of two populations of cells in the human female heterozygous for glucose-6-phosphate dehydrogenase variants. Proc Natl Acad Sci USA 1963;50(3):481–5. DOI: 10.1073/pnas.50.3.481
- Linder D., Gartler S.M. Glucose-6-phosphate dehydrogenase mosaicism: utilization as a cell marker in the study of leiomyomas. Science 1965;150(3692):67–9. DOI: 10.1126/science.150.3692.67
- Fialkow P.J., Gartler S.M., Yoshida A. Clonal origin of chronic myelocytic leukemia in man. Proc Natl Acad Sci USA 1967;58(4):1468–71. DOI: 10.1073/pnas.58.4.1468
- Barr R.D., Fialkow P.J. Clonal origin of chronic myelocytic leukemia. N Engl J Med 1973;289(6):307–9. DOI: 10.1056/NEJM197308092890608
- Gale R.E., Wheadon H., Goldstone A.H. et al. Frequency of clonal remission in acute myeloid leukaemia. Lancet 1993;341(8838):138–42. DOI: 10.1016/0140-6736(93)90004-z
- Abrahamson G., Fraser N.J., Boyd J. et al. A highly informative X-chromosome probe, M27 beta, can be used for the determination of tumour clonality. Br J Haematol 1990;74(3):371–2. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1990.tb02601.x
- Cachia P.G., Culligan D.J., Thomas E.D. et al. Methylation of the DXS255 hypervariable locus 5' CCGG site may be affected by factors other than X-chromosome activation status. Genomics 1992;14(1):70–4. DOI: 10.1016/s0888-7543(05)80285-x
- Van Kamp H., Fibbe W.E., Jansen R.P. et al. Clonal involvement of granulocytes and monocytes, but not of T and B lymphocytes and natural killer cells in patients with myelodysplasia: analysis by X-linked restriction fragment length polymorphisms and polymerase chain reaction of the phosphoglycerat. Blood 1992;80(7):1774–80.
- Gale R.E., Wheadon H., Linch D.C. Assessment of X-chromosome inactivation patterns using the hypervariable probe M27 beta in normal hemopoietic cells and acute myeloid leukemic blasts. Leukemia 1992;6(7):649–55.
- Hodges E., Howell W.M., Boyd Y. et al. Variable X-chromosome DNA methylation patterns detected with probe M27 beta in a series of lymphoid and myeloid malignancies. Br J Haematol 1991;77(3):315–22. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1991.tb08577.x
- Minks J., Robinson W.P., Brown C.J. A skewed view of X chromosome inactivation. J Clin Invest 2008;118(1):20–3. DOI: 10.1172/JCI34470
- Van den Veyver I.B. Skewed X inactivation in X-linked disorders. Semin Reprod Med 2001;19(2):183–91. DOI: 10.1055/s-2001-15398
- Fey M.F., Liechti-Gallati S., Von Rohr A. et al. Clonality and X-inactivation patterns in hematopoietic cell populations detected by the highly informative M27β DNA probe. Blood 1994;83(4):931–8. DOI: 10.1182/blood.v83.4.931.931
- Busque L., Mio R., Mattioli J. et al. Nonrandom X-inactivation patterns in normal females: lyonization ratios vary with age. Blood 1996;88(1):59–65. DOI: 10.1182/blood.v88.1.59.bloodjournal88159
- Naumova A.K., Plenge R.M., Bird L.M. et al. Heritability of X chromosome – inactivation phenotype in a large family. Am J Hum Genet 1996;58(6):1111–9.
- Busque L., Patel J.P., Figueroa M.E. et al. Recurrent somatic *TET2* mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis. Nat Genet 2012;44(11):1179–81. DOI: 10.1038/ng.2413
- Delhommeau F., Dupont S., Della Valle V. et al. Mutation in *TET2* in myeloid cancers. N Engl J Med 2009;360(22):2289–301. DOI: 10.1056/NEJMoa0810069
- Jaiswal S., Fontanillas P., Flannick J. et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. N Engl J Med 2014;371(26):2488–98. DOI: 10.1056/nejmoa1408617

36. Genovese G., Kähler A.K., Handsaker R.E. et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med* 2014;371(26):2477–87. DOI: 10.1056/nejmoa1409405
37. Xie M., Lu C., Wang J. et al. Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nat Med* 2014;20(12):1472–8. DOI: 10.1038/nm.3733
38. Steensma D.P. Clinical consequences of clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018;2018(1):264–9. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.264
39. Steensma D.P., Bejar R., Jaiswal S. et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood* 2015;126(1):9–16. DOI: 10.1182/blood-2015-03-631747
40. Young A.L., Challen G.A., Birmann B.M., Druley T.E. Clonal haematopoiesis harbouring AML-associated mutations is ubiquitous in healthy adults. *Nat Commun* 2016;7:12484. DOI: 10.1038/ncomms12484
41. Weissman I. Stem cell research: paths to cancer therapies and regenerative medicine. *JAMA* 2005;294(11):1359–66. DOI: 10.1001/jama.294.11.1359
42. Jan M., Majeti R. Clonal evolution of acute leukemia genomes. *Oncogene* 2013;32(2):135–40. DOI: 10.1038/ncr.2012.48
43. Jan M., Snyder T.M., Corces-Zimmerman M.R. et al. Clonal evolution of preleukemic hematopoietic stem cells precedes human acute myeloid leukemia. *Sci Transl Med* 2012;4(149):149ra118. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004315
44. Valent P., Kern W., Hoermann G. et al. Clonal hematopoiesis with oncogenic potential (CHOP): separation from CHIP and roads to AML. *Int J Mol Sci* 2019;20(3):789. DOI: 10.3390/ijms20030789
45. Cappelli L.V., Meggendorfer M., Baer C. et al. Indeterminate and oncogenic potential: CHIP vs CHOP mutations in AML with *NPM1* alteration. *Leukemia* 2022;36(2):394–402. DOI: 10.1038/s41375-021-01368-1
46. McKerrill T., Park N., Moreno T. et al. Leukemia-associated somatic mutations drive distinct patterns of age-related clonal hemopoiesis. *Cell Rep* 2015;10(8):1239–45. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.02.005
47. Shlush L.I. Age-related clonal hematopoiesis. *Blood* 2018;131(5):496–504. DOI: 10.1182/blood-2017-07-746453
48. Ley T.J., Ding L., Walter M.J. et al. *DNMT3A* mutations in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;363(25):2424–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1005143
49. Shih A.H., Abdel-Wahab O., Patel J.P. et al. The role of mutations in epigenetic regulators in myeloid malignancies. *Nat Rev Cancer* 2012;12(9):599–612. DOI: 10.1038/nrc3343
50. Thol F., Damm F., Lüdeking A. et al. Incidence and prognostic influence of *DNMT3A* mutations in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(21):2889–96. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.4894
51. Wang R.Q., Chen C.J., Jing Y. et al. Characteristics and prognostic significance of genetic mutations in acute myeloid leukemia based on a targeted next-generation sequencing technique. *Cancer Med* 2020;9(22):8457–67. DOI: 10.1002/cam4.3467
52. Ribeiro A.F.T., Pratorcorona M., Erpelinck-Verschueren C. et al. Mutant *DNMT3A*: a marker of poor prognosis in acute myeloid leukemia. *Blood* 2012;119(24):5824–31. DOI: 10.1182/blood-2011-07-367961
53. Bezerra M.F., Lima A.S., Piqué-Borrás M.R. et al. Co-occurrence of *DNMT3A*, *NPM1*, *FLT3* mutations identifies a subset of acute myeloid leukemia with adverse prognosis. *Blood* 2020;135(11):870–5. DOI: 10.1182/blood.2019003339
54. Guillaumot M., Cimmino L., Aifantis I. The Impact of DNA methylation in hematopoietic malignancies. *Trends Cancer* 2016;2(2):70–83. DOI: 10.1016/j.trecan.2015.12.006
55. Li Z., Cai X., Cai C.L. et al. Deletion of Tet2 in mice leads to dysregulated hematopoietic stem cells and subsequent development of myeloid malignancies. *Blood* 2011;118(17):4509–18. DOI: 10.1182/blood-2010-12-325241
56. Moran-Crusio K., Reavie L., Shih A. et al. Tet2 loss leads to increased hematopoietic stem cell self-renewal and myeloid transformation. *Cancer Cell* 2011;20(1):11–24. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.06.001
57. Quivoron C., Couronné L., Della Valle V. et al. *TET2* inactivation results in pleiotropic hematopoietic abnormalities in mouse and is a recurrent event during human lymphomagenesis. *Cancer Cell* 2011;20(1):25–38. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.06.003
58. Ley T.J., Miller C., Ding L. et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2013;368(22):2059–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1301689
59. Papaemmanuil E., Gerstung M., Bullinger L. et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2016;374(23):2209–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1516192
60. Wang R., Gao X., Yu L. The prognostic impact of tet oncogene family member 2 mutations in patients with acute myeloid leukemia: a systematic-review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019;19(1):389. DOI: 10.1186/s12885-019-5602-8
61. Chou W.C., Chou S.C., Liu C.Y. et al. *TET2* mutation is an unfavorable prognostic factor in acute myeloid leukemia patients with intermediate-risk cytogenetics. *Blood* 2011;118(14):3803–10. DOI: 10.1182/blood-2011-02-339747
62. Metzeler K.H., Maharry K., Radmacher M.D. et al. *TET2* mutations improve the new European LeukemiaNet risk classification of acute myeloid leukemia: a cancer and leukemia group B study. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1373–81. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.7742
63. Pasca S., Jurj A., Zdrengea M. et al. The potential equivalents of *TET2* mutations. *Cancers (Basel)* 2021;13(7):1499. DOI: 10.3390/cancers13071499
64. Aloia L., Di Stefano B., Di Croce L. Polycomb complexes in stem cells and embryonic development. *Development* 2013;140(12):2525–34. DOI: 10.1242/dev.091553
65. Katoh M. Functional and cancer genomics of *ASXL* family members. *Br J Cancer* 2013;109(2):299–306. DOI: 10.1038/bjc.2013.281
66. Zhang A., Wang S., Ren Q. et al. Prognostic value of *ASXL1* mutations in patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Oncol* 2022. DOI: 10.1111/ajco.13897
67. Gelsi-Boyer V., Brecqueville M., Devillier R. et al. Mutations in *ASXL1* are associated with poor prognosis across the spectrum of malignant myeloid diseases. *J Hematol Oncol* 2012;5:1–6. DOI: 10.1186/1756-8722-5-12
68. Schnittger S., Eder C., Jeromin S. et al. *ASXL1* exon 12 mutations are frequent in AML with intermediate risk karyotype and are independently associated with an adverse outcome. *Leukemia* 2013;27(1):82–91. DOI: 10.1038/leu.2012.262
69. Metzeler K.H., Becker H., Maharry K. et al. *ASXL1* mutations identify a high-risk subgroup of older patients with primary cytogenetically normal AML within the ELN favorable genetic category. *Blood* 2011;118(26):6920–9. DOI: 10.1182/blood-2011-08-368225
70. Paschka P., Schlenk R.F., Gaidzik V.I. et al. *ASXL1* mutations in younger adult patients with acute myeloid leukemia: a study by the German–Austrian acute myeloid leukemia study group. *Haematologica* 2015;100(3):324–30. DOI: 10.3324/haematol.2014.114157
71. Döhner H., Estey E., Grimwade D. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196
72. Döhner H., Wei A.H., Appelbaum F.R. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022;140(12):1345–77. DOI: 10.1182/blood.2022016867
73. Pratorcorona M., Abbas S., Sanders M.A. et al. Acquired mutations in *ASXL1* in acute myeloid leukemia: prevalence and prognostic value. *Haematologica* 2012;97(3):388–92. DOI: 10.3324/haematol.2011.051532
74. Shlush L.I., Zandi S., Mitchell A. et al. Identification of pre-leukaemic hematopoietic stem cells in acute leukaemia. *Nature* 2014;506(7488):328–33. DOI: 10.1038/nature13038
75. Pløen G.G., Nederby L., Guldberg P. et al. Persistence of *DNMT3A* mutations at long-term remission in adult patients with AML. *Br J Haematol* 2014;167(4):478–86. DOI: 10.1111/bjh.13062

76. Morita K., Kantarjian H.M., Wang F. et al. Clearance of somatic mutations at remission and the risk of relapse in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2018;36(18):1788–97. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6757
77. Lindsley R.C., Mar B.G., Mazzola E. et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood* 2015;125(9):1367–76. DOI: 10.1182/blood-2014-11-610543
78. Krönke J., Bullinger L., Teleanu V. et al. Clonal evolution in relapsed *NPM1*-mutated acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;122(1):100–8. DOI: 10.1182/blood-2013-01-479188
79. Klee J.M., Miller C.A., Griffith M. et al. Association between mutation clearance after induction therapy and outcomes in acute myeloid leukemia. *JAMA* 2015;314(8):811–22. DOI: 10.1001/jama.2015.9643
80. Jongen-Lavrencic M., Grob T., Hanekamp D. et al. Molecular minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2018;378(13):1189–99. DOI: 10.1056/nejmoa1716863
81. Corces-Zimmerman M.R., Hong W.J., Weissman I.L. et al. Preleukemic mutations in human acute myeloid leukemia affect epigenetic regulators and persist in remission. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(7):2548–53. DOI: 10.1073/pnas.1324297111
82. Rothenberg-Thurley M., Amler S., Goerlich D. et al. Persistence of pre-leukemic clones during first remission and risk of relapse in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2018;32(7):1598–608. DOI: 10.1038/s41375-018-0034-z
83. Debarri H., Lebon D., Roumier C. et al. *IDH1/2* but not *DNMT3A* mutations are suitable targets for minimal residual disease monitoring in acute myeloid leukemia patients: a study by the Acute Leukemia French Association. *Oncotarget* 2015;6(39):42345–53. DOI: 10.18632/oncotarget.5645
84. Gaidzik V.I., Weber D., Paschka P. et al. *DNMT3A* mutant transcript levels persist in remission and do not predict outcome in patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2018;32(1):30–7. DOI: 10.1038/leu.2017.200
85. Bhatnagar B., Eisfeld A.K., Nicolet D. et al. Persistence of *DNMT3A R882* mutations during remission does not adversely affect outcomes of patients with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2016;175(2):226–36. DOI: 10.1111/bjh.14254
86. Jentzsch M., Grimm J., Bill M. et al. Measurable residual disease of canonical versus non-canonical *DNMT3A*, *TET2*, or *ASXL1* mutations in AML at stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2021;56(10):2610–2. DOI: 10.1038/s41409-021-01407-6
87. Heuser M., Heida B., Konstantin B. et al. Posttransplantation MRD monitoring in patients with AML by next-generation sequencing using DTA and non-DTA mutations. *Blood Adv* 2021;5(9):2294–304. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004367
88. Hasserjian R.P., Steensma D.P., Graubert T.A. et al. Clonal hematopoiesis and measurable residual disease assessment in acute myeloid leukemia. *Blood* 2020;135(20):1729–38. DOI: 10.1182/blood.2019004770
89. Thol F., Gabdoulline R., Liebich A. et al. Measurable residual disease monitoring by NGS before allogeneic hematopoietic cell transplantation in AML. *Blood* 2018;132(16):1703–13. DOI: 10.1182/blood-2018-02-829911

Вклад авторов

А.И. Кашлакова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Б.В. Бидерман, Е.Н. Паровичникова: научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

A.I. Kashlakova: reviewing of publications on the article's topic, article writing;

B.V. Biderman, E.N. Parovichnikova: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.И. Кашлакова / A.I. Kashlakova: <https://orcid.org/0000-0002-3548-8929>

Б.В. Бидерман / B.V. Biderman: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

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. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 25.05.2023. **Принята к публикации:** 03.07.2023.

Article submitted: 25.05.2023. **Accepted for publication:** 03.07.2023.

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-102-114



Генетический ландшафт острых миелоидных лейкозов, протекающих с лейкоцитозом

К.А. Пехова¹, Ю.В. Сидорова², Н.А. Северина², О.А. Глинщикова², И.С. Февралева², Б.В. Бидерман², Ю.А. Чабаяева², С.М. Куликов², И.А. Лукьянова², А.И. Кашлакова², Т.Н. Обухова², В.Н. Двирный², А.Б. Судариков²

¹Факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ломоносовский пр-кт, 27, корп. 1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4

Контакты: Ксения Алексеевна Пехова k.baranova1999@yandex.ru

Введение. Одно из проявлений пролиферации опухолевых клеток при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) – лейкоцитоз. В работе мы оцениваем ассоциацию отдельных мутаций с лейкоцитозом, а также их суммарный вклад в развитие лейкоцитоза при ОМЛ. Полученные результаты помогут лучше понять патогенетический механизм развития лейкоцитоза при ОМЛ.

Цель исследования – изучить генетический ландшафт ОМЛ, протекающих с лейкоцитозом.

Материалы и методы. Ретроспективно были исследованы лабораторные данные 214 пациентов с ОМЛ, наблюдавшихся в НИИ гематологии (Москва) с 2010 по 2022 г. Для выявления мутаций генов *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*, *IDH1/2*, *DNMT3A*, *TET2*, химерных транскриптов *CBFB::MYH11* и *RUNX1::RUNX1T1* использовали полимеразную цепную реакцию в реальном времени, капиллярный электрофорез и секвенирование нового поколения (next generation sequencing, NGS).

Результаты. Мутации гена *FLT3* (отношение шансов 5,45; $p < 0,0001$), *inv(16)/CBFB::MYH11* (отношение шансов 10,03; $p = 0,0009$) в наибольшей степени ассоциированы с лейкоцитозом $> 30 \times 10^9/\text{л}$ в дебюте ОМЛ. Транслокация *t(8;21)/RUNX1::RUNX1T1* и неблагоприятные цитогенетические нарушения, такие как *-5/del(5q)*, *-7/del(7q)*, *-17/abn(17p)*, комплексный и моносомный кариотип, статистически значимо ассоциированы с количеством лейкоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$ на момент манифестации заболевания ($p < 0,0001$). У пациентов группы промежуточного цитогенетического риска только с мутациями генов эпигенетических факторов *IDH1/2*, *DNMT3A* и *TET2* было статистически значимо ниже количество лейкоцитов в дебюте ОМЛ, тогда как наиболее выраженные лейкоцитозы наблюдались у пациентов, имеющих сочетание драйверных мутаций, мутаций генов эпигенетических факторов *IDH1/2*, *DNMT3A*, *TET2* и мутаций *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*.

Заключение. Помимо различного влияния отдельных генетических и цитогенетических нарушений на пролиферативный потенциал опухолевых клеток существует суммарный вклад разного типа генетических событий в развитие лейкоцитоза при ОМЛ. Высокие уровни лейкоцитов на момент манифестации ОМЛ у пациентов с промежуточным цитогенетическим риском могут служить косвенным маркером наличия большого количества генетических aberrаций и сочетания мутаций генов эпигенетических факторов *IDH1/2*, *DNMT3A*, *TET2* и мутаций *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, лейкоцитоз, мутационный профиль, мутации эпигенетических факторов, химерный транскрипт, *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*

Для цитирования: Пехова К.А., Сидорова Ю.В., Северина Н.А. и др. Генетический ландшафт острых миелоидных лейкозов, протекающих с лейкоцитозом. Онкогематология 2023;18(3):102–114. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-102-114

Genetic landscape of acute myeloid leukemias with leukocytosis

K.A. Pekhova¹, Yu. V. Sidorova², N.A. Severina², O.A. Glinshchikova², I.S. Fevrалева², B.V. Biderman², Yu.A. Chabaeva², S.M. Kulikov², I.A. Luk'yanova², A.I. Kashlakova², T.N. Obukhova², V.N. Dvirnyk², A.B. Sudarikov²

¹Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University; Build. 1, 27 Lomonosovskiy Prospekt, Moscow 119991, Russia;

²National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Kseniya Alekseevna Pekhova k.baranova1999@yandex.ru

Background. Tumor cell proliferation in acute myeloid leukemia (AML) may manifest with high leukocyte counts. In our work, we evaluate the association of high leukocyte counts with individual mutations, as well as their total contribution to the development of leukocytosis in AML. The results obtained should improve our understanding of pathogenic mechanisms leading to the leukocytosis in AML.

Aim. To study the genetic landscape of AML with leukocytosis.

Materials and methods. The laboratory data of 214 AML patients admitted to the National Medical Research Center for Hematology (Moscow) from 2010 to 2022 were retrospectively examined. Real-time PCR, capillary electrophoresis and NGS (next generation sequencing) methods were used to detect mutations of *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*, *IDH1/2*, *DNMT3A*, *TET2* genes, and *CBFB::MYH11*, *RUNX1::RUNX1T1* chimeric gene transcripts.

Results. Mutations of the *FLT3* gene (odds ratio 5.45; $p < 0.0001$), *inv(16)/CBFB::MYH11* (odds ratio 10.03; $p = 0.0009$) are most associated with leukocyte counts higher than $30 \times 10^9/L$ in the debut of AML. Translocation *t(8;21)/RUNX1::RUNX1T1* and adverse cytogenetic aberrations, such as *-5/del(5q)*; *-7/del(7q)*; *-17/abn(17p)*, complex and monosomic karyotype were significantly associated with leukocyte counts lower than $30 \times 10^9/L$ at the time of disease manifestation ($p < 0.0001$). In the group of patients with intermediate cytogenetic risk bearing only *IDH1/2*, *DNMT3A*, and *TET2* gene mutations, leukocyte counts at AML debut were significantly lower, whereas the most pronounced leukocytosis was observed in patients with a combination of driver mutations with *IDH1/2*, *DNMT3A*, and *TET2* gene mutations or *FLT3*, *NPM1*, and *CEBPA* gene mutations.

Conclusion. In addition to the individual effect of certain genetic lesions and cytogenetic aberrations on the proliferative potential of tumor cells, there is a total contribution of various types of genetic events to the development of leukocytosis in AML. High leukocyte counts at the time of AML manifestation in patients with intermediate cytogenetic risk can serve as an indirect marker of the presence of a large number of genetic aberrations with a combination of *IDH1/2*, *DNMT3A*, and *TET2* gene mutations or *FLT3*, *NPM1*, and *CEBPA* gene mutations.

Keywords: acute myeloid leukemia, leukocytosis, mutational profile, mutations of epigenetic factors, chimeric transcripts, *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*

For citation: Pekhova K.A., Sidorova Yu.V., Severina N.A. et al. Genetic landscape of acute myeloid leukemias with leukocytosis. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(3):102–14. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-102-114

Введение

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — наиболее распространенный острый лейкоз среди взрослых. Заболеваемость в России достигает 1,32 случая на 100 тыс. населения [1]. Патофизиология заболевания связана с цитогенетическими аномалиями, генными мутациями и aberrантной экспрессией генов. ОМЛ — фенотипически и генетически гетерогенное заболевание.

Современная классификация Всемирной организации здравоохранения (2022) подразделяет ОМЛ на отдельные нозологические группы в зависимости от цитогенетических и молекулярно-генетических аномалий [2]. Молекулярно-генетические особенности ОМЛ лежат в основе стратификации больных на группы риска и определения тактики лечения (табл. 1) [3].

Такие хромосомные aberrации, как *t(6;9)(p23;q34.1)*, *DEK::NUP214*, моносомный кариотип, *-5/del(5q)*, *-7/del(7q)*, *-17/abn(17p)*, *inv(3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2)*, транслокации с участием гена *KMT2A (MLL)*, кроме *t(9;11)(p21.3;q23.3)*, *t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1*, комплексный кариотип, мутации в генах *RUNX1*, *TP53*, *ASXL1* являются факторами неблагоприятного прогноза. Наоборот, наличие таких хромосомных аномалий, как *t(8;21)(q22;q22)/RUNX1::RUNX1T1* и *inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11*, определяет благоприятный прогноз [3–6].

Если при цитогенетическом исследовании определяются аномалии промежуточного риска или нормальный кариотип, то группу прогноза определяют по мутациям в генах *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*, *RUNX1*,

ASXL1, *TP53* (см. табл. 1). Наличие мутации *NPM1* или биаллельной мутации *CEBPA* позволяет отнести пациента в группу благоприятного риска, однако мутации *FLT3-ITD* (внутренняя tandemная дупликация) ухудшают прогноз пациента, так как ассоциированы с высоким риском развития рецидива [7–9].

При стратификации пациентов на группы риска имеет значение не только наличие мутации *FLT3-ITD*, но и величина аллельного отношения мутантного типа к «дикому», которая отражает количество клеток с мутацией или мутантного аллеля [10–12]. При аллельной нагрузке $>0,5$ (*FLT3-ITD^{high}*) и отсутствии мутации *NPM1* прогноз определяется как неблагоприятный [13, 14].

Основные принципы классификации были перенесены в новую классификацию групп риска ОМЛ ELN (2022), в которой спектр мутаций неблагоприятного прогноза существенно расширился [15]. Несмотря на это, множество мутационных изменений и их сочетаний, этапность их возникновения, а также большое количество других клиничко-лабораторных прогностических факторов при ОМЛ не может вместить ни одна из современных классификаций. В настоящее время очевидно, что в гемопоэтических стволовых клетках возникают различные типы мутаций, которые дополняют друг друга и взаимодействуют в лейкемогенезе [16, 17].

В последние годы мутации делят на несколько больших функциональных типов:

- мутации I типа, обеспечивающие пролиферацию и жизнеспособность опухолевых клеток. Это мутации

Таблица 1. Молекулярно-генетическая стратификация больных острым миелоидным лейкозом по группам риска ELN (2017) [3]
Table 1. 2017 ELN risk stratification of AML patients by genetics [3]

Генетическая группа Genetic group	Описание Description
Благоприятная Favorable	• t(8;21)(q22;q22), <i>RUNX1::RUNX1T1</i> • inv(16)(p13.1;q22), t(16;16)(p13.1;q22), <i>CBFB::MYH11</i> • Мутация <i>NPM1</i> без <i>FLT3-ITD</i> или с <i>FLT3-ITD</i>^{low} • Биаллельная мутация <i>CEBPA</i> • t(8;21)(q22;q22), <i>RUNX1::RUNX1T1</i> • inv(16)(p13.1;q22), t(16;16)(p13.1;q22), <i>CBFB::MYH11</i> • <i>NPM1</i> mutation without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i>^{low} • Biallelic <i>CEBPA</i> mutation
Промежуточная Intermediate	• Мутация <i>NPM1</i> и <i>FLT3-ITD</i>^{high} • «Дикий» тип <i>NPM1</i> без <i>FLT3-ITD</i> или с <i>FLT3-ITD</i>^{low} (без генетических нарушений, относящихся к неблагоприятным) • t(9;11)(p21.3;q23.3), <i>MLLT3::KMT2A</i> • Цитогенетические аномалии, не классифицируемые как благоприятные или неблагоприятные • <i>NPM1</i> mutation with <i>FLT3-ITD</i>^{high} • <i>NPM1</i> wild type without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i>^{low} (no unfavorable genetic aberrations) • t(9;11)(p21.3;q23.3), <i>MLLT3::KMT2A</i> • Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or unfavorable
Неблагоприятная Unfavorable	• t(6;9)(p23;q34.1), <i>DEK::NUP214</i> • t(v;11q23.3), перестройка <i>KMT2A</i> • t(9;22)(q34.1;q11.2), <i>BCR::ABL1</i> • inv(3)(q21.3;q26.2), t(3;3)(q21.3;q26.2), <i>GATA2::MECOM(EVI1)</i> • -5/del(5q), -7/del(7q), -17/abn(17p) • Комплексный кариотип, моносомный кариотип • «Дикий» тип <i>NPM1</i> и <i>FLT3-ITD</i>^{high} • Мутация <i>RUNX1</i>, <i>ASXL1</i>, <i>TP53</i> • t(6;9)(p23;q34.1), <i>DEK::NUP214</i> • t(v;11q23.3), <i>KMT2A</i> rearrangement • t(9;22)(q34.1;q11.2), <i>BCR::ABL1</i> • inv(3)(q21.3;q26.2), t(3;3)(q21.3;q26.2), <i>GATA2::MECOM(EVI1)</i> • -5/del(5q), -7/del(7q), -17/abn(17p) • Complex karyotype, monosomic karyotype • <i>NPM1</i> wild type and <i>FLT3-ITD</i>^{high} • <i>RUNX1</i>, <i>ASXL1</i>, <i>TP53</i> mutation

генов сигнальных путей (*FLT3*, *c-KIT*, *NRAS/KRAS*, *NOTCH1/2*, *PTPN1*, *CBL* и др.);

- мутации II типа, влияющие на дифференцировку и апоптоз клеток (*CEBPA*, *GATA1/2*, *RUNX1*, *NPM1*, *TP53*, а также гены, возникшие путем слияния: *MLL(KMT2A)-r*, *CBFB::MYH11*, *RUNX1::RUNX1T1*, *PML::RARA* и др.);
- мутации III типа — мутации в генах эпигенетической регуляции/модификации (*IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A*, *TET2*, *HDACs*, *WT1*, *UTX*, *EZH2*, *ASXL1*, *BCOR*, *MLL-PTD* и др.).

В отдельные группы относят мутации в генах, кодирующих белки РНК-сплайсинга (*SRSF2*, *SF3B1*, *U2AF1*, *ZRSR2*, *U2AF2* и др.) и белки когезина — комплекса, участвующего в делении сестринских хроматид (*STAG2*, *RAD21*, *SMC3* и др.), белки клеточной адгезии (кадгерины, интегрины), *ICAMs*, *CXCR4* и др. [18–20].

Многoletние исследования привели нас к пониманию, что процесс приобретения мутаций гемопоэтической стволовой клеткой носит последовательный характер. Ученым удалось выделить прелейкемическую стадию развития ОМЛ, так называемую прелейкемию.

Данный термин был впервые использован в 1953 г. М. Block и соавт. и обозначал заболевания, которые мы сейчас относим к миелодиспластическим синдромам [21]. Сегодня термином «прелейкемия» принято называть цепочку любых мутационных событий, которые предшествуют, а главное — способствуют развитию острого лейкоза [22, 23]. Первичные (прелейкемические) мутации — это, как правило, мутации эпигенетических регуляторов (III типа), которые сдвигают пролиферативную активность гемопоэтических стволовых клеток в сторону самообновления, что приводит к накоплению патологического клона в костном мозге и периферической крови; последующие мутации I и II типов, драйверные мутации, непосредственно вызывают развитие острого лейкоза (рис. 1) [24–26]. Классическая теория «двух ударов» А. Кнудсона оказывается лишь частично верной для ОМЛ, так как существенно большее количество мутационных событий и гетерогенный состав опухоли говорят о «многоударном» процессе онкогенной трансформации при ОМЛ.

К наиболее частым прелейкемическим мутациям при ОМЛ относят мутации генов *DNMT3A* (15–25 %),

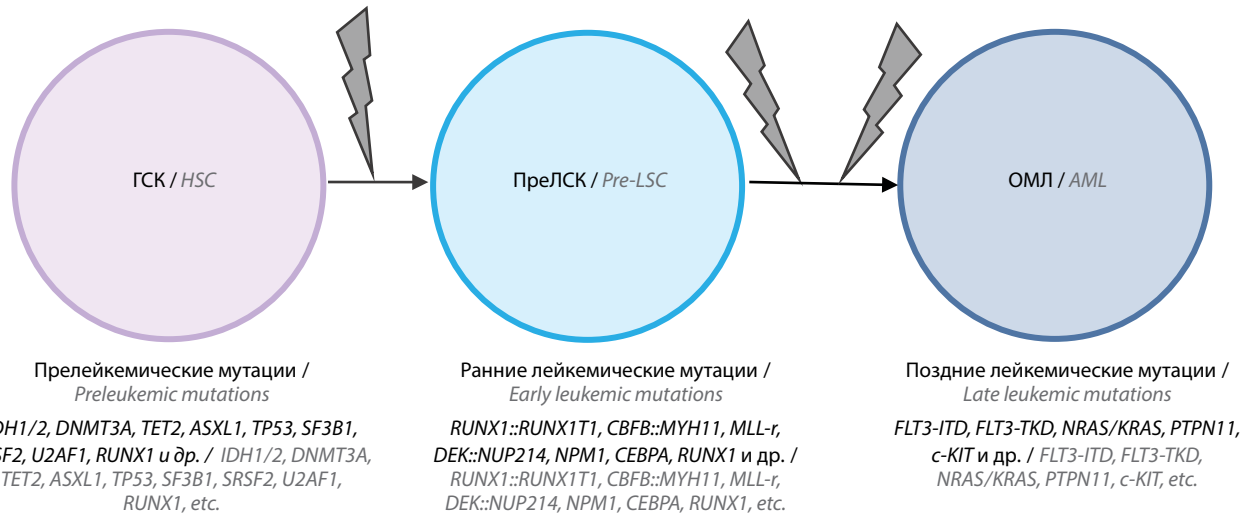


Рис. 1. Этапность возникновения мутаций при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ). ГСК — гемопоэтическая стволовая клетка; преЛСК — пре-лейкемическая стволовая клетка

Fig. 1. Stages of mutation occurrence in acute myeloid leukemia (AML). HSC — hematopoietic stem cells; pre-LSC — pre-leukemic stem cells

TET2 (8–12 %), *IDH1* (8–19 %), *IDH2* (7–14 %) [6, 15, 16]. Мутации *DNMT3A* и *TET2* играют ведущую роль в структуре клонального гемопоэза у пожилых людей [27]. Наиболее частые драйверные мутации при ОМЛ — это инверсии и транслокации с образованием химерных транскриптов *CBFB::MYH11* (5–8 %), *RUNX1::RUNX1T1* (4–5 %), мутации с тандемной дупликацией гена *FLT3* (*FLT3-ITD*) (20–5 %) или аминокислотной заменой в киназном домене рецептора *FLT3* (*FLT3-TKD*) (5–7 %), мутации генов *NPM1* (27–35 %) и *CEBPA* (5–6 %) [15, 16]. Известна частая ассоциация мутаций *IDH1/2*, *DNMT3A*, *FLT3*, *NPM1* [6].

Одно из проявлений пролиферации опухолевых клеток при ОМЛ — лейкоцитоз — возникновение большого количества лейкоцитов в периферической крови, в первую очередь за счет незрелых, бластных клеток. Разные авторы определяют гиперлейкоцитоз как абсолютное количество лейкоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$ при ОМЛ и $>50 \times 10^9/\text{л}$ при остром промиелоцитарном лейкозе. Гиперлейкоцитоз ухудшает прогноз пациента, поскольку запускает ряд патогенетических механизмов и может приводить к ДВС-синдрому, лейкостазу и синдрому лизиса опухоли [28–31]. При лейкоцитозе $>30 \times 10^9/\text{л}$ пациентам показано проведение профилактики нейрорлейкемии [1]. На сегодняшний день доказана связь некоторых генетических событий с развитием гиперлейкоцитоза и лейкоцитоза при ОМЛ. Показано, что среди пациентов с гиперлейкоцитозом/лейкоцитозом чаще встречаются больные с миеломоноцитарным подтипом лейкоза, мутациями *NPM1* и *FLT3-ITD*, инверсией хромосомы 16, а также с хромосомной аномалией 11q23 [8, 32–34]. С другой стороны, в целом ряде исследований показано отрицательное влияние гиперлейкоцитоза и лейкоцитоза на долгосрочные показатели выживаемости при ОМЛ как в общей когорте пациентов, так и в группе благоприятного/промежуточного риска [8, 33–36].

Поскольку патогенез лейкоцитоза при ОМЛ остается объектом пристального научного внимания, мы исследовали генетический профиль ОМЛ, протекающих с лейкоцитозом.

Цель исследования — оценка ассоциации лейкоцитоза с наиболее частыми цитогенетическими и генетическими аномалиями.

Материалы и методы

Пациенты. В исследование включен материал 214 пациентов с ОМЛ, наблюдавшихся в НМИЦ гематологии (Москва) с 2010 по 2022 г. Возраст пациентов составил 18–75 лет, медиана — 44 года.

Критерии включения: подтвержденный ОМЛ, кроме острого промиелоцитарного лейкоза, наличие данных цитогенетического исследования, молекулярно-генетического исследования генов *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*, *IDH1/2*, *DNMT3A* и *TET2* или обнаруженные химерные транскрипты *CBFB::MYH11* и *RUNX1::RUNX1T1* или наличие архивных образцов ДНК и РНК, позволяющих выполнить исследования данных мутаций. Группы благоприятного, промежуточного, неблагоприятного риска определяли по классификации ELN (2017) [3]. За лейкоцитоз принимали содержание лейкоцитов в периферической крови $>30 \times 10^9/\text{л}$ на момент манифестации заболевания. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Исследование мутаций генов *IDH1/2*, *DNMT3A*, *FLT3-TKD* методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции. Точечные мутации генов *DNMT3A* (p.R882H/C/S/P/L), *IDH1* (p.R132H, p.R132C/G/S), *IDH2* (p.R140Q, p.R172K), *FLT3-TKD* (p.D835Y) определяли методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в реальном времени (табл. 3) на приборе StepOnePlus Real-Time PCR (Applied Biosystems, США).

Исследование мутаций генов *FLT3-ITD*, *NPM1*, *CEBPA* методом капиллярного электрофореза. Для амплификации

Таблица 2. Распределение пациентов по количеству лейкоцитов в зависимости от группы риска и выявленных генетических и цитогенетических аномалий ($n = 214$), n (%)Table 2. Distribution of patients according to the leukocytes number depending on the risk group and identified genetic and cytogenetic abnormalities ($n = 214$), n (%)

Показатель Parameter	Лейкоциты $<30 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 125$ (58 %)) Leukocytes $<30 \times 10^9/\text{L}$ ($n = 125$ (58 %))	Лейкоциты $>30 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 89$ (42 %)) Leukocytes $>30 \times 10^9/\text{L}$ ($n = 89$ (42 %))
Риск по классификации ELN 2017: 2017 ELN risk groups:		
благоприятный favorable	54 (52)	49 (48)
промежуточный intermediate	37 (61)	24 (39)
неблагоприятный unfavorable	34 (68)	16 (32)
Цитогенетические aberrации и данные молекулярного исследования Cytogenetic aberrations and molecular evidence		
Группа благоприятного риска: Favorable risk group:		
t(8;21)(q22;q22), <i>RUNX1::RUNX1T1</i>	22 (73)	8 (26)
inv(16)(p13.1q22), <i>CBFB::MYH11</i>	6 (24)	19 (76)
мутация в гене <i>NPM1</i> без <i>FLT3-ITD</i> или с <i>FLT3-ITD</i> ^{low} <i>NPM1</i> mut without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> ^{low}	23 (52)	21 (48)
биаллельная мутация <i>CEBPA</i> biallelic <i>CEBPA</i> mutation	3 (75)	1 (25)
Группа промежуточного риска: Intermediate risk group:		
(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL3::KMT2A</i>	1 (33)	2 (66)
мутации в генах <i>NPM1</i> и <i>FLT3-ITD</i> ^{high} <i>NPM1</i> or <i>FLT3-ITD</i> ^{high} mutations	2 (18)	9 (82)
«дикий» тип <i>NPM1</i> без мутации <i>FLT3-ITD</i> или с мутацией <i>FLT3-ITD</i> ^{low} <i>NPM1</i> wild type without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> ^{low}	0	3 (100)
не классифицированные цитогенетические и/или молекулярные аномалии cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or unfavorable	34 (79)	9 (21)
Группа неблагоприятного риска: Unfavorable risk group:		
комплексный или моносомный кариотип complex karyotype, monosomic karyotype	13 (100)	0
-5/del(5q), -7/del(7q), -17/abn(17p)	15 (94)	1 (6)
«дикий» тип <i>NPM1</i> и мутация в гене <i>FLT3-ITD</i> ^{high} <i>NPM1</i> wild type and <i>FLT3-ITD</i> ^{high} mutation	0	10 (100)
t(v;11q23.3), перестройка <i>KMT2A</i> t(v;11q23.3), <i>KMT2A</i> rearrangement	4 (67)	2 (33)
другое, в том числе сочетанные аномалии other, including combined abnormalities	2 (40)	3 (60)

таргетных последовательностей генов *FLT3-ITD*, *NPM1*, *CEBPA* использовали праймеры с флуоресцентной меткой FAM, последовательности которых были опубликованы ранее [37–39]. Капиллярный электрофорез высокого разрешения проводили на генетическом анализаторе «НАНОФОР-05» (Институт аналитического приборостроения РАН, Россия). Флуоресценцию и распределение амплификатов по длине оценивали с помощью компьютерной программы GeneMapper v.4 (Applied Biosystems, США). Аллельное отношение определяли как отношение площади мутантного пика к «дикому».

Исследование химерных транскриптов *CBFB::MYH11*, *RUNX1::RUNX1T1*. Исследование транскриптов вы-

полняли с помощью методов, опубликованных ранее, на приборе StepOnePlus Real-Time PCR (Applied Biosystems, США) [40].

Секвенирование нового поколения (next generation sequencing, NGS). У 92 из 205 пациентов было выполнено таргетное секвенирование *DNMT3A* (экзоны 7–23), *FLT3* (экзоны 13–16, 20), *IDH1* (экзон 4), *IDH2* (экзон 4), *NPM1* (экзоны 11–12), *TET2* (3–11) по технологии HEAT-SEQ (Roche, США) с панелью Myeloseq_HEAT (Roche, США) на приборе MiSeq (Illumina, США) [41].

Цитогенетическое исследование. Стандартное цитогенетическое исследование G-дифференциально окрашенных хромосом клеток аспирата костного мозга проводили после краткосрочного культивирования

Таблица 3. Последовательности праймеров для определения точечных соматических мутаций *DNMT3A*, *IDH1/2*, *FLT3-TKD* методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. В скобках указаны нуклеотиды *LNA* (замкнутая нуклеиновая кислота)

Table 3. Primer sequences for detection of point somatic mutations *DNMT3A*, *IDH1/2*, *FLT3-TKD* by real-time polymerase chain reaction. *LNA* (locked nucleic acids) nucleotides are noted in brackets

Мишень Target	Прямые праймеры (5'–3') Direct primers (5'–3')	Обратные праймеры и проба (5'–3') Reverse primers and probe (5'–3')
<i>DNMT3A</i> p.R882	CGTCTCCAACATGAGCCG	Fam-CTCCATGACCGGCCAGCAGTC-BHQ1 CAGCGGAGCGAAGAGGTG
<i>DNMT3A</i> p.R882H	CGTCTCCAACATGAGCC(A)	
<i>DNMT3A</i> p.R882C	CGTCTCCAACATGAGCT	
<i>DNMT3A</i> p.R882S	CGTCTCCAACATGAGCA	
<i>DNMT3A</i> p.R882P	CGTCTCCAACATGAGCC(C)	
<i>DNMT3A</i> p.R882L	CGTCTCCAACATGAGCCT	
W1- <i>IDH1</i> p.R132	GTA AACCTATCATCATAGGT(C)	Fam-CATGCTTATGGGGATCAAGTAAGT-CATG-BHQ1 ACATGCAAAATCACAATTATTGCCA
<i>IDH1</i> p.R132C	GTA AACCTATCATCATAGGT(T)	
W2- <i>IDH1</i> p.R132	GTA AACCTATCATCATAGGTC(G)	
<i>IDH1</i> p.R132H	GTA AACCTATCATCATAGGTC(A)	
<i>IDH2</i> p.R140	AAAGTCCCAATGGAACATCA(G)	Fam-ATCTGCAAAAACATCCCAC-GCCTAGTCC-BHQ1 TGGTGATGGGCTTGGTCCA
<i>IDH2</i> p.R140Q	AAAGTCCCAATGGAACATCA(A)	
<i>IDH2</i> p.R172	AAGCCCATCACCATTGGCTG	Fam-ATGGCGACCAGGTAGGC-CAGGGTGGAGA-BHQ1 GTGCCCAGGTCAGTGGATC
<i>IDH2</i> p.R172K	AAGCCCATCACCATTGGCTA	
<i>Flt3</i> p.D835	CATAGTTGGAATCACTCATGATAGC	Fam-ATATCTTCACCACTTTCCC-GTGGGTGA-RTQ1 TCCATCACCGGTACCTCCTA
<i>Flt3</i> p.D835Y	CATAGTTGGAATCACTCATGATAGA	

согласно стандартному протоколу. По возможности анализировали 20 метафаз. Хромосомы классифицировали в соответствии с критериями Международной цитогеномной номенклатуры [42, 43]. Исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* выполняли с использованием коммерческих ДНК-зондов для выявления t(8;21)(q22;q22)/*RUNX1::RUNX1T1*, inv(16)(p13.1q22)/*CBFB::MYH11*, inv(3)(q21;q26.2)/*GATA2::MECOM*, t(11q23;q)/*KMT2A*, -7/del(7q), -5/del(5q) в зависимости от результатов стандартного цитогенетического и морфологического исследований. Гибридизацию проводили согласно инструкциям фирм-производителей.

Статистическая обработка данных. Для оценки полученных данных использовали стандартные методы описательной статистики и частотного анализа. Для проверки гипотез о различиях распределений категориального признака (наличие лейкоцитоза) в группах сравнения по мутационному статусу использовали анализ таблиц сопряженности. Для оценки значимости применяли двусторонний критерий Фишера, в качестве меры связи приведено отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95 % доверительным интервалом (ДИ). Для анализа совместного влияния отдельных

мутаций на лейкоцитоз применяли методы многофакторной логистической регрессии с пошаговым отбором.

Для проверки гипотез о наличии различий в распределениях числовых показателей (уровень лейкоцитов) в группах сравнения по мутационному статусу использовали непараметрический ранговый критерий Краскела–Уоллиса. Для проверки гипотезы о наличии взаимосвязи числовых показателей (аллельное отношение и количество лейкоцитов) применяли коэффициент корреляции Спирмена и U-критерий Манна–Уитни. Анализ проводили с помощью пакета SAS 9.4 (SAS Institute Inc., США).

Результаты

Лейкоцитоз $>30 \times 10^9/\text{л}$ был выявлен у 89 (42 %) из 214 пациентов (см. табл. 2). Частота встречаемости лейкоцитозов в группах риска по классификации ELN (2017) не была статистически значимой ($p > 0,05$). В группах благоприятного, промежуточного, неблагоприятного риска доля пациентов с количеством лейкоцитов $>30 \times 10^9/\text{л}$ составила 48, 39 и 32 % соответственно. Снижение доли лейкоцитозов в группе неблагоприятного риска наблюдалось за счет пациентов

с -5/del(5q), -7/del(7q), -17/abn(17p), комплексным и моносомным кариотипом, которые в 96,5 % (28 из 29) случаев имели количество лейкоцитов $<30 \times 10^9/\text{л}$. Была показана статистическая разница в числе пациентов с лейкоцитозом и без него в группах с соответствующим цитогенетическим статусом ($p < 0,001$). Количество лейкоцитов у пациентов ($n = 9$) с перестройками *KMT2A* (*MLL*) существенно варьировало от 1,7 до $97 \times 10^9/\text{л}$ (медиана $19,3 \times 10^9/\text{л}$). Группа пациентов с inv(16), в отличие от транслокации t(8;21), ассоциировалась с высоким количеством лейкоцитов. Результаты подробно обсуждаются далее (см. группы с химерными транскриптами *CBFB::MYH11* и *RUNX1::RUNX1T1*).

Ассоциация отдельных мутаций с лейкоцитозом. При оценке связи отдельных мутаций с лейкоцитозом $>30 \times 10^9/\text{л}$ была обнаружена достоверная ассоциация лейкоцитоза с мутацией *FLT3* (ОШ 4,58; $p = 0,0001$), но не с мутациями в генах *NPM1* (ОШ 1,74; $p = 0,0784$) и *CEBPA* (ОШ 1,35; $p = 0,6994$) (рис. 2). Лейкоцитоз значимо чаще встречался среди пациентов с подтвержденной мутацией *FLT3*, чем среди пациентов без нее (63,5 % против 29,5 %; $p < 0,0001$). Можно также отметить, что при наличии мутации *NPM1* доля пациентов с лейкоцитозом составила 45 %, при ее отсутствии – 35 % ($p = 0,0825$), а в случае мутации *CEBPA* – 46 и 40 % при ее наличии и отсутствии соответственно ($p = 0,7518$).

Мутации генов эпигенетических факторов *IDH1/2*, *DNMT3A* не были ассоциированы с высокими уров-

нями лейкоцитов (ОШ 0,99; $p = 0,9818$ и ОШ 1,62; $p = 0,2326$ соответственно) (см. рис. 2). Лейкоцитоз встречался у 39 % пациентов в случае наличия мутации и у 37 % при ее отсутствии ($p = 1,0000$). При наличии мутации *DNMT3A* лейкоцитоз выявлялся чаще, чем при ее отсутствии, однако различия между группами не были статистически значимыми (53 % против 33 %; $p = 0,2947$).

Инверсия хромосомы 16 с образованием химерного транскрипта *CBFB::MYH11* статистически значимо была ассоциирована с лейкоцитозом (ОШ 15,83; $p = 0,0001$), тогда как транслокация t(8;21)(q22;q22) с образованием транскрипта *RUNX1::RUNX1T1* продемонстрировала связь с количеством лейкоцитов $<30 \times 10^9/\text{л}$ (ОШ 0,06; $p = 0,0001$) (см. рис. 2). Среди пациентов с химерным транскриптом *CBFB::MYH11* лейкоцитоз встречался в 80 % случаев, без него – в 23 % ($p < 0,0001$); среди пациентов с химерным транскриптом *RUNX1::RUNX1T1*, наоборот, – 23 и 80 % соответственно ($p < 0,0001$).

По результатам многофакторной логистической регрессии с пошаговым отбором в качестве наиболее значимых были отобраны следующие факторы: мутация *FLT3* и химерный транскрипт *CBFB::MYH11* (табл. 4). По результатам однофакторного частотного анализа мутация *NPM1* слабо ассоциирована с лейкоцитозом ($p = 0,0784$) (см. рис. 2) и не была отобрана в модель, так как не достигла необходимого порогового уровня значимости. Таким образом, наши результаты



Рис. 2. Результаты однофакторного частотного анализа, демонстрирующие ассоциацию отдельных мутаций с лейкоцитозом
Fig. 2. Results of univariate analysis that demonstrate the association of individual mutations and leukocytosis

Таблица 4. Результаты многофакторного частотного анализа с пошаговым отбором факторов. Показаны только мутации, статистически значимо ассоциированные с лейкоцитозом
Table 4. Results of multivariate frequency analysis with stepwise selection of factors. Only mutations statistically significantly associated with leukocytosis are shown

Фактор Factor	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
<i>FLT3</i>	5,45	2,64–11,22	<0,0001
<i>CBFB::MYH11</i>	10,03	2,59–38,84	0,0009

находятся в соответствии с данными других исследователей [14–16] о частой ассоциации *FLT3* и *CBFB::MYH11* с лейкоцитозом. Однако мы не обнаружили связи мутаций в генах *CEBPA*, *IDH1/2*, *DNMT3A* по отдельности с развитием лейкоцитоза.

Ассоциация аллельного отношения мутации *FLT3-ITD* с лейкоцитозом. Мы проанализировали взаимосвязь между количеством лейкоцитов и аллельным отношением *FLT3-ITD* у 44 пациентов. Статистически значимой корреляции не обнаружено (коэффициент корреляции Спирмена 0,45; $p = 0,0019$). Диаграмма регрессионной зависимости представлена на рис. 3.

Ассоциация генетического профиля ОМЛ с лейкоцитозом. Для оценки сочетанной ассоциации мутаций с пролиферативным потенциалом опухолевых клеток у пациентов без выявленных химерных транскриптов ($n = 150$) мы исследовали 4 группы с разным мутационным профилем:

- группа 1 — пациенты без выявленных нижеперечисленных мутаций;
- группа 2 — пациенты с мутациями генов эпигенетических факторов *IDH1/2*, *DNMT3A* и *TET2*;

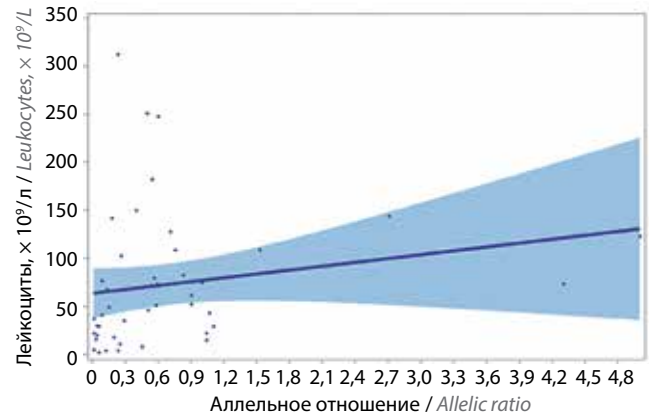


Рис. 3. Диаграмма регрессионной зависимости аллельного отношения *FLT3-ITD* от количества лейкоцитов

Fig. 3. Regression diagram of the *FLT3-ITD* allelic ratio and leukocytes

- группа 3 — пациенты только с мутациями *FLT3-ITD*, *FLT3-TKD*, *NPM1* и *CEBPA*;
- группа 4 — пациенты с мутациями обоих видов: генов эпигенетических факторов *IDH1/2*, *DNMT3A* и *TET2* и мутациями *FLT3-ITD*, *FLT3-TKD*, *NPM1* и *CEBPA* (рис. 4).

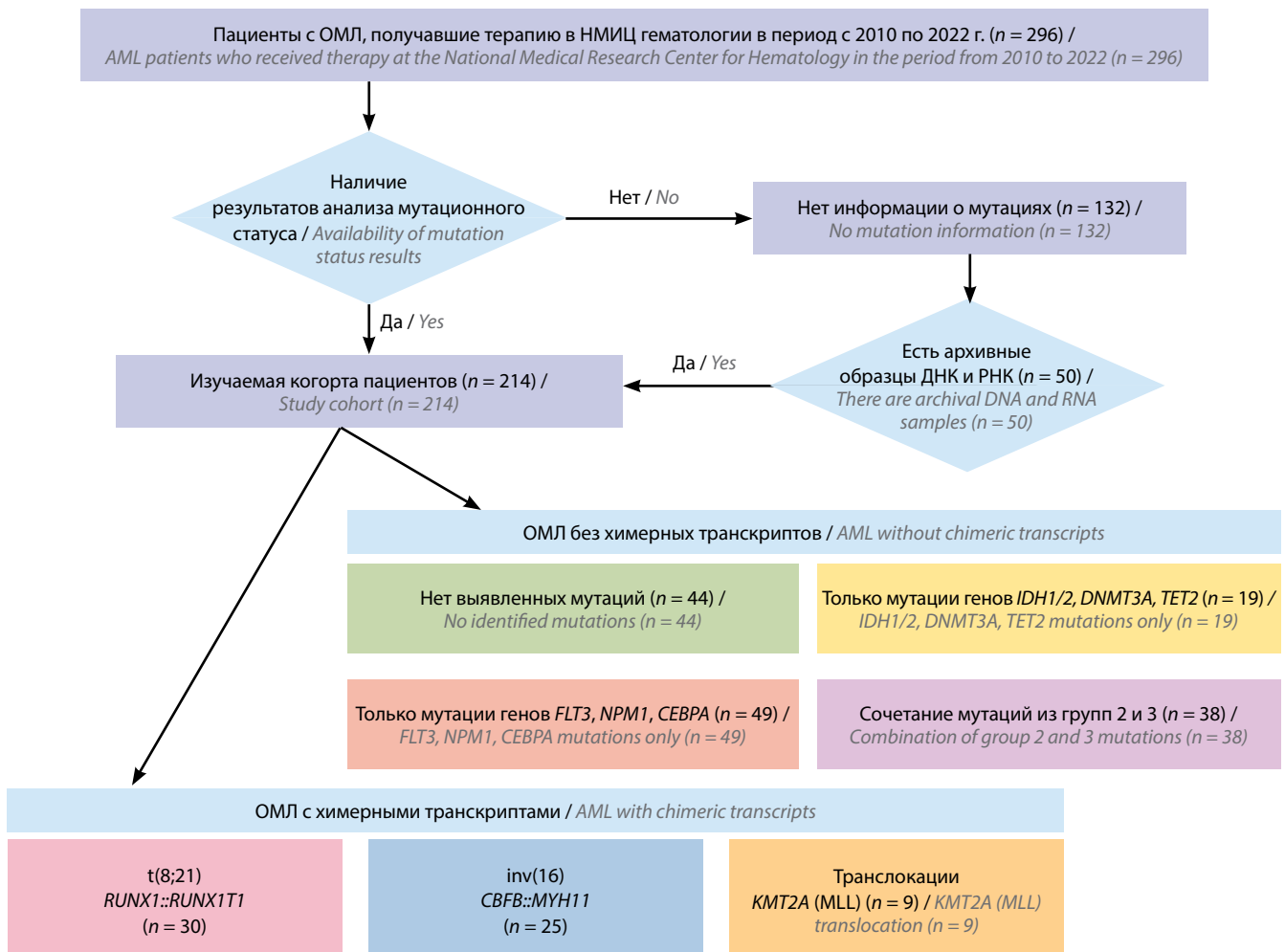


Рис. 4. Дизайн исследования. ОМЛ — острый миелоидный лейкоз
Fig. 4. Study design. AML — acute myeloid leukemia

Спектр выявленных мутаций в данной когорте пациентов представлен на рис. 5.

Уровни лейкоцитов ниже всего были в группе пациентов, имеющих только мутации генов *IDH1/2*, *DNMT3A*, *TET2* (медиана $4,68 \times 10^9/\text{л}$; 95 % ДИ $2,12\text{--}18,06 \times 10^9/\text{л}$), близкие значения отмечены в группе пациентов, в которой исследованные мутации не выявлены (медиана $6,19 \times 10^9/\text{л}$; 95 % ДИ $4,60\text{--}8,99 \times 10^9/\text{л}$). Наибольшие уровни лейкоцитов продемонстрировала группа пациентов с сочетанием мутаций генов эпигенетических факторов и мутаций генов *FLT3*, *NPM1* и *CEBPA* (медиана $49,21 \times 10^9/\text{л}$; 95 % ДИ $25,00\text{--}83,00 \times 10^9/\text{л}$) (рис. 6, а).

Отдельно из данной когорты были выделены пациенты ($n = 84$) с кариотипом промежуточного риска, т. е. с нормальным кариотипом и не классифициро-

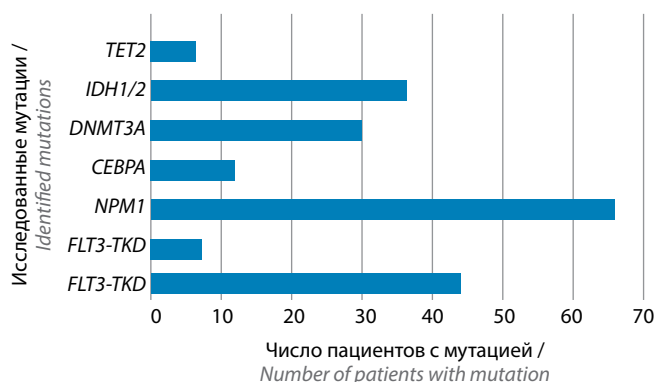


Рис. 5. Количество выявленных мутаций у пациентов без химерных транскриптов

Fig. 5. The number of identified mutations in patients without chimeric transcripts

ванными цитогенетическими аномалиями. В этой группе получены аналогичные значения: наиболее низкие уровни лейкоцитов наблюдались у пациентов с мутациями *IDH1/2*, *DNMT3A*, *TET2* (медиана $3,70 \times 10^9/\text{л}$; 95 % ДИ $0,96\text{--}10,64 \times 10^9/\text{л}$), пациенты без выявленных мутаций имели несколько большие уровни лейкоцитов (медиана $6,30 \times 10^9/\text{л}$; 95 % ДИ $10,59\text{--}40,83 \times 10^9/\text{л}$), однако в группах 3 и 4 (см. рис. 4) количество лейкоцитов было значительно больше (медиана $23,78 \times 10^9/\text{л}$; 95 % ДИ $28,92\text{--}59,70 \times 10^9/\text{л}$ и медиана $47,00 \times 10^9/\text{л}$; 95 % ДИ $47,31\text{--}93,52 \times 10^9/\text{л}$ соответственно) (рис. 6, б).

Отдельного обсуждения требует группа пациентов без выявленных мутаций *IDH1/2*, *DNMT3A*, *TET2*, *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*, в которой наблюдался существенный разброс уровней лейкоцитов. Эта группа объединяет пациентов с более редкими генетическими и цитогенетическими нарушениями, которые подлежат дальнейшему изучению в целях получения адекватных статистических данных.

Во всех случаях различия в количестве лейкоцитов между группами с разным генетическим профилем, посчитанные с помощью критерия Краскела–Уоллиса, были статистически значимыми ($p < 0,0001$).

Обсуждение

Мы изучили связь лейкоцитоза у пациентов с ОМЛ с наиболее частыми генетическими и цитогенетическими нарушениями. Лейкоцитоз ассоциировался с наличием у пациента инверсии хромосомы 16 и мутаций гена *FLT3*, а также в небольшой степени – с наличием мутаций в гене *NPM1*. Эти результаты соответствуют данным других исследователей [8, 32–34].

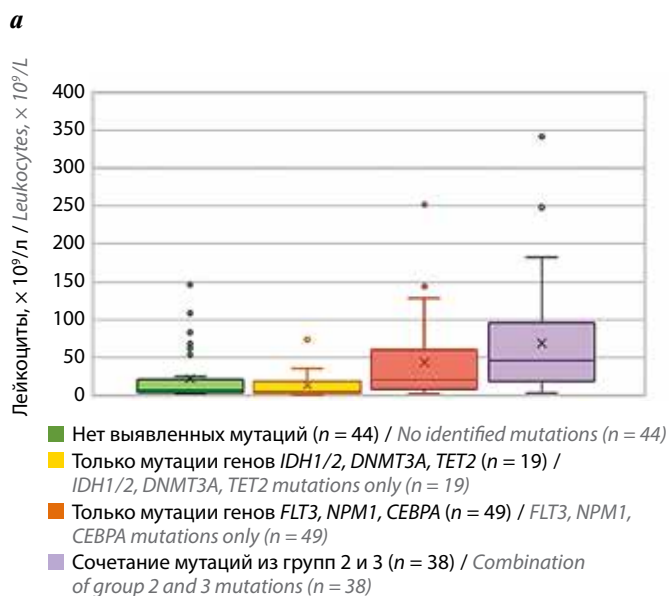
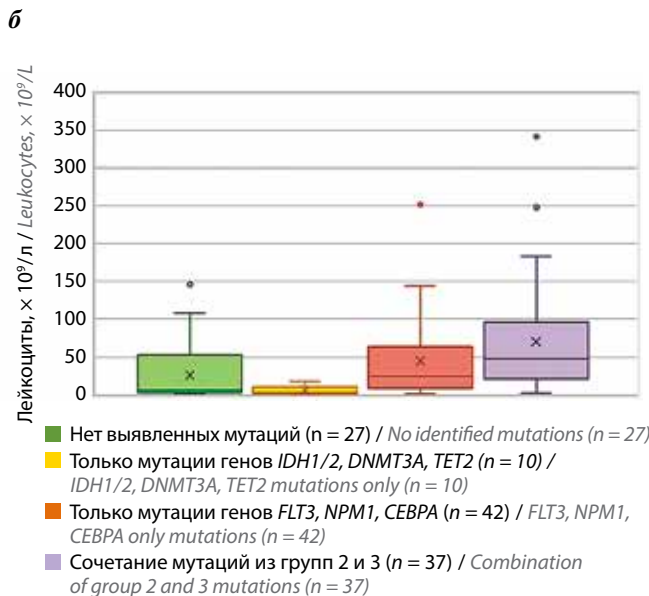


Рис. 6. Диаграммы размаха, иллюстрирующие различия по уровню лейкоцитов между группами с разным профилем мутаций у пациентов групп промежуточного и неблагоприятного цитогенетического риска (а) и у пациентов группы промежуточного цитогенетического риска (б) (критерий Краскела–Уоллиса $p < 0,0001$)

Fig. 6. Differences in the leukocyte level between groups of patients with different mutation landscape in patients with intermediate and unfavorable risk cytogenetics (a) and in patients with intermediate risk cytogenetics only (b). Boxplots illustrating the distribution of leukocytes in each of patient groups (Kruskal–Wallis test $p < 0,0001$)



Однако мы не обнаружили ассоциации мутаций в генах *CEBPA* и *DNMT3A* с развитием лейкоцитоза, в отличие от F.M. Тien и соавт. [33].

Транслокация *t(8;21)/RUNX1::RUNX1T1* и неблагоприятные цитогенетические нарушения, такие как *-5/del(5q)*, *-7/del(7q)*, *-17/abn(17p)*, комплексный и моносомный кариотип, ассоциировались с низким количеством лейкоцитов. Интересно, что хотя мутации *FLT3-ITD* ассоциировались с лейкоцитозом, мы не обнаружили значимой взаимосвязи между аллельным отношением *FLT3-ITD* и количеством лейкоцитов.

Во всех представленных работах, посвященных изучению лейкоцитоза и гиперлейкоцитоза, рассматривается влияние отдельных мутаций [8, 32–34]. В нашей работе мы изучили также совокупный вклад мутаций в развитие лейкоцитоза в группе пациентов с промежуточным цитогенетическим риском. Самое высокое количество лейкоцитов выявлено у больных с одновременным выявлением мутаций генов эпигенетических факторов *IDH1/2*, *DNMT3A*, *TET2* и мутаций генов *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*. Наименьшее количество лейкоцитов наблюдалось в группе пациентов только с мутациями *IDH1/2*, *DNMT3A*, *TET2*. Таким образом, лейкоцитоз в группе промежуточного цитогенетического риска тесно связан с накоплением мутационных событий разного типа и их суммарным воздействием на опухолевый клон. Это доказывает, что в основе неблагоприятного прогностического влияния лейкоцитоза лежит в первую очередь генетический ландшафт опухолевого клона.

Известно, что повышенное количество лейкоцитов отрицательно влияет на общую и безрецидивную выживаемость как в общей когорте, так и в отдельных подгруппах ОМЛ промежуточного цитогенетического риска: *NPM1⁺/FLT3-ITD⁺*, *NPM1⁺/FLT3-ITD⁻*, *NPM1⁻/FLT3-ITD⁻*, *CEBPA^{adm}* [8, 33, 34, 36, 37]. С другой стороны, целый ряд авторов опубликовали работы по ассоциации с неблагоприятным прогнозом одновременного выявления мутаций *DNMT3A* и *NPM1*, а также мутаций *DNMT3A*, *NPM1* и *FLT3* [6, 44, 45].

Найденная нами ассоциация высокого количества лейкоцитов в периферической крови с наличием у пациента одновременно эпигенетических мутаций *IDH1/2*,

DNMT3A, *TET2* и мутаций генов *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA* также объясняет и объединяет вышеуказанные наблюдения. Высокий лейкоцитоз определяет пациентов прежде всего с сочетанием мутаций *DNMT3A* и/или *IDH1/2* и *NPM1* и/или *FLT3*, на которые пришлось 95 % наблюдений в группе 4.

Также неблагоприятные риски лейкоцитоза можно объяснить высокой прелейкемической нагрузкой, которую обеспечивают мутации *IDH1/2*, *DNMT3A*, *TET2*. Доказано, что данные мутации генов факторов метилирования в абсолютном большинстве случаев ОМЛ носят прелейкемический характер [46–48]. Прелейкемические мутации, возникающие на уровне стволовых клеток, приводят к формированию клонов, резистентных к полихимиотерапии, которые в дальнейшем служат основой рецидивов, что отражается на долгосрочной выживаемости пациентов [46–48]. Учитывая, что лишь малая часть возможных прелейкемических событий определяется при рутинной первичной диагностике ОМЛ, а характер мутаций (прелейкемическая/лейкемическая) не всегда однозначен, высокие уровни лейкоцитов в дебюте ОМЛ у пациентов группы промежуточного цитогенетического риска могут служить косвенным маркером наличия у не только таких мутаций, как *FLT3*, *NPM1*, но и прелейкемических/эпигенетических мутаций.

Заключение

Мутации генов *FLT3* ($p < 0,0001$) и *inv(16)*, *CBFB::MYH11* ($p = 0,0009$) в наибольшей степени ассоциированы с развитием лейкоцитоза $>30 \times 10^9/\text{л}$ при ОМЛ, в то время как *t(8;21)/RUNX1::RUNX1T1* и неблагоприятные цитогенетические нарушения, такие как *-5/del(5q)*, *-7/del(7q)*, *-17/abn(17p)*, комплексный и моносомный кариотип, значимо связаны с низкими уровнями лейкоцитов на момент манифестации заболевания ($p < 0,0001$). В группе промежуточного цитогенетического риска лейкоцитоз ассоциирован с сочетанием мутаций генов эпигенетических факторов *IDH1/2*, *DNMT3A*, *TET2* и мутациями *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA* ($p < 0,0001$). Данный результат можно объяснить совокупным влиянием мутаций на пролиферативный потенциал опухолевых клеток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Острые миелоидные лейкозы. Взрослые. 2020. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/ostrye_mieloidnye_lejkozy.pdf. Clinical recommendations. Acute myeloid leukemia. Adult. 2020. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/ostrye_mieloidnye_lejkozy.pdf. (In Russ.).
2. Khoury J.D., Solary E., Abla O. et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1
3. Döhner H., Estey E., Grimwade D. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196
4. Grimwade D., Hills R.K., Moorman A.V. et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood* 2010;116(3):354–65. DOI: 10.1182/blood-2009-11-254441

5. Grimwade D., Walker H., Harrison G. et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 2001;98(5):1312–20. DOI: 10.1182/blood.v98.5.1312
6. Немировченко В.С., Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Кондратчик К.Л. Результаты лечения острого миелоидного лейкоза у детей с включением эпигенетических препаратов. *Онкогематология* 2020;15(2):19–28. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-19-28
Nemirovchenko V.S., Shervashidze M.A., Valiev T.T., Kondratich K.L. Treatment results of pediatric acute myeloid leukemia with epigenetic drugs addition. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2020;15(2):19–28. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-19-28
7. Kotlaridis P.D., Gale R.E., Frew M.E. et al. The presence of a FLT3-internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood* 2001;98(6):1752–9. DOI: 10.1182/blood.v98.6.1752
8. Thiede C., Steudel C., Mohr B. et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood* 2002;99(12):4326–35. DOI: 10.1182/blood.v99.12.4326
9. Fröhling S., Schlenk R.F., Breitruck J. et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood* 2002;100(13):4372–80. DOI: 10.1182/blood-2002-05-1440
10. Pratzcorona M., Brunet S., Nomdedéu J. et al. Favorable outcome of patients with acute myeloid leukemia harboring a low-allelic burden FLT3-ITD mutation and concomitant NPM1 mutation: relevance to postremission therapy. *Blood* 2013;121(14):2734–8. DOI: 10.1182/blood-2012-06-431122
11. Schlenk R.F., Kayser S., Bullinger L. et al. Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3-ITD-positive AML with respect to allogeneic transplantation. *Blood* 2014;124(23):3441–9. DOI: 10.1182/blood-2014-05-578070
12. Linch D.C., Hills R.K., Burnett A.K. et al. Impact of FLT3(ITD) mutant allele level on relapse risk in intermediate-risk acute myeloid leukemia. *Blood* 2014;124(2):273–6. DOI: 10.1182/blood-2014-02-554667
13. Gale R.E., Green C., Allen C. et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2008;111(5):2776–84. DOI: 10.1182/blood-2007-08-109090
14. Döhner K., Thiede C., Jahn N. et al. Impact of NPM1/FLT3-ITD genotypes defined by the 2017 European LeukemiaNet in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2020;135(5):371–80. DOI: 10.1182/blood.2019002697
15. Döhner H., Wei A.H., Appelbaum F.R. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022;140(12):1345–77. DOI: 10.1182/blood.2022016867
16. Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult *de novo* acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2013;368(22):2059–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1301689
17. Bullinger L., Döhner K., Döhner H. Genomics of acute myeloid leukemia diagnosis and pathways. *J Clin Oncol* 2017;35(9):934–46. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.2208
18. Kelly L.M., Gilliland D.G. Genetics of myeloid leukemias. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2002;3:179–98. DOI: 10.1146/annurev.genom.3.032802.115046
19. Panuzzo C., Signorino E., Calabrese C. et al. Landscape of tumor suppressor mutations in acute myeloid leukemia. *J Clin Med* 2020;9(3):802. DOI: 10.3390/jcm9030802
20. Lagunas-Rangel F.A., Chávez-Valencia V., Gómez-Guijosa M.Á., Cortes-Penagos C. Acute myeloid leukemia-genetic alterations and their clinical prognosis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2017;11(4):328–39.
21. Block M., Jacobson L.O., Bethard W.F. Preleukemic acute human leukemia. *J Am Med Assoc* 1953;152:1018–28. DOI: 10.1001/jama.1953.03690110032010
22. Medinger M., Passweg J.R. Acute myeloid leukaemia genomics. *Br J Haematol* 2017;179(4):530–42. DOI: 10.1111/bjh.14823
23. Koefler H.P., Leong G. Preleukemia: one name, many meanings. *Leukemia* 2017;31(3):534–42. DOI: 10.1038/leu.2016.364
24. Bowman R.L., Busque L., Levine R.L. Clonal hematopoiesis and evolution to hematopoietic malignancies. *Cell Stem Cell* 2018;22(2):157–70. DOI: 10.1016/j.stem.2018.01.011
25. Vergez F., Largeaud L., Bertoli S. et al. Phenotypically-defined stages of leukemia arrest predict main driver mutations subgroups, and outcome in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J* 2022;12(8):117. DOI: 10.1038/s41408-022-00712-7
26. Kishtagari A., Levine R.L., Viny A.D. Driver mutations in acute myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol* 2020;27(2):49–57. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000567
27. Genovese G., Kähler A.K., Handsaker R.E. et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med* 2014;371(26):2477–87. DOI: 10.1056/NEJMoa1409405
28. Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Соколов А.Н. и др. Лечение взрослых больных острыми миелоидными лейкозами с гиперлейкоцитозом в дебюте заболевания. *Терапевтический архив* 2015;87(7):33–40. DOI: 10.17116/terarkh201587733-40
Troitskaya V.V., Parovichnikova E.N., Sokolov A.N. et al. Treatment of adult patients with acute myeloid leukemia with hyperleukocytosis at the onset of the disease. *Terapevticheskiy arkhiv* = *Therapeutic Archive* 2015;87(7):33–40. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201587733-40
29. Bewersdorf J.P., Zeidan A.M. Hyperleukocytosis and leukostasis in acute myeloid leukemia: can a better understanding of the underlying molecular pathophysiology lead to novel treatments? *Cells* 2020;9(10):2310. DOI: 10.3390/cells9102310
30. Stahl M., Shallis R.M., Wei W. et al. Management of hyperleukocytosis and impact of leukapheresis among patients with acute myeloid leukemia (AML) on short- and long-term clinical outcomes: a large, retrospective, multicenter, international study. *Leukemia* 2020;34(12):3149–60. DOI: 10.1038/s41375-020-0783-3
31. Greenwood M.J., Seftel M.D., Richardson C. et al. Leukocyte count as a predictor of death during remission induction in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2006;47(7):1245–52. DOI: 10.1080/10428190600572673
32. Marcucci G., Mrózek K., Ruppert A.S. et al. Prognostic factors and outcome of core binding factor acute myeloid leukemia patients with t(8;21) differ from those of patients with inv(16): a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5705–17. DOI: 10.1200/JCO.2005.15.610
33. Tien F.M., Hou H.A., Tsai C.H. et al. Hyperleukocytosis is associated with distinct genetic alterations and is an independent poor-risk factor in *de novo* acute myeloid leukemia patients. *Eur J Haematol* 2018;101(1):86–94. DOI: 10.1111/ejh.13073
34. Rollig C., Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;125(21):3246–52. DOI: 10.1182/blood-2014-10-551507
35. Dutcher J.P., Schiffer C.A., Wiernik P.H. Hyperleukocytosis in adult acute nonlymphocytic leukemia: impact on remission rate and duration, and survival. *J Clin Oncol* 1987;5(9):1364–72. DOI: 10.1200/JCO.1987.5.9.1364
36. De Jonge H.J., Valk P.J., De Bont E.S. et al. Prognostic impact of white blood cell count in intermediate risk acute myeloid leukemia: relevance of mutated NPM1 and FLT3-ITD. *Haematologica* 2011;96(9):1310–7. DOI: 10.3324/haematol.2011.040592
37. Lin L.I., Lin T.C., Chou W.C. et al. A novel fluorescence-based multiplex PCR assay for rapid simultaneous detection of CEBPA mutations and NPM mutations in patients with acute myeloid

- leukemias. *Leukemia* 2006;20(10):1899–903. DOI: 10.1038/sj.leu.2404331
38. Nakao M., Yokota S., Iwai T. et al. Internal tandem duplication of the *FLT3* gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1996;10(12):1911–8.
 39. Scholl S., Mügge L.O., Landt O. et al. Rapid screening and sensitive detection of NPM1 (nucleophosmin) exon 12 mutations in acute myeloid leukaemia. *Leuk Res* 2007;31(9):1205–11. DOI: 10.1016/j.leukres.2006.12.011
 40. Gabert J., Beillard E., van der Velden V.H. et al. Standardization and quality control studies of ‘real-time’ quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia – a Europe Against Cancer program. *Leukemia* 2003;17(12):2318–57. DOI: 10.1038/sj.leu.2403135
 41. Кашлакова А.И., Паровичникова Е.Н., Бидерман Б.В. и др. Определение молекулярно-генетического профиля у взрослых больных острыми миелоидными лейкозами методом секвенирования нового поколения. *Гематология и трансфузиология* 2020;65(4):444–59. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-444-459
 - Kashlakova A.I., Parovichnikova E.N., Biderman B.V. et al. Next-generation sequencing-based molecular genetic profiling in adults with acute myeloid leukaemia. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2020;65(4):444–59. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-444-459
 42. ISCN 2016: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature. Eds.: J. McGowan-Jordan, A. Simons, M. Schmid. B.: Karger Publishers, 2016.
 43. ISCN 2020: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature. Eds.: J. McGowan-Jordan, R.J. Hastings, S. Moore. B.: Karger Publishers, 2020.
 44. Bezerra M.F., Lima A.S., Piqué-Borrás M.R. et al. Co-occurrence of *DNMT3A*, *NPM1*, *FLT3* mutations identifies a subset of acute myeloid leukemia with adverse prognosis. *Blood* 2020;135(11):870–5. DOI: 10.1182/blood.2019003339
 45. Wakita S., Marumo A., Morita K. et al. Mutational analysis of DNMT3A improves the prognostic stratification of patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Sci* 2023;114(4):1297–308. DOI: 10.1111/cas.15720
 46. Corces-Zimmerman M.R., Hong W.J., Weissman I.L. Preleukemic mutations in human acute myeloid leukemia affect epigenetic regulators and persist in remission. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(7):2548–53. DOI: 10.1073/pnas.1324297111
 47. Thol F., Klesse S., Köhler L. et al. Acute myeloid leukemia derived from lympho-myeloid clonal hematopoiesis. *Leukemia* 2017;31(6):1286–95. DOI: 10.1038/leu.2016.345
 48. Corces M.R., Chang H.Y., Majeti R. Preleukemic hematopoietic stem cells in human acute myeloid leukemia. *Front Oncol* 2017;7:263. DOI: 10.3389/fonc.2017.00263

Вклад авторов

К.А. Пехова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных пациентов (лабораторная диагностика мутаций и химерных транскриптов, сбор информации по внутренним базам данных), анализ собранной информации, подготовка текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

Ю.В. Сидорова: выбор идеи и направления исследования, сбор данных пациентов (лабораторная диагностика мутаций и химерных транскриптов, сбор информации по внутренним базам данных), анализ собранной информации, подготовка текста статьи;

Н.А. Северина, О.А. Глинщикова: сбор данных пациентов по внутренним базам данных, лабораторная диагностика мутаций и химерных транскриптов;

И.С. Февралева, В.Н. Двирнык: сбор данных пациентов по внутренним базам данных, написание текста статьи;

Б.В. Бидерман: лабораторная диагностика мутаций и химерных транскриптов, написание текста статьи;

Ю.А. Чабаева, С.М. Куликов: статистическая обработка результатов, предоставление результатов в виде иллюстраций и таблиц;

И.А. Лукьянова: сбор данных пациентов для анализа, разработка концепции статьи, анализ данных;

А.И. Кашлакова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи;

Т.Н. Обухова: сбор цитогенетических данных пациентов и их анализ;

А.Б. Судариков: написание текста статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

K.A. Pekhova: concept and design development, collection of patient data (laboratory diagnosis of mutations and chimeric transcripts, collection of information from internal databases), analysis of the collected information, article writing, review of publications on the article topic;

Yu.V. Sidorova: choice of idea and research direction, collection of patient data (laboratory diagnosis of mutations and chimeric transcripts, collection of information from internal databases), analysis of the collected information, article writing;

N.A. Severina, O.A. Glinshchikova: collection of patient data using internal databases, laboratory diagnosis of mutations and chimeric transcripts;

I.S. Fevralova, V.N. Dvirnyk: collection of patient data using internal databases, article writing;

B.V. Biderman: laboratory diagnosis of mutations and chimeric transcripts, article writing;

Yu.A. Chabaeva, S.M. Kulikov: statistical analysis, preparation of figures and tables;

I.A. Luk'yanova: collection of patient data for analysis, concept development, data analysis;

A.I. Kashlakova: research design development, review of publications on the article topic;

T.N. Obukhova: collection of patient cytogenetic data and their analysis;

A.B. Sudarikov: article writing, data analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.А. Пехова / K.A. Pekhova: <https://orcid.org/0000-0002-0345-6105>

Ю.В. Сидорова / Yu.V. Sidorova: <https://orcid.org/0000-0003-1936-0084>

Н.А. Северина / N.A. Severina: <https://orcid.org/0000-0002-7036-9968>

О.А. Глинщикова / O.A. Glinshchikova: <https://orcid.org/0000-0001-7323-3639>

И.С. Февралева / I.S. Fevralova: <https://orcid.org/0000-0002-8763-246X>

Б.В. Бидерман / B.V. Biderman: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

Ю.А. Чабаева / Yu.A. Chabaeva: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

С.М. Куликов / S.M. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

И.А. Лукьянова / I.A. Luk'yanova: <https://orcid.org/0000-0002-8337-2242>

А.И. Кашлакова / A.I. Kashlakova: <https://orcid.org/0000-0002-3548-8929>

Т.Н. Обухова / T.N. Obukhova: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

В.Н. Двирнык / V.N. Dvirnyk: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

А.Б. Судариков / A.B. Sudarikov: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования соответствовал этическим принципам и одобрен заседанием локального этического комитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России. Протокол № 168 от 29.12.2022.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol complied with ethical principles, and was approved by the local ethical committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 168 dated 29.12.2022.

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-115-124



Минорные антигены гистосовместимости, представляемые в HLA-A*02:01, и стратегии их поиска

Д.С. Романюк¹, А.М. Пилунов¹, Г.А. Ефимов², А.В. Боголюбова¹, Е.Н. Паровичникова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4;

²Милтени Биотек ГмбХ; Германия, 51429 Бергиш-Гладбах, ул. Фридрих-Элберт, 68

Контакты: Аполлинария Васильевна Боголюбова apollinariya.bogolyubova@gmail.com

Минорные антигены гистосовместимости (МАГ) – полиморфные пептиды на поверхности клеток, представляющие собой фрагменты собственных белков организма, которые способны вызывать иммунный ответ при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Их презентация на поверхности клетки обусловлена присутствием определенных аллелей главного комплекса гистосовместимости (HLA – human leucocyte antigen). Одним из самых распространенных аллелей HLA является HLA-A*02:01. Соответственно, для значительного количества пар доноров и реципиентов возможно использование МАГ, представляемых в HLA-A*02:01, в качестве мишени при направленной терапии рецидивов лейкозов. В обзоре обсуждаются основные из известных МАГ, презентируемых в контексте HLA-A*02:01, их характеристики и подходы, использованные для идентификации. Описанные подходы могут применяться для поиска новых МАГ в контексте мишеней для иммунотерапии.

Ключевые слова: иммунотерапия, минорный антиген гистосовместимости, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Романюк Д.С., Пилунов А.М., Ефимов Г.А. и др. Минорные антигены гистосовместимости, представляемые в HLA-A*02:01, и стратегии их поиска. Онкогематология 2023;18(3):115–24. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-115-124

Minor histocompatibility antigens represented in HLA-A*02:01 and their search strategies

D.S. Romanyuk¹, A.M. Pilunov¹, G.A. Efimov², A.V. Bogolyubova¹, E.N. Parovichnikova¹

¹National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zыkovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia;

²Miltényi Biotec B.V. & Co. KG; Germany, 51429 Bergisch Gladbach, Friedrich-Ebert-Straße 68

Contacts: Apollinariya Vasil'evna Bogolyubova apollinariya.bogolyubova@gmail.com

Minor histocompatibility antigens (MiHAs) are polymorphic peptides on the cell surface derived from self-proteins that are capable to induce an immune response during allogeneic hematopoietic stem cells transplantation. Their presentation occurs in the context of the certain major histocompatibility complex (HLA – human leucocyte antigen) alleles. One of the most common HLA alleles is HLA-A*02:01. Accordingly, for a significant number of donors and recipients pairs, it is possible to use the MiHAs presented in the HLA-A*02:01 as a target for relapsed leukemia therapy. This review discusses the main known MiHAs presented in the context of HLA-A*02:01, their characteristics and approaches used for identification. The described approaches may be used to search for new MiHAs for immunotherapy.

Keywords: immunotherapy, minor histocompatibility antigen, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

For citation: Romanyuk D.S., Pilunov A.M., Efimov G.A. et al. Minor histocompatibility antigens represented in HLA-A*02:01 and their search strategies. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(3):115–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-115-124

Введение

Клетки адаптивной иммунной системы, Т-лимфоциты, осуществляют контроль соматических клеток организма на наличие вирусных инфекций и возможную злокачественную трансформацию посредством

детекции Т-клеточным рецептором фрагментов внутриклеточных белков, представленных на поверхности клеток в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) [1]. Разнообразие Т-клеточных рецепторов

позволяет Т-клеткам реагировать на огромный набор пептидов. Удаление аутореактивных Т-клеток обеспечивается за счет негативной селекции в процессе созревания Т-лимфоцитов. Набор пептидов на поверхности клетки (иммунопептидом) обеспечивает как эффективный иммунный ответ, так и созревание Т-клеток, и определяется индивидуальным набором аллелей МНС.

У человека этот комплекс называется HLA (human leucocyte antigen). Если аллели HLA донора и пациента отличаются, то иммунопептидомы также отличаются, что приводит к нежелательной иммунной реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), являющейся одной из основных причин летальности после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [2]. РТПХ может возникнуть даже у полностью HLA-совместимых пар донор–реципиент. Это связано с тем, что генетические различия между донором и реципиентом могут привести к различиям в белках и, соответственно, в происходящих из них пептидах, представляемых в HLA. Такого различия достаточно для распознавания Т-клетками, поэтому после трансплантации пептиды, полученные из таких белков и представленные на поверхности соматических клеток реципиента, могут быть восприняты как чужеродные [3, 4].

Следует отметить, что запущенный таким образом иммунный ответ может быть не только опасным для реципиента, но и полезным, если он направлен против его кроветворных клеток. Такое возможно, если белок, из которого происходит минорный антиген гистосовместимости (МАГ), полиморфный пептид из собственного белка организма, экспрессируется только в кроветворной ткани. При лейкозах оставшиеся после проведения предтрансплантационного кондиционирования и трансплантации клетки кроветворной ткани пациента могут служить источником рецидива. Если на их поверхности присутствует МАГ, отсутствующий у реципиента, направленный на него иммунный ответ обеспечивает уничтожение опухолевых клеток.

Т-клеточный иммунный ответ на минорный антиген гистосовместимости в контексте онкогематологических заболеваний

Иммунный ответ на МАГ является сложным многофакторным процессом, а его изучение требует разработки специфических методик. МАГ, не оцениваемые при обычном подборе донора для алло-ТГСК, могут участвовать в иммунных реакциях в ходе приживления трансплантата. Изучение МАГ позволит предсказывать возможные осложнения алло-ТГСК, связанные с иммунным ответом на МАГ, а также подобрать МАГ-мишень для направленной Т-клеточной терапии рецидивов лейкозов.

Открытие МАГ связано с исследованиями трансплантаций аллогенных органов и тканей [5, 6]. Снача-

ла МАГ считали поверхностными молекулами с экспрессией, зависимой от МНС [7]. Позже, после открытия основной функции МНС [4, 8, 9], стало ясно, что МАГ — это собственные пептиды клетки. МАГ вызывают иммунный ответ в определенных условиях (см. рисунок). Если донор и реципиент отличаются по аллелям, кодирующим МАГ, то может развиваться как реакция «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ), так и РТПХ. Как МАГ, так и вирусные пептиды представляются в комплексе с МНС [3, 4]. В случае МАГ, представляемых в МНС I класса, это чаще всего 9-членные пептиды; если МАГ представляется в МНС II класса, длина пептида достигает 14–15 аминокислот. Аллельные варианты молекул HLA различаются наборами пептидов, которые они способны связать и представить на поверхности клетки. Каждый аллельный вариант молекул комплекса HLA связывает пептиды с определенным набором аминокислот в якорных участках [10], поэтому за небольшим исключением МАГ представляется только одним аллельным вариантом белков HLA (рестрикция по HLA).

Одним из самых частых аллелей МНС I класса у европейцев является HLA-A*02:01, и до 50 % людей в некоторых европейских популяциях имеют этот аллель [11]. Таким образом, существенная часть пациентов в Северной Америке и Европе, которым необходима алло-ТГСК, несут аллель HLA-A*02:01. Неудивительно, что много открытых МАГ рестрицированы по этому аллелю [12]. Белки разрушаются в протеасоме, получившиеся пептиды представляются на поверхности в составе HLA. В процессе тимусной селекции аутореактивные Т-клетки уничтожаются. Однако если после трансплантации Т-клетки донора встречают другой вариант пептида на клетках реципиента, содержащий аминокислотную замену, такой пептид может быть распознан как чужеродный (см. рисунок). На сегодняшний день МАГ испытывают как часть вакцины при множественной миеломе и как мишень для Т-клеток в иммунотерапии рецидивирующих лейкозов [13, 14].

Теперь известно, что МАГ формируются благодаря генетической изменчивости в популяции. Наиболее часто это несинонимические однонуклеотидные полиморфизмы (нсОНП), которые изменяют аминокислотную последовательность собственных белков. МАГ может появиться и благодаря другим полиморфизмам. Сдвиг рамки считывания и нонсенс-мутации приводят к экспрессии укороченных форм белка, таким образом, только один аллельный вариант гена кодирует пептид, представляемый в HLA [15]. Даже одиночная аминокислотная замена, вызванная нсОНП, влияет на деградацию белка в протеасоме [16] или возможность экспонирования в МНС на поверхности, что приводит к представленности на клетке только одного из двух аллельных вариантов [17]. Вариант нсОНП, кодирующий представляемый на поверхности клетки пептид, называется иммуногенным (или доминантным)

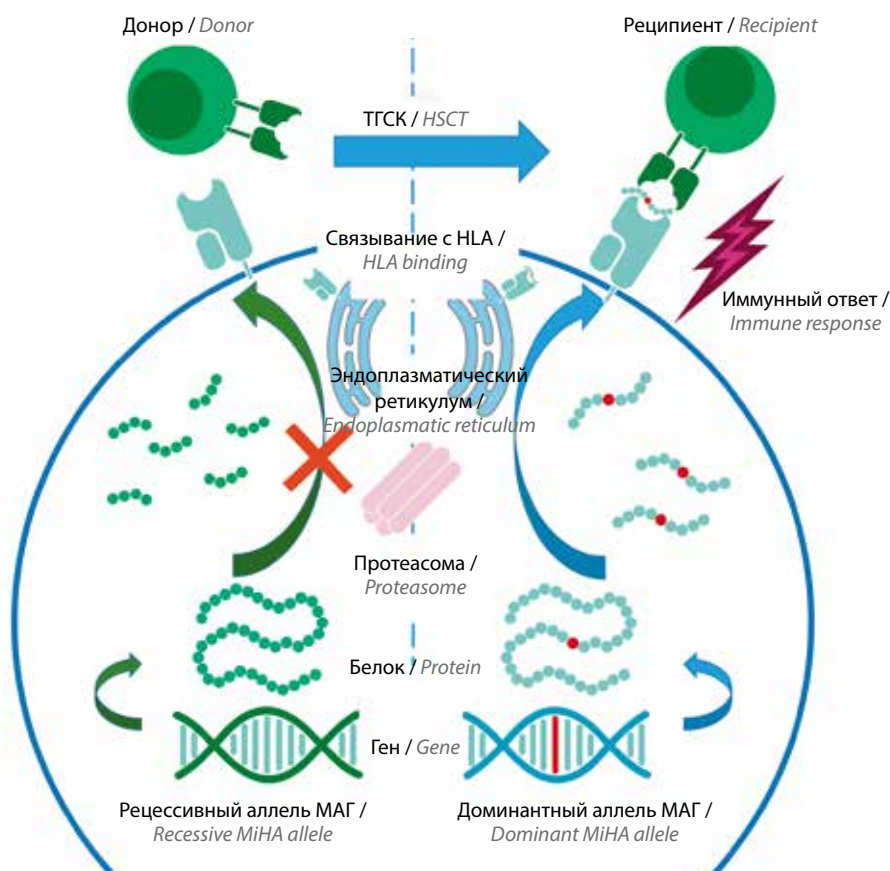
аллелем. Вариант нсОНП, который не приводит к появлению пептида, видимого для иммунной системы, называется неиммуногенным (или рецессивным).

Подходы к характеристике минорных антигенов гистосовместимости

Большинство описываемых МАГ открыто с использованием методов так называемой прямой иммунологии, заключающихся в поиске мишеней эффекторных клеток, поэтому их способность вызывать иммунный ответ *in vivo* не требует подтверждения. В таблице показан перечень МАГ, представляемых в контексте HLA-A*02:01. Для МАГ HER2_P, NIVEP1-1S, NISCH-1A, UGT2B17/A2 и WDR27-1L иммуногенность показана *in vitro*. Все МАГ, кроме UGT2B17/A2, образованы нсОНП. МАГ UGT2B17/A2 появляется в результате делеции локуса, содержащего ген *UGT2B17*. Если у донора отсутствует, а у пациента присутствует locus с МАГ UGT2B17/A2, то возникает иммуногенная комбинация. Для МАГ HA-1, HA-2 и HA-8 показано, что их альтернативный пептид не может представляться в HLA-A*02:01 из-за слабого связывания

с молекулой HLA или нарушенного транспорта пептида в эндоплазматическом ретикулуме [17–19]. Для МАГ LB-CLYBL-1Y, LB-SSR1-1S, NDC80-1P и LB-NISCH-1A с помощью масс-спектрометрии показано присутствие обеих аллельных форм пептида в составе HLA-A*02:01 на поверхности клетки [20, 21].

Минорные антигены HA-1, HA-2 стали первыми соматическими МАГ, открытыми через изучение мишеней иммунных реакций после алло-ТГСК группой, возглавляемой E. Goulmy. Такой метод назвали «прямой иммунологический подход». Ранее для изучения МНС и ассоциированных антигенов использовали различные гибриды мышей [5], что неприменимо для людей. Для того чтобы обойти это ограничение, E. Goulmy и соавт. использовали Т-клетки, полученные от родственных здоровых членов нескольких семей. В 1976 г. через серию реакций цитотоксичности Т-клеток они описали некие антигены, связанные с локусом HLA [22]. Чуть позже, применив разработанный метод, названный «обусловленный клетками лизис» (ОКЛ), удалось установить, что отторжение трансплантата, полученного от HLA-совместимого сиблинга мужского



Один из механизмов возникновения иммунного ответа на собственные белки при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) (адаптировано из [23] с разрешения авторов). Аллели А и В одного гена кодируют 2 формы белка, после протеолиза только пептид из 1 белка представляется на поверхности и в контексте аллогенной ТГСК вызывает иммунный ответ. МАГ — минорный антиген гистосовместимости One of the immune response variants to self-proteins during allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) (adapted from [23] with permission of the authors). Alleles A and B of the same gene encode two forms of the protein. After proteolysis, only a peptide from one protein was presented on the surface and causes an immune response in the context of allogeneic HSCT. MiHA — minor histocompatibility antigen

Минорные антигены гистосовместимости, представляемые в контексте HLA-A*02:01 [24]

Minor histocompatibility antigens presented in the context of HLA-A*02:01 [24]

МАГ MiHA	Ген Gene	Хромосома, содержащая представленный ген Chromosome containing the presented gene	Нуклеотидный полиморфизм Nucleotide polymorphism	Аминокис- лотная замена Amino acid substitution	ВИН PIM	Номер Number	Источ- ник Reference
HER-2_P	<i>ERBB2</i>	17	C/G	P/A	0,247	rs1058808	[25]
HA-1/A2	<i>ARHGAP45</i>	19	G/A	R/H	0,246	rs1801284	[18]
HA-2	<i>MYO1G</i>	7	C/T	V/M	0,050	rs61739531	[26]
UTA2-1	<i>RESF1</i>	12	T/C	L/P	0,234	rs2166807	[27]
LB-ADIR-1F	<i>TOR3A</i>	1	T/C	F/S	0,250	rs2296377	[28]
LB-CLYBL-1Y	<i>CLYBL</i>	13	G/T	D/Y	0,056	rs17577293	[29]
C19ORF48	<i>C19ORF48</i>	19	T/A	T/S	0,082	rs3745526	[30]
TRIM22	<i>TRIM22</i>	11	C/T	R/C	0,019	rs187416296	[31]
LB-PRCP-1D	<i>PRCP</i>	11	T/G	E/D	0,226	rs2229437	[31]
LB-SSR1-1S	<i>SSR1</i>	6	A/G	L/S	0,246	rs10004	[31]
LB-WNK1-1I	<i>WNK1</i>	12	G/T	M/I	0,237	rs12828016	[32]
T4A1	<i>TRIM42</i>	3	C/A	A/E	0,202	rs9876490	[33]
HA-8	<i>PUM3</i>	9	C/G	R/P	0,206	rs2173904	[17]
LB-HIVEP1-1S	<i>HIVEP1</i>	6	A/G	N/S	0,175	rs2228220	[34]
LB-NISCH-1A(V)	<i>NISCH</i>	3	C/T	A/V	0,220	rs887515	[34]
UGT2B17/A2	<i>UGT2B17</i>	4			0,123	esv3600873	[35]
LB-CCL4-1T	<i>CCL4</i>	17	T/A	S/T	0,246	rs1719152	[36]
LB-NCAPD3-1Q	<i>NCAPD3</i>	11	C/T	R/Q	0,130	rs12292394	[36]
LB-NDC80-1P(A)	<i>NDC80</i>	18	G/C	A/P	0,241	rs9051	[36]
WDR27-1L	<i>WDR27</i>	6	A/G	L/P	0,205	rs4236176	[21]

Примечание. МАГ — минорный антиген гистосовместимости; ВИН — вероятность иммуногенного несоответствия по МАГ для неродственного донора; «номер» — идентификационный номер полиморфизма согласно базам данных dbSNP [37] и Ensembl [38]. Иммуногенный аллель и соответствующие нуклеотид и аминокислота выделены жирным шрифтом, первым идет референсный аллель согласно базе данных Ensembl (версия генома — GRCh38).

Note. MiHA — minor histocompatibility antigen; PIM — the probability of immunogenic mismatch by MiHA for an unrelated donor; “number” — the polymorphism identification number according to the dbSNP [37] and Ensembl [38] databases. The immunogenic allele and the corresponding nucleotide and amino acid are in bold; the first is the reference allele according to the Ensembl database (genome version — GRCh38).

пола, у пациента женского пола связано с HLA-A*02 зависимым антигеном. Таким образом был описан первый человеческий МАГ — H-Y, который сцеплен с Y-хромосомой [39, 40]. Примерно в то же время в другой статье были описаны «малые трансплантационные антигены» (minor transplantation antigen), выявленные с помощью метода ОКЛ с клетками, родственного донора и пациента с острым миелоидным лейкозом, у которого развилась тяжелая РТПХ после алло-ТГСК [41]. Так было положено начало систематической работе по поиску МАГ человека. В то время в работах

Е. Goulmy и соавт. МАГ фигурировали как «варианты HLA-A*02», потому что полного понимания молекулярной природы HLA еще не было [42].

Получить Т-клетки, способные отличать аутосомные МАГ, стало возможно при изучении пациента с острым миелоидным лейкозом, у которого после алло-ТГСК от HLA-совместимого сиблинга развилась тяжелая РТПХ [43]. Их можно использовать в методе ОКЛ для выявления на клетках-мишенях антигенов, приводящих к РТПХ. В ходе такого эксперимента была показана реактивность Т-клеток пациента после

алло-ТГСК против его лимфоцитов до трансплантации. Из-за того, что не были известны локусы, кодирующие аутосомные МАГ, и не была ясна роль HLA в реакции на МАГ (HLA-рестрикция), было сложно установить, происходит распознавание одного или нескольких МАГ. Накопление коллекции МАГ-специфичных цитотоксических Т-клеток от разных больных и скрупулезное выявление с помощью этих клеток МАГ в семьях пациентов позволили найти ряд соматических МАГ, связанных с HLA-A*02 и наследуемых по менделевским законам [42]. Они получили общее название «НА» (от англ. histocompatibility antigen – антиген гистосовместимости). Создание клеточных диагностикумов требовало времени, аккуратности и в известной степени везения, ведь найти МАГ-специфичные Т-клетки можно было только после алло-ТГСК, при которой выполнялся ряд условий, на тот момент до конца не понятный. К 1988 г. удалось собрать 5 Т-клеточных клонов от 5 пациентов, выявляющих 5 МАГ от НА-1 до НА-5 [7, 44]. Для них показана связь с РТПХ после алло-ТГСК от HLA-совместимого донора [45].

С появлением необходимых технологий белкового секвенирования и геной инженерии удалось описать пептиды НА-1 и НА-2. Это произошло в 1995–1998 гг., спустя 2 десятилетия с первых наблюдений МАГ у человека [18, 26]. Специфичная для гемопоэтической ткани экспрессия этих 2 МАГ делает их интересными кандидатами для адоптивной иммунотерапии различных пролиферативных заболеваний крови [46, 47]. Другие МАГ из этой серии, как и новые НА-6 и НА-7, были описаны авторами как потенциально приводящие к РТПХ из-за экспрессии кодирующих их генов в различных тканях организма [46].

Следующий МАГ – НА-8 – был описан уже в другой лаборатории. Его название стало данью большой работе, проведенной E. Goulmy и соавт. К тому же к началу XXI века он действительно был лишь 8-м открытым МАГ человека. Как и ранее, его нашли при изучении клеточных реакций у пациента после алло-ТГСК от HLA-совместимого сиблинга [17]. Авторы пошли по тому же трудоемкому пути описания МАГ, как и для НА-1. После выделения цитотоксического Т-клеточного клона, специфичного к новому МАГ, с его помощью в тестах ОКЛ выбрали культуру клеток, несущую этот МАГ. В качестве таких клеток выступали immortalized с помощью вируса Эпштейна–Барр В-клетки (EBV-LCL), несущие HLA-A*02:01. Для получения необходимого для последующего анализа количества пептида культуру растили до 1 млрд клеток или более. Далее с помощью мягкого лизиса и иммуноаффинной хроматографии выделили комплексы HLA-A*02:01 с представляемыми пептидами. Пептиды отделяли и подвергали многостадийной очистке хроматографическими методами [48]. Фракцию, содержащую МАГ, уточняли с использованием пептидов из разных фракций в реакции ОКЛ. Полу-

ченные пептиды определяли в ходе масс-спектрометрии. Дополнительно для валидации полученного МАГ использовали синтетические пептиды. Сравнив пептид-кандидат с базой белков, установили белок и ген, из которых происходит МАГ. Затем связь гена с иммунным ответом на МАГ доказывали молекулярно-генетическими методами, а также проверяли, что полученный пептид действительно может связываться с молекулой HLA [49].

При изучении МАГ НА-8 был открыт новый механизм возникновения МАГ. Ранее считалось, что различие в аффинностях связывания с HLA между пептидами – это единственная причина, по которой МАГ, но не альтернативный пептид, представляется на поверхности клетки. В случае МАГ НА-8 показано, что презентация только одного из пептидов определяется его связыванием с TAP1 и TAP2 (transporter associated with antigen processing) – белками, ответственными за перенос пептидов из цитозоля в эндоплазматический ретикулум, где пептид помещается в HLA [50]. Альтернативный вариант МАГ НА-8 с пролином вместо аргинина связывается с комплексом TAP в несколько раз хуже, за счет чего он не представляется на поверхности клетки в комплексе с HLA-A*02:01 [17].

Как уже было сказано, иммуногенность МАГ, кодируемого аутосомным геном *UGT2B17*, проявляется не из-за нсОНП, а из-за различия в экспрессии белка [51]. Гомозиготная делеция этого гена у донора приводит к отсутствию МАГ. Ген *UGT2B17* принадлежит к семейству гомологичных генов УДФ-гликозилтрансферазы 2. Гены семейства экспрессируются в печени, прямой кишке и антигенпрезентирующих клетках. Поиск этого МАГ начинался по упомянутому сценарию: был получен цитотоксический Т-клеточный клон от пациента, у которого после алло-ТГСК от HLA-совместимого донора развилась острая РТПХ кожи, печени и желудочно-кишечного тракта. После анализа лизиса различных клеточных линий стало понятно, что он реагирует на МАГ, представляемый в HLA-A*29:02. Далее использовался прямолинейный, но трудоемкий метод поиска кодирующего МАГ гена. Из клеток, которые доказанно экспрессировали МАГ, была сделана библиотека комплементарных ДНК (кДНК). Затем проводили трансфекцию клеток обезьяны этими плазмидами, а также плазмидой, кодирующей HLA-A*29:02. Сначала клетки трансфицировали наборами плазмид из примерно 50 кДНК. После культивации с МАГ-специфичными Т-клетками по уровню интерферона γ (ИФН- γ) в среде выделили наборы плазмид, кодирующих МАГ. Во 2-м раунде использовали отдельные плазмиды, что позволило обнаружить ген *UGT2B17*. В 3-м раунде с использованием плазмид с фрагментами этого гена был установлен участок гена и производный пептид, формирующий МАГ. Стоит отметить, что на длинном плече хромосомы 4 расположено 7 генов и 5 псевдогенов семейства *UGT2B*, но найденный МАГ уникален для гена *UGT2B17*. Гомологичные пептиды, полученные

с других генов семейства, не вызывали секреции ИФН-γ специфичными Т-клетками.

Анализ с помощью полимеразной цепной реакции на ген *UGT2B17* и его нетранслируемые регионы показал, что МАГ появился не из-за однонуклеотидного полиморфизма (ОНП), изменяющего белок или уровень экспрессии, а из-за гомозиготной делеции гена. Показанная авторами экспрессия *UGT2B17* на дендритных клетках, а также покоящихся и активированных В-клетках делает этот МАГ хорошей мишенью для иммунотерапии.

Позже с помощью базы данных проекта НарМар [52], собирающего и систематизирующего информацию о полиморфизмах и маркерах человеческого генома, другая группа ученых еще раз описала МАГ, происходящий из *UGT2B17* [35]. Это уже другой пептид, происходящий из этого гена. Несмотря на то что первоначально для второго МАГ *UGT2B17/A2* было показано, что он представляется в составе HLA-A*02:06 [35], можно допустить, что он может представляться и в HLA-A*02:01, так как у этих аллельных вариантов HLA похожи пептидные мотивы связывания [53]. Это предположение также подтверждается результатами предсказания связывания МАГ *UGT2B17/A2* с HLA с помощью алгоритма NetMHC 4.0 – МАГ имеет одинаковую предсказанную аффинность для обоих аллельных вариантов HLA [54]. Иммуногенность МАГ *UGT2B17/A2* также зависит от гомозиготной делеции локуса, содержащего *UGT2B17*. Уже позже, с накоплением данных секвенирования в проекте «1000 геномов», заменившим проект НарМар, было показано, что делеция локуса имеет размер 161 тыс. оснований и затрагивает гены *UGT2B17* и *UGT2B15* [55].

Еще одним МАГ, открытым с помощью прямого иммунологического подхода через поиск специфичных Т-клеток, стал LB-ADIR-1F. В работе использовали Т-клеточный клон, полученный от пациента с рецидивом множественной миеломы. После поиска EBV-LCL, несущих антиген, его определяли с помощью масс-спектрометрии, как описано ранее. Несмотря на то что этот МАГ экспрессировался во многих тканях организма, острая РТПХ у пациента протекала нетяжело. Экспрессия гена *ADIR*, кодирующего МАГ, зависит от активации клеток, и при определенных условиях этот МАГ, по мнению авторов, может использоваться для иммунотерапии [28].

Минорный антиген гистосовместимости, кодируемый геном *C19orf48* на длинном плече хромосомы 19, первоначально ассоциировали с метастатической почечно-клеточной карциномой [30]. После алло-ТГСК у 2 пациентов с этим заболеванием были обнаружены специфичные Т-клеточные клоны. Как и в случае с МАГ *UGT2B17*, клоны Т-клеток использовали для скрининга библиотеки кДНК, полученной из экспрессирующих МАГ клеток. МАГ *C19ORF48* представляется в HLA-A*02:01 и образован нсОНП. Помимо карциномы пептид экспрессируется в других типах рака,

а его презентация на поверхности клетки может происходить по зависимому и независимому от ТАР путям.

При открытии МАГ TRIM22 использовали модель алло-ТГСК от HLA-совместимого донора для получения МАГ-специфичных Т-клеток из общей популяции CD8⁺-Т-клеток [31]. Т-клетки использовали для скрининга библиотек кДНК. Из-за нсОНП в белке, происходящем из одноименного гена *TRIM22 (STAF50)*, аргинин в позиции 442 меняется на цистеин, что приводит к образованию иммуногенного Т-клеточного эпитопа, представляемого в HLA-A*02:01. Ген преимущественно экспрессируется в гемопоэтической ткани. Показано длительное присутствие МАГ-специфичных Т-клеток у пациентов. К сожалению, ожидаемая частота нсОНП, кодирующего МАГ, составляет 1,3 %.

Белок HER2 – классический опухоль-ассоциированный антиген; экспрессия кодирующего его гена *ERBB2* значительно возрастает во многих опухолях человека по сравнению с нормальной тканью [56]. Точечные мутации в этой рецепторной киназе, контролирующей деление, пролиферацию и дифференциацию клеток многих тканей, приводят к онкогенезу [57]. Этот белок является мишенью различных иммунотерапевтических подходов: противоопухолевой вакцинации, терапии с помощью CAR-Т-клеток (CAR – chimeric antigen receptor, химерный антигенный рецептор) или использования моноклональных антител [58–61]. Экспрессия HER2 – основной маркер при агрессивной форме рака молочной железы (до 30 % случаев этого рака) [57]. Повышенная экспрессия HER2 характерна также для рака желудка и пищевода [62]. Мутации же в гене *ERBB2* приводят к независимому от цитокинов росту клеток. Клетки, экспрессирующие этот рецептор, могут быть мишенью для ингибиторов HER2 и трастузумаба [63].

При лимфопролиферативных заболеваниях, включая острый лимфобластный лейкоз, экспрессия HER2 также часто повышена [25]. Группа авторов изучила вероятность формирования МАГ из гена *ERBB2* [25]. Сначала авторы подтвердили экспрессию этого гена при остром миелоидном лейкозе. Далее с помощью базы данных SNEP [64] они нашли пептид, в котором из-за полиморфизма с.1170A>G (rs1058808 согласно базе данных dbSNP [37]) происходит аминокислотная замена и который способен представляться в контексте HLA-A*02:01. В работе удалось доказать специфичную, HLA-зависимую Т-клеточную цитотоксичность против МАГ HER2_P, формируемого из HER2 и представляемого в HLA-A*02:01 [25].

Открытие следующей группы МАГ опиралось на статистический анализ. Для начала работы исследователям понадобились полученные от больных с лейкозами МАГ-специфичные Т-клетки, с помощью которых был осуществлен выбор клеточных линий EBV-LCL, вызывающих их активацию. Для этих клеточных линий получена информация об 1 млн ОНП. В ходе полногеномного поиска ассоциаций (whole

genome association scanning, WGAs) между аллелями ОНП и активацией Т-клеток нашли сразу 10 МАГ. Метод WGAs — это статистический анализ корреляции состояния ОНП и активации Т-клеток. Среди значимо более часто встречаемых при активации Т-клеток ОНП отобрали несинонимические. Среди них выбрали те ОНП, которые кодируют пептид, связывающийся с HLA-A*02:01. Из найденных МАГ 3 представляются в HLA-A*02:01: LB-PRCP-1D, LB-SSR1-1S и LB-WNK1-1I. Для них показана способность вызывать направленный Т-клеточный иммунный ответ [32].

В качестве хорошего примера обратного иммунологического подхода, т.е. теоретического поиска МАГ с последующим изучением их иммуногенности можно привести открытие МАГ T4A1. Методами секвенирования следующего поколения авторы генотипировали 13917 нсОНП для 57 пар доноров и пациентов с миелоидным лейкозом. Затем они провели поиск корреляций полученных генотипов с клиническим исходом алло-ТГСК. Среди нсОНП со статистически значимой корреляцией выбирали те, которые способны кодировать пептид, представляемый в HLA соответствующего пациента. Поиск представляемых в HLA пептидов также сделан с помощью компьютерного анализа. Авторы выбрали МАГ T4A1 для дальнейшего исследования, потому что с иммуногенным несоответствием по данному МАГ связаны более высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости и более низкая вероятность развития рецидива. К тому же для T4A1 показана высокая теоретическая вероятность иммуногенного несоответствия, а его экспрессия ограничена гемопоэтической тканью [33].

Развитие методов секвенирования и специальных методов компьютерного анализа позволило открыть еще один МАГ, представляемый в HLA-A*02:01 — UTA2-1. Авторы разработали метод анализа корреляции зиготности с генотипом и сначала применили его для выявления первого МАГ, представляемого в МНС II класса и образованного из белка CD19 [65]. Метод стал развитием идей, заложенных E. Goulmy, при изучении наследования кодирующих МАГ локусов в семьях пациентов, перенесших алло-ТГСК, а также методологии, использованной при определении МАГ HA-8. Для поиска локуса, кодирующего МАГ, использовали коллекцию EBV-LCL от членов нескольких семей. Для всех клеток получены данные по множеству генетических маркеров: tandemных повторов и ОНП. Для фенотипирования коллекции клеток в этом методе использовался ранее полученный Т-клеточный клон от пациента с множественной миеломой [66]. Если искомым МАГ представлялся на клетке, то Т-клеточный клон при совместной культивации экспрессировал ИФН- γ , что выявляли с помощью иммуноферментного анализа. Поиск корреляции фенотипа по МАГ с генетическими маркерами базы данных НарМар позволил обнаружить локус, содержащий ген, кодирующий МАГ: сначала с помощью tandemных повторов выяви-

ли крупный локус и хромосому [67]. Практичность поиска МАГ таким образом показана с помощью описанного ранее МАГ HA-8 [67].

Тем не менее разрешение картирования, полученное с помощью анализа связи tandemных повторов с фенотипом по МАГ, не всегда достаточно для определения гена, кодирующего МАГ. Для уточнения локуса до отдельных генов использовали данные по ОНП. Искомым ОНП, формирующим МАГ, влияет на аминокислотный состав или изменяет транскрипцию/трансляцию и находится в неравновесном сцеплении с ОНП, использованными для поиска гена. После описания с помощью того же метода МАГ CD19^L, представляемого в HLA-DQA1*05/B1*02 [65], группа авторов описала МАГ UTA2-1, представляемый в HLA-A*02:01 [27].

Несмотря на трудозатраты, возможность отбора МАГ с помощью МАГ-специфичных Т-клеточных клонов имеет свои преимущества. Из-за разной частоты полиморфизмов, кодирующих МАГ, ожидается различная встречаемость МАГ в культурах клеток-мишеней. Если МАГ-специфичный Т-клеточный клон выявляет фенотип МАГ в большом количестве образцов клеток-мишеней, значит, такой МАГ часто возникает в трансплантационных парах. Более того, часто клетки-мишени — это EBV-LCL, т.е. клетки кроветворной ткани. Если Т-клеточный клон реагирует на такие В-клетки и не реагирует на образцы других тканей организма, можно ожидать, что найденный МАГ будет специфичен для кроветворной системы и может участвовать в РТПЛ; также его можно использовать для направленной адоптивной терапии. Такой отбор избавляет от необходимости проверять отдельно множество возможных МАГ. Другими словами, практически всегда найденный через прямой иммунологический подход МАГ будет значим для исхода лечения у пациента. Т-клетки против таких МАГ связаны с исходом лечения пациента [15, 68].

Так стало и с описанным МАГ UTA2-1. Ген, кодирующий этот МАГ, экспрессируется на высоком уровне в гемопоэтических клетках и практически не экспрессируется в подверженных РТПХ тканях: печени, кишечнике и коже. Т-клетки, специфичные к МАГ UTA2-1, персистировали долгое время у пациента, от которого были первоначально получены. Экспансия этих Т-клеток совпала по времени с полной ремиссией после 2-й инфузии донорских лимфоцитов [27]. Позже С.А. van Bergen и соавт. показали, что кроме тканеспецифичности в балансе между РТПХ и РТПЛ также важны величина и разнообразие иммунного ответа на МАГ [36].

Открытие МАГ LB-HIVEP1-1S и LB-NISCH-1A(V) стало возможно благодаря сочетанию обратного иммунологического подхода и анализа пептидомов HLA, полученных от EBV-LCL. Найденные с помощью масс-спектрометрии пептиды проверялись с помощью специальной базы данных для поиска полиморфных

пептидов, которые могут выступать в роли МАГ. Авторам удалось найти 40 возможных МАГ, из которых были выбраны МАГ LB-HIVER1-1S и LB-NISCH-1A(V) как самые перспективные. Для специфичных к этим МАГ Т-клеток показали МАГ-зависимую активацию [34].

Той же группой авторов по аналогии был найден МАГ LB-CLYBL-1Y: сначала из полученного пептидома выбрали потенциальные МАГ, затем с помощью высокопроизводительного биоинформатического скрининга по специальной базе полиморфных пептидов выбрали самые многообещающие МАГ [29]. Другая группа авторов нашла через обратный иммунологический подход более 6 тыс. потенциальных МАГ. К сожалению, из-за низкой частоты кодирующих МАГ полиморфизмов большую часть этих МАГ пришлось отсеять. В ходе работы «переоткрыли» несколько известных МАГ, а для проверки метода авторы использовали найденный новый МАГ WDR27-1L, представляемый в HLA-A*02:01. Для него показаны направленный клеточный лизис и активация Т-клеток [21].

Последняя группа МАГ тоже была открыта с использованием прямого иммунологического подхода

с добавлением современных методов массового параллельного секвенирования Т-клеточных рецепторов и биоинформатического анализа. МАГ LB-CCCL4-1T, LB-NCAPD3-1Q и LB-NDC80-1P(A) были найдены при изучении мишеней иммунного ответа, обусловленного аллогенными CD8⁺-Т-клетками, у 11 пациентов, у которых была достигнута ремиссия заболевания на фоне трансфузии лимфоцитов донора [36].

Заключение

Минорные антигены гистосовместимости, обусловленные генетическими различиями, которые не учитываются при подборе донора, играют заметную роль при алло-ТГСК. МАГ выступают как мишени для РТПХ, но также они могут играть роль антигенов, ассоциированных с опухолью. Уничтожение злокачественного клона за счет распознавания несоответствий по МАГ Т-лимфоцитами донора является важным фактором, снижающим вероятность рецидива. Исследование молекулярно-генетических причин появления МАГ имеет большое значение для понимания молекулярных основ патогенеза онкогематологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dausset J. Iso-leuco-anticorps. *Acta Haematol* 1958;20(1–4): 156–66. DOI: 10.1159/000205478
2. Ефимов Г.А., Вдовин А.С., Григорьев А.А. и др. Иммунология острой реакции «трансплантат против хозяина». *Медицинская иммунология* 2015;17(6):499–516. DOI: 10.15789/1563-0625-2015-6-499-516
Efimov G.A., Vdovin A.S., Grigoryev A.A. et al. Immunobiology of acute graft-versus-host disease. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology* 2016;17(6):499–516. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2015-6-499-516
3. Rötzschke O., Falk K., Wallny H. et al. Characterization of naturally occurring minor histocompatibility peptides including H-4 and H-Y. *Science* 1990;249(4966):283–7. DOI: 10.1126/science.1695760
4. Townsend A.R.M., Rothbard J., Gotch F.M. et al. The epitopes of influenza nucleoprotein recognized by cytotoxic T lymphocytes can be defined with short synthetic peptides. *Cell* 1986;44(6): 959–68. DOI: 10.1016/0092-8674(86)90019-x
5. Snell G. Methods for the study of histocompatibility genes. *J Genet* 1948;49(2):87–108. DOI: 10.1007/BF02986826
6. Counce S., Smith P., Barth R., Snell G.D. Strong and weak histocompatibility gene differences in mice and their role in the rejection of homografts of tumors and skin. *Ann Surg* 1956;144(2):198–204. DOI: 10.1097/00000658-195608000-00009
7. Goulmy E. Minor histocompatibility antigens in man and their role in transplantation. *Transplant Rev* 1988;2:29–53. DOI: 10.1016/s0955-470x(88)80005-3
8. Bjorkman P., Saper M., Samraoui B. et al. Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature* 1987;329(6139):506–12. DOI: 10.1038/329506a0
9. Bjorkman P., Saper M., Samraoui B. et al. The foreign antigen binding site and T cell recognition regions of class I histocompatibility antigens. *Nature* 1987;329(6139):512–8. DOI: 10.1038/329512a0
10. Bassani-Sternberg M., Chong C., Guillaume P. et al. Deciphering HLA-I motifs across HLA peptidomes improves neo-antigen predictions and identifies allosteric regulating HLA specificity. *PLoS Comput Biol* 2017;13(8):e1005725. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005725
11. González-Galarza F.F., Takeshita L., Santos E. et al. Allele frequency net 2015 update: new features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations. *Nucleic Acids Res* 2015;43:D784–8. DOI: 10.1093/nar/gku1166
12. Griffioen M., van Bergen C.A.M., Falkenburg J.H.F. Autosomal minor histocompatibility antigens: how genetic variants create diversity in immune targets. *Front Immunol* 2016;7:100. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00100
13. Oostvogels R., Kneppers E., Minnema M. et al. Efficacy of host-dendritic cell vaccinations with or without minor histocompatibility antigen loading, combined with donor lymphocyte infusion in multiple myeloma patients. *Bone Marrow Transplant* 2016;52(2):228–37. DOI: 10.1038/bmt.2016.250
14. Meij P., Jedema I., van der Hoorn M. et al. Generation and administration of HA-1-specific T-cell lines for the treatment of patients with relapsed leukemia after allogeneic stem cell transplantation: a pilot study. *Haematologica* 2012;97(8):1205–8. DOI: 10.3324/haematol.2011.053371
15. De Rijke B., van Horssen-Zoetbrood A., Beekman J.M. et al. A frameshift polymorphism in P2X5 elicits an allogeneic cytotoxic T lymphocyte response associated with remission of chronic myeloid leukemia. *J Clin Invest* 2005;115(12):3506–16. DOI: 10.1172/jci24832
16. Spierings E., Brickner A.G., Caldwell J.A. et al. The minor histocompatibility antigen HA-3 arises from differential proteasome-mediated cleavage of the lymphoid blast crisis (Lbc) oncoprotein. *Blood* 2003;102(2):621–9. DOI: 10.1182/blood-2003-01-0260
17. Brickner A.G., Warren E.H., Caldwell J.A. et al. The immunogenicity of a new human minor histocompatibility antigen results from differential antigen processing. *J Exp Medicine* 2001;193(2):195–206. DOI: 10.1084/jem.193.2.195
18. Den Haan J.M.M., Meadows L.M., Wang W. et al. The minor histocompatibility antigen HA-1: a diallelic gene with a single amino acid polymorphism. *Science* 1998;279(5353):1054–7. DOI: 10.1126/science.279.5353.1054

19. Pierce R.A., Field E.D., Mutis T. et al. The HA-2 minor histocompatibility antigen is derived from a diallelic gene encoding a novel human class I myosin protein. *J Immunol* 2001;167(6): 3223–30. DOI: 10.4049/jimmunol.167.6.3223
20. Bijen H.M., Hassan C., Kester M.G.D. et al. Specific T cell responses against minor histocompatibility antigens cannot generally be explained by absence of their allelic counterparts on the cell surface. *Proteomics* 2017;18(12):1700250. DOI: 10.1002/pmic.201700250
21. Granados D., Rodenbrock A., Laverdure J.P. et al. Proteogenomic-based discovery of minor histocompatibility antigens with suitable features for immunotherapy of hematologic cancers. *Leukemia* 2016;30(6):1344–54. DOI: 10.1038/leu.2016.22
22. Goulmy E., Termijtlen A., Bradley B.A. et al. HLA restriction of non-HLA-A, -B, -C and -D cell mediated lympholysis (CML). *Tissue Antigens* 1976;8(5):317–26. DOI: 10.1111/j.1399-0039.1976.tb00583.x
23. Пилунов А.М., Романюк Д.С., Ефимов Г.А., Савченко В.Г. Минорные антигены гистосовместимости как мишени Т-клеточной иммунотерапии. *Гематология и трансфузиология* 2021;66(3):322–45. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-3-322-345
24. Pilunov A.M., Romaniuk D.S., Efimov G.A., Savchenko V.G. Minor histocompatibility antigens as targets for T-cell immunotherapy. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2021;66(3):322–45. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-3-322-345
25. Романюк Д.С., Хмелевская А.А., Постовская А.М. и др. Клинически значимые минорные антигены гистосовместимости для российских пациентов, получающих трансплантацию стволовых клеток крови. *Медицинская иммунология* 2019;21(5):847–60. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-5-847-860
26. Romaniuk D.S., Khmelevskaya A.A., Postovskaya A.M. et al. Clinically relevant minor histocompatibility antigens for russian patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology* 2019;21(5):847–60. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2019-5-847-860
27. Wenandy L., Kollgaard T., Letsch A. et al. The 1170 A–P single-nucleotide polymorphism (SNP) in the Her-2/neu protein (HER2) as a minor histocompatibility antigen (mHag). *Leukemia* 2009;23(10):1926–9. DOI: 10.1038/leu.2009.112
28. Den Haan J.M., Sherman N.E., Blokland E. et al. Identification of a graft *versus* host disease-associated human minor histocompatibility antigen. *Science* 1995;268(5216):1476–80. DOI: 10.1126/science.7539551
29. Oostvogels R., Minnema M.C., van Elk M. et al. Towards effective and safe immunotherapy after allogeneic stem cell transplantation: identification of hematopoietic-specific minor histocompatibility antigen UTA2-1. *Leukemia* 2013;27(3):642–9. DOI: 10.1038/leu.2012.277
30. Van Bergen C.A.M., Kester M.G.D., Jedema I. et al. Multiple myeloma-reactive T cells recognize an activation-induced minor histocompatibility antigen encoded by the ATP-dependent interferon-responsive (*ADIR*) gene. *Blood* 2007;109(9):4089–96. DOI: 10.1182/blood-2006-08-043935
31. Hombrink P., Hassan C., Kester M.G. et al. Identification of biological relevant minor histocompatibility antigens within the B-lymphocyte-derived HLA-ligandome using a reverse immunology approach. *Clin Cancer Res* 2015;21(9):2177–86. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2188
32. Tykodi S.S., Fujii N., Vigneron N. et al. C19orf48 encodes a minor histocompatibility antigen recognized by CD8+ cytotoxic T cells from renal cell carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 2008;14(16):5260–9. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-08-0028
33. Wölfel C., Lennerz E., Lindemann E. et al. Dissection and molecular analysis of alloreactive CD8+ T cell responses in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Immunol Immunother* 2007;57(6):849–57. DOI: 10.1007/s00262-007-0421-1
34. Van Bergen C.A.M., Rutten C.E., van der Meijden E.D. et al. High-throughput characterization of 10 new minor histocompatibility antigens by whole genome association scanning. *Cancer Res* 2010;70(22):9073–83. DOI: 10.1158/0008-5472.can-10-1832
35. Armistead P.M., Liang S., Li H. et al. Common minor histocompatibility antigen discovery based upon patient clinical outcomes and genomic data. *PLoS One* 2010;6(8):e23217. DOI: 10.1371/journal.pone.0023217
36. Hombrink P., Hassan C., Kester M.G.D. et al. Discovery of T cell epitopes implementing HLA-peptidomics into a reverse immunology approach. *J Immunol* 2013;190(8):3869–77. DOI: 10.4049/jimmunol.1202351
37. Kamei M., Nannya Y., Torikai H. et al. HapMap scanning of novel human minor histocompatibility antigens. *Blood* 2009;113(21):5041–8. DOI: 10.1182/blood-2008-07-171678
38. Van Bergen C.A., van Luxemburg-Heijs S.A., de Wreede L.C. et al. Selective graft-*versus*-leukemia depends on magnitude and diversity of the alloreactive T cell response. *J Clin Invest* 2017;127(2):517–29. DOI: 10.1172/JCI86175
39. Sherry S.T., Ward M.H., Kholodov M. et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res* 2001;29(1):308–11. DOI: 10.1093/nar/29.1.308
40. Cunningham F., Allen J.E., Allen J. et al. Ensembl 2022. *Nucleic Acids Res* 2021;50(D1):D988–95. DOI: 10.1093/nar/gkab1049
41. Goulmy E., van Leeuwen A., Blokland E. et al. Major histocompatibility complex-restricted H-Y-specific antibodies and cytotoxic T lymphocytes may recognize different self determinants. *J Exp Medicine* 1982;155(5):1567–72. DOI: 10.1084/jem.155.5.1567
42. Goulmy E., Termijtlen A., Bradley B.A., van Rood J.J. Y-antigen killing by T cells of women is restricted by HLA. *Nature* 1977;266(5602):544–5. DOI: 10.1038/266544a0
43. Goulmy E., Gratama J.W., Blokland E. et al. A minor transplantation antigen detected by MHC-restricted cytotoxic T lymphocytes during graft-*versus*-host disease. *Nature* 1983;302(5904):159–61. DOI: 10.1038/302159a0
44. Goulmy E., van der Poel J., Giphart M., van Rood J.J. Analysis of the functional epitopes on different HLA-A2 molecules. *Immunogenetics* 1984;20(1):13–21. DOI: 10.1007/bf00373443
45. Goulmy E., Gratama J.W., Blokland E. et al. Recognition of an – as yet unknown – minor transplantation antigen by post-transplantation lymphocytes from an AML patient. *Exp Hematol* 1982.
46. Van Els C.A., D'Amato J., Pool J. et al. Immunogenetics of human minor histocompatibility antigens: their polymorphism and immunodominance. *Immunogenetics* 1992;35(3):161–5. DOI: 10.1007/bf00185109
47. Goulmy E., Schipper R., Pool J. et al. Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-*versus*-host disease after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1996;334(5):281–5. DOI: 10.1056/nejm199602013340501
48. De Bueger M., Bakker A., Rood J.J.V. et al. Tissue distribution of human minor histocompatibility antigens. Ubiquitous *versus* restricted tissue distribution indicates heterogeneity among human cytotoxic T lymphocyte-defined non-MHC antigens. *J Immunol* 1992;149(5):1788–94.
49. Mutis T., Goulmy E. Hematopoietic system-specific antigens as targets for cellular immunotherapy of hematological malignancies. *Semin Hematol* 2002;39(1):23–31. DOI: 10.1053/shem.2002.29248
50. Meadows L., Wang W., den Haan J.M. et al. The HLA-A*02:01-restricted H-Y antigen contains a posttranslationally modified cysteine that significantly affects T cell recognition. *Immunity* 1997;6(3):273–81. DOI: 10.1016/s1074-7613(00)80330-1
51. Chen Y., Sidney J., Southwood S. et al. Naturally processed peptides longer than nine amino acid residues bind to the class I MHC molecule HLA-A2.1 with high affinity and in different conformations. *J Immunol* 1994;152(6):2874–81.
52. Suh W.K., Cohen-Doyle M.F., Fruh K. et al. Interaction of MHC class I molecules with the transporter associated with antigen processing. *Science* 1994;264(5163):1322–6. DOI: 10.1126/science.8191286
53. Murata M., Warren E.H., Riddell S.R. A human minor histocompatibility antigen resulting from differential expression due to a gene deletion. *J Exp Med* 2003;197(10):1279–89. DOI: 10.1084/jem.20030044

52. Consortium I.H., Frazer K.A., Ballinger D.G. et al. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature* 2007;449(7164):851–61. DOI: 10.1038/nature06258
53. Sudo T., Kamikawaji N., Kimura A. et al. Differences in MHC class I self peptide repertoires among HLA-A2 subtypes. *J Immunol* 1995;155(10):4749–56.
54. Andreatta M., Nielsen M. Gapped sequence alignment using artificial neural networks: application to the MHC class I system. *Bioinformatics* 2016;32(4):511–7. DOI: 10.1093/bioinformatics/btv639
55. Sudmant P.H., Rausch T., Gardner E.J. et al. An integrated map of structural variation in 2,504 human genomes. *Nature* 2015;526(7571):75–81. DOI: 10.1038/nature15394
56. Rongcun Y., Salazar-Onfray F., Charo J. et al. Identification of new HER2/neu-derived peptide epitopes that can elicit specific CTL against autologous and allogeneic carcinomas and melanomas. *J Immunol* 1999;163(2):1037–44.
57. Olayioye M.A., Neve R.M., Lane H.A., Hynes N.E. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBO J* 2000;19(13):3159–67. DOI: 10.1093/emboj/19.13.3159
58. Ayoub N.M., Al-Shami K.M., Yaghan R.J. Immunotherapy for HER2-positive breast cancer: recent advances and combination therapeutic approaches. *Breast Cancer* (Dove Medical Press) 2019;11:53–69. DOI: 10.2147/bctt.s175360
59. Tobias J., Garner-Spitzer E., Drnić M. et al. Vaccination against Her-2/neu, with focus on peptide-based vaccines. *Esmo Open* 2022;7(1):100361. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100361
60. Szörő Á., Tóth G., Zsebik B. et al. Trastuzumab derived HER2-specific CARs for the treatment of trastuzumab-resistant breast cancer: CAR T cells penetrate and eradicate tumors that are not accessible to antibodies. *Cancer Lett* 2020;484:1–8. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.04.008
61. Xu J., Meng Q., Sun H. et al. HER2-specific chimeric antigen receptor-T cells for targeted therapy of metastatic colorectal cancer. *Cell Death Dis* 2021;12(12):1109. DOI: 10.1038/s41419-021-04100-0
62. Abrahao-Machado L.F., Scapulatempo-Neto C. HER2 testing in gastric cancer: An update. *World J Gastroenterol* 2016;22(19):4619–25. DOI: 10.3748/wjg.v22.i19.4619
63. Joshi S.K., Keck J.M., Eide C.A. et al. ERBB2/HER2 mutations are transforming and therapeutically targetable in leukemia. *Leukemia* 2020;34(10):2798–804. DOI: 10.1038/s41375-020-0844-7
64. Schuler M.M., Dönnies P., Nastke M.D. et al. SNEP: SNP-derived Epitope Prediction program for minor H antigens. *Immunogenetics* 2005;57(11):816–20. DOI: 10.1007/s00251-005-0054-5
65. Spaapen R.M., Lokhorst H.M., van den Oudenalder K. et al. Toward targeting B cell cancers with CD4+ CTLs: identification of a CD19-encoded minor histocompatibility antigen using a novel genome-wide analysis. *J Exp Med* 2008;205(12):2863–72. DOI: 10.1084/jem.20080713
66. Holloway P.A., Kaldenhoven N., Kok-Schoemaker H.M. et al. A class II-restricted cytotoxic T-cell clone recognizes a human minor histocompatibility antigen with a restricted tissue distribution. *Br J Haematol* 2004;128(1):73–81. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05283.x
67. Warren E.H., Otterud B.E., Linterman R.W. et al. Feasibility of using genetic linkage analysis to identify the genes encoding T cell-defined minor histocompatibility antigens. *Tissue Antigens* 2002;59(4):293–303. DOI: 10.1034/j.1399-0039.2002.590407.x
68. Marijt W.A.E., Heemskerk M.H.M., Kloosterboer F.M. et al. Hematopoiesis-restricted minor histocompatibility antigens HA-1- or HA-2-specific T cells can induce complete remissions of relapsed leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:2742–7. DOI: 10.1073/pnas.0530192100

Вклад авторов

Д.С. Романюк, А.М. Пилунов: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

Г.А. Ефимов, Е.Н. Паровичникова: написание текста статьи;

А.В. Боголюбова: написание текста статьи, финальное редактирование статьи.

Authors' contributions

D.S. Romanyuk, A.M. Pilunov: article writing, review of publications on the article topic;

G.A. Efimov, E.N. Parovichnikova: article writing;

A.V. Bogolyubova: article writing, article final editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.С. Романюк / D.S. Romanyuk: <https://orcid.org/0000-0002-9423-1269>

А.М. Пилунов / A.M. Pilunov: <https://orcid.org/0000-0001-5917-7554>

Г.А. Ефимов / G.A. Efimov: <https://orcid.org/0000-0001-7129-6062>

А.В. Боголюбова / A.V. Bogolyubova: <https://orcid.org/0000-0002-8664-6341>

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. Работа выполнена при поддержке Государственного задания Минздрава России.

Funding. The work was supported by the State Foundation of the Ministry of Health of Russia.

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-125-133



Лечение онкологических и гематологических заболеваний при ВИЧ-инфекции

С.В. Лушевич, В.Д. Литвинов

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

Контакты: Софья Владимировна Лушевич sofia.lushchevich@mail.ru

Онкологические и гематологические заболевания при вирусе иммунодефицита человека (ВИЧ) продолжают вызывать дискуссии у зарубежных и отечественных исследователей, клиницистов, медицинских работников. Мировая глобализация и модернизация, ухудшение экологической обстановки оказывают пагубное влияние на здоровье граждан, что прослеживается в мутациях вируса, высокой заболеваемости и снижении социального уровня в России и в мире в целом.

В России заболеваемость злокачественными новообразованиями и гематологической патологией при ВИЧ-инфекции растет. Ученые не останавливаются на достигнутых результатах, совершенствуя методы лечения.

Мы провели статистический анализ онкологических и гематологических заболеваний при ВИЧ-инфекции за 3 года (2019–2021) в России с целью оценить уровень оказания медицинской помощи по показателю летальности. Анализ показал снижение числа летальных исходов при ВИЧ-инфекции, что указывает на эффективность оказания онкологической медицинской помощи в России.

Целью настоящего исследования было выявление ключевого метода терапии онкологических и гематологических заболеваний при ВИЧ-инфекции в России. Задачей – изучение эффективности существующих методов лечения. Применялись клинические, функциональные, микробиологические и морфологические методы исследования.

Ключевые слова: онкология, гематология, ВИЧ-инфекция, анемия, хирургический метод

Для цитирования: Лушевич С.В., Литвинов В.Д. Лечение онкологических и гематологических заболеваний при ВИЧ-инфекции. Онкогематология 2023;18(3):125–33. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-125-133

Treatment of oncological and hematological diseases in HIV infection

S.V. Lushchevich, V.D. Litvinov

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

Contacts: Sofya Vladimirovna Lushchevich sofia.lushchevich@mail.ru

Oncological and hematological diseases associated with HIV infection continue to cause discussions among foreign and domestic researchers, clinicians, doctors, medical workers. The ongoing world globalization and modernization, environmental degradation have a detrimental effect on the health of citizens, which can be seen in virus mutations, high morbidity and a decrease in the social level in the Russian Federation and in the world.

Oncological and hematological diseases associated with HIV infection are growing in the Russian Federation, but scientists do not stop at the results achieved, improving methods, treatment and therapy.

As part of this study a statistical analysis of oncological and hematological diseases associated with HIV infection for 3 years (2019–2021) in Russia is carried out in order to trace the percentage of the medicine's level, treatment's effectiveness and deaths. A detailed analysis shows the decrease in deaths from HIV infection which pays attention the work of specialists in the Russian Federation.

The purpose of this study is to identify a key method for the treatment of oncological and hematological diseases in HIV infection in Russia. The objective is to study the effectiveness of existing methods of treatment. Research methods – clinical, functional, microbiological and morphological.

Keywords: oncology, hematology, HIV infection, anemia, surgical method

For citation: Lushchevich S.V., Litvinov V.D. Treatment of oncological and hematological diseases in HIV infection. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(3):125–33. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-125-133

Введение

В современной медицине наблюдаются трансформационные изменения в специализированном оборудовании, методах лечения онкологических и гематологических заболеваний при вирусе иммунодефицита человека (ВИЧ). Несмотря на глобализацию и усовершенствование технологий, заболеваемость злокачественными новообразованиями и гематологической патологией растет, что зачастую связывают с экономическими и экологическими факторами, а также с социальными последствиями пандемии COVID-19.

По данным статистики, в России и в мире в целом онкологические и гематологические заболевания занимают лидирующие позиции по показателям смертности: 2-е место после сердечно-сосудистых заболеваний [1].

В связи с этим методы лечения онкологических и гематологических заболеваний, а также тактика послеоперационного наблюдения за пациентами непрерывно совершенствуются.

А.Д. Каприн и соавт. обращают внимание на то, что у ВИЧ-инфицированных и лиц с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) нередко диагностируются онкологические заболевания. Авторы классифицируют такие понятия, как СПИД-ассоциированные онкологические и гематологические заболевания [2, 3].

По статистическим данным, в России отмечаются ежегодный прирост заболеваемости злокачественными новообразованиями и гематологической патологией и высокий процент смертности пациентов с ВИЧ-инфекцией. Данные медицинских учреждений России по изучаемым показателям за 2019–2021 гг. представлены в табл. 1.

Таблица 1. Распространенность злокачественных новообразований у пациентов с ВИЧ-инфекцией в России в 2019–2021 гг., число случаев на 100 тыс. населения

Table 1. Prevalence of malignant neoplasms in patients with HIV infection in Russia in 2019–2021, number of cases per 100,000 population

Локализация Localization	Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра Code according to the International Classification of Diseases, 10 th revision	2019 г. 2019	2020 г. 2020	2021 г. 2021
Все злокачественные новообразования All malignant neoplasms	C00–96	2553,8	2595,5	2585,9
Губа Lip	C00	27,5	26,1	22,5
Полость рта Oral cavity	C01–09	29,7	30,8	30,8
Глотка Pharynx	C10–13	12,7	13,1	12,8
Пищевод Esophagus	C15	9,8	10,1	9,5
Желудок Stomach	C16	96,0	94,9	91,2
Ободочная кишка Colon	C18	157,8	161,6	161,0
Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус Rectum, rectosigmoid junction, anus	C19–21	118,1	121,0	121,1
Печень и внутрипеченочные желчные протоки Liver and intrahepatic bile ducts	C22	6,2	6,7	6,1
Поджелудочная железа Pancreas	C25	14,4	15,2	14,1
Гортань Larynx	C32	31,1	30,9	29,2
Трахея, бронхи, легкое Trachea, bronchi, lung	C33, 34	100,5	99,0	94,8
Кости и суставные хрящи Bones and articular cartilage	C40, 41	10,7	11,1	10,4
Меланома кожи Skin melanoma	C43	66,9	69,1	70,4

Окончание табл. 1

End of table 1

Локализация Localization	Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра Code according to the International Classification of Diseases, 10 th revision	2019 г. 2019	2020 г. 2020	2021 г. 2021
Кожа (кроме меланомы) Skin (except melanoma)	C44	310,5	305,8	302,2
Соединительная и другие мягкие ткани Connective and other soft tissues	C47, 49	22,4	23,1	22,4
Молочная железа Breast	C50	489,8	501,6	509,2
Шейка матки Cervix	C53	126,9	128,4	126,7
Тело матки The body of the uterus	C54	187,4	191,1	191,6
Яичник Ovary	C56	78,7	80,5	80,5
Предстательная железа Prostate	C61	176,3	183,8	187,3
Почка Kidney	C64	128,3	131,5	132,8
Мочевой пузырь Bladder	C67	79,9	81,0	80,0
Щитовидная железа Thyroid	C73	120,5	125,3	126,0
Лимфатическая и кроветворная ткани Lymphatic and hematopoietic tissues	C81–96	151,7	153,8	153,3

Распространенность злокачественных новообразований у ВИЧ-инфицированных пациентов в 2021 г. оказалась выше (2585,9 случая на 100 тыс. населения), чем в 2019 г. (2553,8 случая на 100 тыс. населения), но ниже, чем в 2020 г. (2595,5 случая на 100 тыс. населения).

В 2021 г. наблюдалась самая высокая распространенность (более 100 случаев на 100 тыс. населения) злокачественных новообразований молочной железы (509,2 случая на 100 тыс. населения), кожи (302,2 случая на 100 тыс. населения), тела матки (191,6 случая на 100 тыс. населения), предстательной железы (187,3 случая на 100 тыс. населения), ободочной кишки (161,0 случая на 100 тыс. населения), лимфатической и кроветворной ткани (153,3 случая на 100 тыс. населения), почки (132,8 случая на 100 тыс. населения), шейки матки (126,7 случая на 100 тыс. населения), щитовидной железы (126,0 случая на 100 тыс. населения), прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса (121,1 случая на 100 тыс. населения) [2].

Летальность больных с ВИЧ-инфекцией в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования за 3 года (2019–2021) представлена в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что в период с 2019 по 2021 г. летальность от онкологических и гематологических заболеваний ВИЧ-инфицированных пациентов снизилась, что говорит об улучшении диагностики, профилактики и лечения данных патологий.

Выделим несколько заболеваний, летальность от которых в 2021 г. несколько снизилась по сравнению с 2019 и 2020 гг. (число случаев на 100 тыс. населения):

- рак мочевого пузыря: 14,3 в 2019 г., 14,0 в 2020 г., 13,8 в 2021 г.;
- рак щитовидной железы: 3,0 в 2019 г., 2,6 в 2020 г., 2,4 в 2021 г.;
- рак почки: 14,6 в 2019 г., 14,1 в 2020 г., 14,1 в 2021 г.;
- рак предстательной железы: 7,3 в 2019 г., 6,8 в 2020 г., 6,5 в 2021 г.;
- рак тела матки: 7,9 в 2019 г., 7,6 в 2020 г., 7,0 в 2021 г.;
- рак молочной железы: 5,5 в 2019 г., 5,2 в 2020 г., 4,8 в 2021 г. [2].

Стоит отметить, что летальность от рака кожи (кроме меланомы) за 3 года не изменилась (0,6 случая на 100 тыс. населения), что говорит о том, что за этот период не удалось выявить более эффективные методы лечения данного заболевания.

Таблица 2. Летальность пациентов с ВИЧ-инфекцией в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования в России в 2019–2021 гг., число случаев на 100 тыс. населения

Table 2. Mortality of patients with HIV infection within a year from the date of malignant neoplasm diagnosis in Russia in 2019–2021, number of cases per 100,000 population

Локализация Localization	Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра Code according to the International Classification of Diseases, 10 th revision	2019 г. 2019	2020 г. 2020	2021 г. 2021
Все злокачественные новообразования All malignant neoplasms	C00–96	591,1	575,4	527,8
Губа Lip	C00	4,3	4,7	3,5
Полость рта Oral cavity	C01–09	32,4	28,8	27,8
Глотка Pharynx	C10–13	41,1	39,0	35,8
Пищевод Esophagus	C15	57,5	57,5	51,9
Желудок Stomach	C16	45,8	44,5	43,3
Ободочная кишка Colon	C18	24,1	23,6	23,1
Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус Rectum, rectosigmoid junction, anus	C19–21	21,1	20,3	19,1
Печень и внутрипеченочные желчные протоки Liver and intrahepatic bile ducts	C22	66,5	66,8	61,9
Поджелудочная железа Pancreas	C25	67,3	68,2	65,1
Гортань Larynx	C32	23,7	21,4	21,8
Трахея, бронхи, легкое Trachea, bronchi, lung	C33, 34	48,4	48,9	47,2
Кости и суставные хрящи Bones and articular cartilage	C40, 41	23,2	21,8	18,9
Меланома кожи Skin melanoma	C43	9,5	8,2	8,3
Кожа (кроме меланомы) Skin (except melanoma)	C44	0,6	0,6	0,6
Соединительная и другие мягкие ткани Connective and other soft tissues	C47, 49	18,4	17,2	19,8
Молочная железа Breast	C50	5,5	5,2	4,8
Шейка матки Cervix	C53	13,5	12,6	11,9
Тело матки The body of the uterus	C54	7,9	7,6	7,0
Яичник Ovary	C56	19,4	19,4	17,6
Предстательная железа Prostate	C61	7,3	6,8	6,5
Почка Kidney	C64	14,6	14,1	14,1
Мочевой пузырь Bladder	C67	14,3	14,0	13,8
Щитовидная железа Thyroid	C73	3,0	2,6	2,4
Лимфатическая и кроветворная ткани Lymphatic and hematopoietic tissues	C81–96	21,7	21,6	20,7

Летальность от злокачественных новообразований соединительной и других мягких тканей, наоборот, увеличилась: 18,4 случая на 100 тыс. населения в 2019 г., 17,2 случая на 100 тыс. населения в 2020 г., 19,8 случая на 100 тыс. населения в 2021 г. Причина данного скачка остается неизвестной.

Отметим значительное снижение смертности от злокачественных новообразований тех локализаций, для которых удалось найти эффективный метод лечения (число случаев на 100 тыс. населения):

- рак полости рта: 32,4 в 2019 г., 28,8 в 2020 г., 27,8 в 2021 г.;
- рак глотки: 41,1 в 2019 г., 39,0 в 2020 г., 35,8 в 2021 г.;
- рак пищевода: 57,5 в 2019 г., 57,5 в 2020 г., 51,9 в 2021 г.;
- рак печени и внутрипеченочных желчных протоков: 66,5 в 2019 г., 66,8 в 2020 г., 61,9 в 2021 г.;
- рак поджелудочной железы: 67,3 в 2019 г., 68,2 в 2020 г., 65,1 в 2021 г.;
- рак костей и суставных хрящей: 23,2 в 2019 г., 21,8 в 2020 г., 18,9 в 2021 г.;
- рак шейки матки: 13,5 в 2019 г., 12,6 в 2020 г., 11,9 в 2021 г.;
- рак яичника: 19,4 в 2019 г., 19,4 в 2020 г., 17,6 в 2021 г.;
- рак лимфатической и кроветворной ткани: 21,7 в 2019 г., 21,6 в 2020 г., 20,7 в 2021 г.

Изучение ситуации с онкологическими и гематологическими заболеваниями позволяет детально проанализировать оказание медицинской помощи больным с ВИЧ-инфекцией, в том числе обеспечение современными лекарственными средствами и проведение высококвалифицированного лечения [4, 5].

Таким образом, в связи с постоянно изменяющейся эпидемиологической, социологической, экономической ситуацией в России и в мире в целом остается актуальным изучение эффективности существующих методов лечения онкологических и гематологических заболеваний.

Цель исследования — выявление ключевого метода терапии онкологических и гематологических заболеваний при ВИЧ-инфекции.

Статистические данные

Для диагностики онкологических и гематологических заболеваний при ВИЧ-инфекции применяются такие методы, как иммуноферментный анализ, иммунохемилуминесцентный анализ, иммуноблоттинг [6].

При анализе работ отечественных [2, 4, 5, 7–10] и зарубежных [11–28] исследователей можно изучить методы лечения (хирургический метод, лучевая, лекарственная терапия, комплексный подход), их эффективность и оценить частоту их использования.

Анализ статистических данных [9, 18, 29–31] позволил проследить настоящую ситуацию и уровень оказания онкологической медицинской помощи больным, выявить различия в лечении онкологических и гематологических заболеваний.

В 2021 г. на учете в онкологических учреждениях России находились 271 086 пациентов с ВИЧ-инфекцией со злокачественными новообразованиями, что составило 50,2 % от всех заболевших ВИЧ-инфекцией. Радикальное лечение получили 94 295 (17,5 %) пациентов. Не были излечены (лечение продолжилось в 2022 г.) 66,8 % пациентов от общего числа больных (в 2020 г. — 68,0 %).

В 2021 г. наблюдалось снижение заболеваемости злокачественными новообразованиями следующих локализаций: печени, поджелудочной железы, пищевода, глотки, трахеи, бронхов, легкого, желудка, предстательной железы и полости рта.

Благодаря современным технологиям совершенствуются методы лечения многих онкологических заболеваний, но существуют злокачественные новообразования таких локализаций, для которых пока нет эффективной терапии. Так, у пациентов с ВИЧ-инфекциями отмечается высокий уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи, щитовидной железы, губы, тела и шейки матки, мочевого пузыря, почек, молочной железы, меланомой кожи.

По статистическим данным, в качестве лечения в 2021 г. хирургический метод применялся в 58,7 % случаев (в 2020 г. — в 57,1 %), комбинированный метод — в 29,3 % (в 2020 г. — в 30,5 %), лучевой метод — в 6,9 % (в 2020 г. — в 7,4 %) [4, 9].

На сегодняшний день хирургический метод является основным в лечении многих онкологических заболеваний. Наиболее часто по сравнению с другими методами его применяют для лечения злокачественных новообразований почки (93,9 %), щитовидной железы (82,0 %), кожи (кроме меланомы) (75,1 %), соединительной и других мягких тканей (68,9 %), мочевого пузыря (67,8 %), ободочной кишки (65,2), тела матки (62,8 %), костей и суставных хрящей (63,0 %), печени и внутрипеченочных желчных протоков (60,2 %), меланомы кожи (88,3 %).

Для сравнения представим данные использования в качестве основного лучевого метода: злокачественные новообразования губы — 28,0 %, кожи (кроме меланомы) — 22,1 %, глотки — 18,1 %, гортани — 16,9 %, шейки матки — 15,0 %, предстательной железы — 11,9 %, полости рта — 12,5 % [2].

Лучевая терапия используется самостоятельно при лейкемии (97,0 %) и лимфоме (78,0 %), зачастую применяется при лечении злокачественных новообразований молочной железы (64,0 %), яичника (55,1 %), поджелудочной железы (46,9 %), прямой кишки (44,9 %), пищевода (44,1 %), желудка (42,3 %), гортани (40,3 %), печени (40,2 %), трахеи, бронхов, легкого (37,8 %), глотки (37,6 %), полости рта (37,1 %), костей и суставных хрящей (36,0 %).

Для лечения онкологических и гематологических заболеваний химиолучевой метод применяют в среднем у 30 % больных при лечении злокачественных новообразований глотки (29,0 %), шейки матки (18,3 %),

пищевода (13,1 %), полости рта (13,0 %), гортани (10,0 %), лимфом (9,1 %), опухолей прямой кишки (6,3 %), предстательной железы (5,1 %), трахеи, бронхов, легкого (2,9 %).

Таким образом, данные подтверждают преимущество использования в России хирургического метода — в 87,9 % случаев.

Лучевая терапия в сочетании с другими методами применяется при злокачественных новообразованиях глотки (46 %), шейки матки (33 %), губы (30,0 %), гортани (27 %), полости рта (25 %).

Лекарственный метод совместно с химиолучевой терапией применяют для лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией при лимфоме (87,7 %) и лейкомии (96,5 %).

Лекарственная и лучевая терапия после проведения радикального лечения в 2021 г. в России была выполнена в 24,4 % случаев (в 2020 г. — в 12,1 %).

Важно обратить внимание, что, по статистическим данным, в 2021 г. в лекарственном лечении нуждались 389 618 пациентов с ВИЧ-инфекцией, при этом 42 775 из них — это пациенты с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Для сравнения в 2020 г. среди 415 213 пациентов, нуждавшихся в лечении, у 51 071 были диагностированы онкологические и гематологические заболевания. В России в 2021 г. лучевое лечение получили 131 400 пациентов, в 2020 г. — 179 181 [7].

Гематологические заболевания и ВИЧ-инфекция

Одним из самых распространенных гематологических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов с раком является анемия. Анемия — недостаточное количество эритроцитов или гемоглобина, что приводит к снижению способности крови переносить кислород (рис. 1).

У ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдаются многочисленные нарушения гемопоэза, что оказывает пагубное влияние на лимфоидный и миелоидный ростки кроветворения на уровне стволовых клеток [6, 8, 32].

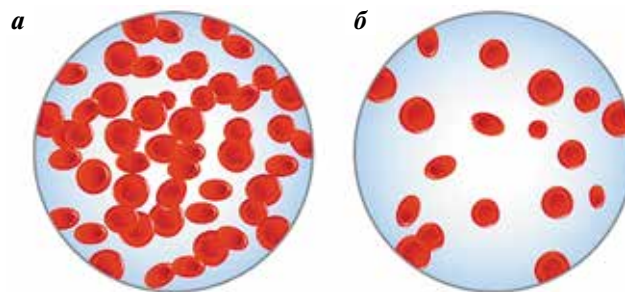


Рис. 1. Количество эритроцитов у здорового человека (а) и у больного анемией (б)

Fig. 1. The number of erythrocytes in a healthy person (a) and in a patient with anemia (b)

Частота встречаемости анемии у пациентов с ВИЧ-ассоциированным иммунодефицитом составляет более 50 %. Современный алгоритм диагностики анемии у пациентов с онкологическими и гематологическими заболеваниями представлен на рис. 2 [33, 34].

С учетом представленного на рис. 2 алгоритма диагностики анемии существуют разные подходы к ее лечению.

- При функциональном и абсолютном дефиците железа необходимо внутривенное введение железа. Требуется проведение терапии эритропоэстимулирующими препаратами (ЭСП). При этом дефицит железа должен быть восполнен до начала терапии ЭСП или вместе с ней. Необходим мониторинг содержания железа каждые 7–10 дней.
- При отсутствии дефицита железа наблюдается анемия, индуцированная химиотерапией, с уровнем гемоглобина <100 г/л или тяжелая анемия с уровнем гемоглобина <70 г/л, при которой проводится трансфузия эритроцитарной массы. Требуется проведение терапии ЭСП. Необходим мониторинг содержания железа каждые 7–10 дней.

А.Д. Каприн и соавт. отмечают у пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа (СПИД-ассоциированные онкологические заболевания) повышение по сравнению с общей популяцией риска и частоты встречаемости

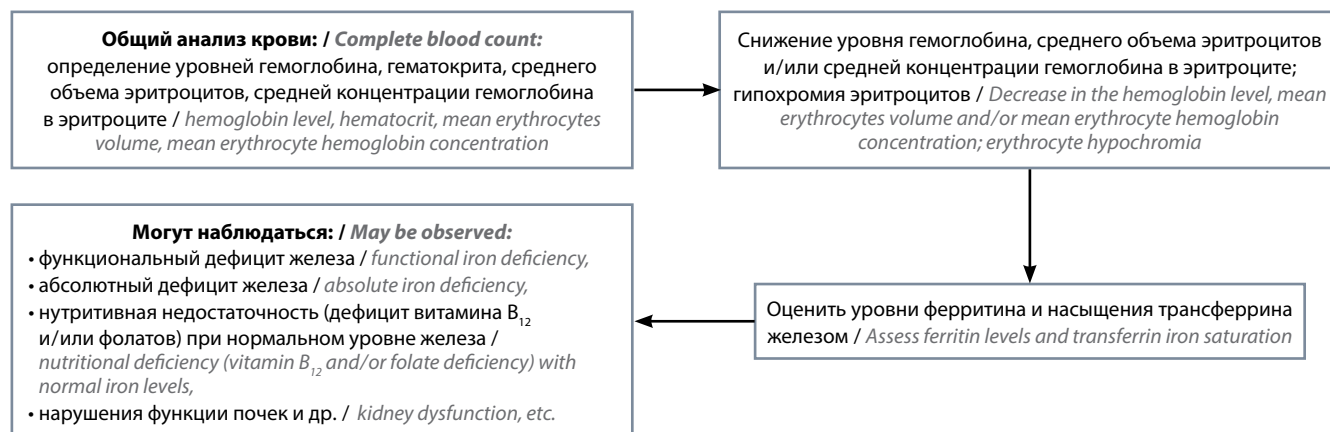


Рис. 2. Алгоритм диагностики анемии у пациентов с онкологическими и гематологическими заболеваниями

Fig. 2. Algorithm for anemia diagnosis in patients with oncological and hematological diseases

онкологических заболеваний: саркомы Капоши, лимфомы, инвазивного рака шейки матки и злокачественных новообразований головы и шеи, лейкоза и др. [6].

В 2021 г. на территории Северо-Западного административного округа России было проведено исследование с участием 473 ВИЧ-инфицированных больных. Были выявлены клинические особенности злокачественных новообразований у лиц с ВИЧ-инфекцией (табл. 3).

Таблица 3. Частота встречаемости различных ЗНО среди ВИЧ-инфицированных пациентов

Table 3. Frequency of various malignancies among HIV-infected patients

ЗНО MN	n	%
СПИД-ассоциированные опухоли: AIDS-associated tumors:	245	51,8
неходжкинская лимфома non-Hodgkin's lymphoma	163	34,5
саркома Капоши Kaposi's sarcoma	56	11,8
рак шейки матки cervical cancer	26	5,5
СПИД-неассоциированные опухоли: Tumors not associated with AIDS:	228	47,8
лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	63	13,3
рак легкого lung cancer	34	7,1
рак головы и шеи head and neck cancer	10	2,1
глиобластома glioblastoma	17	3,6
рак молочной железы breast cancer	15	3,2
рак толстой кишки colon cancer	15	3,1
рак желудка stomach cancer	10	2,1
рак поджелудочной железы pancreas cancer	8	1,7
прочие мезенхимные ЗНО other mesenchymal MN	7	1,5
острый лейкоз acute leukemia	6	1,3
плоскоклеточные ЗНО редких локализаций squamous neoplasms of rare localizations	5	1,1
прочие ЗНО other MN	38	7,7
Всего	473	100

Примечание. ЗНО — злокачественные новообразования; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита.

Note. MN — malignant neoplasms; HIV — human immunodeficiency virus; AIDS — Acquired Immunodeficiency Syndrome.

Как видно из табл. 3, в Северо-Западном административном округе России преобладают СПИД-ассоциированные опухоли (51,8 % ($n = 245$)), встречаемость СПИД-неассоциированных опухолей составляет 48,2 % ($n = 228$), что подчеркивает важность и актуальность

исследований для улучшения медицинской помощи больным [6].

Обсуждение

Проведенный анализ заболеваемости онкологическими и гематологическими заболеваниями при ВИЧ-инфекции в России продемонстрировал ее рост. Статистические данные России за 2019–2021 гг. подтверждают наличие острой проблемы развития онкологических и гематологических заболеваний у пациентов с ВИЧ-инфекцией, которая оказывает влияние на экономическую ситуацию страны и снижает социальный уровень граждан [18, 20].

В России активно внедряются меры профилактики, включающие ежегодные обследования пациентов, состоящих на учете, вылечившихся от онкологического или гематологического заболевания, а также всех лиц в случае медленно развивающейся болезни.

Статистический анализ показал снижение числа летальных исходов и повышающийся процент излечения пациентов, что подтверждает развитие методов диагностики и лечения.

Заключение

Для детального анализа онкологических и гематологических заболеваний при ВИЧ-инфекции применялись клинические, функциональные, микробиологические и морфологические методы исследования.

С помощью инновационных технологий ученые продолжают совершенствовать методы лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Несмотря на это, онкологические и гематологические заболевания при ВИЧ-инфекции все еще представляют высокий уровень опасности для населения.

Анализ в рамках нашей работы подтвердил важность модернизации методов диагностики онкологических и гематологических заболеваний и их лечения при ВИЧ-инфекции.

В процессе исследования выявлено увеличение процента выздоровления онкологических больных с ВИЧ-инфекцией. В течение 3 лет ученым удалось добиться положительных результатов лечения рака щитовидной железы, яичников, предстательной железы, полости рта, прямой кишки, молочной железы, тела матки, мягких тканей, ануса и меланомы кожи.

Научные достижения в России ежегодно способствуют улучшению уровня оказания медицинской помощи, что можно проследить по проценту выздоровления пациентов и показателям летальности. Важно подчеркнуть, что на сегодняшний день ключевым методом лечения пациентов с онкологическим или гематологическим заболеванием является хирургический с последующим динамическим наблюдением, что немаловажно для полного восстановления пациента.

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ 3'2023 **ТОМ 18**

- ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ 3'2023** **ТОМ 18**

22. Rodrigues L.K.E., Klencke B.J., Vin-Christian K. et al. Altered clinical course of malignant melanoma in HIV-positive patients. *Arch Dermatol* 2002;138(6):765–70. DOI: 10.1001/archderm.138.6.765
23. Sandoval-Sus J.D., Mogollon-Duffo F., Patel A. et al. Nivolumab as salvage treatment in a patient with HIV-related relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and liver failure with encephalopathy. *J Immunother Cancer* 2017;5:49. DOI: 10.1186/s40425-017-0252-3
24. Simonelli C., Spina M., Cinelli R. et al. Clinical features and outcome of primary effusion lymphoma in HIV-infected patients: a single-institution study. *J Clin Oncol* 2003;21(21):3948–54. DOI: 10.1200/JCO.2003.06.013
25. Spina M., Berretta M., Tirelli U. Hodgkin's disease in HIV. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17(3):843–58. DOI: 10.1016/s0889-8588(03)00046-7
26. Wilkins K., Turner R., Dolev J.C. et al. Cutaneous malignancy and human immunodeficiency virus disease. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(2):189–206. DOI: 10.1016/j.jaad.2004.11.060
27. Talat N., Schulte K.M. Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literature. *Oncologist* 2011;16(9):1316–24. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0075
28. Vaccher E., Spina M., Tirelli U. Clinical aspects and management of Hodgkin's disease and other tumours in HIV-infected individuals. *Eur J Cancer* 2001;37(10):1306–15. DOI: 10.1016/s0959-8049(01)00122-8
29. Mounier N., Spina M., Spano J.P. Hodgkin lymphoma in HIV positive patients. *Curr HIV Res* 2010;8(2):141–6. DOI: 10.2174/157016210790442704
30. Rogacheva Y.A., Popova M.O., Nekrasova A.V. et al. Nivolumab treatment in patients with relapsed/refractory HIV-related lymphomas. Abstracts Clinical practice (including toxicities) 2018;29(Suppl_10):x20–1. DOI: 10.1093/annonc/mdy486.011. Available at: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)32673-0/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)32673-0/fulltext).
31. Popova M.O., Rogacheva Y.A., Nekrasova A.V. et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of a single center (CIC725) matched case-control study. *Cell Ther Transplant* 2017;6(4):42–51. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2017-6-4-42-51
32. Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Худайкулова Г.К., Рахматуллаева Ш.Б. Этиологическая структура анемий у ВИЧ-инфицированных детей. *Детские инфекции* 2019;18(2):20–3. DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-2-20-23
33. Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Худайкулова Г.К., Рахматуллаева Ш.Б. Etiological structure of anemia in HIV-infected children. *Detskie infektsii = Children's Infections* 2019;18(2):20–3. (In Russ.) DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-2-20-23
34. Кулибаба Т.Г., Пчелин И.Ю., Слепых Л.А. Особенности анемического синдрома у онкологических пациентов. *Juvenis Scientia* 2018;9(9):10–6. DOI: 10.32415/jscientia.2018.09.02
35. Kulibaba T.G., Pchelin I.Yu., Slepikh L.A. Characteristic features of anemic syndrome in oncological patients. *Juvenis Scientia* 2018;9(9):10–6. (In Russ.) DOI: 10.32415/jscientia.2018.09.02
36. Моисеев С.В. Анемия при онкологических заболеваниях. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2012;1(1):77–82. Moiseev S.V. Capacities of somatostatin analogues to treat castration-resistant prostate cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2012;1(1):77–82. (In Russ.)

Вклад авторов

С.В. Лушевич, В.Д. Литвинов: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и анализ данных, подготовка статьи, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

S.V. Lushchevich, V.D. Litvinov: concept and design development, data collection and analysis, article writing, final article approval.

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.

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-134-139



Токсические эффекты препаратов L-аспарагиназы при лечении острого лимфобластного лейкоза

Т.Т. Валиев

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Современная терапия острого лимфобластного лейкоза невозможна без препаратов L-аспарагиназы, обладающих выраженным антилейкемическим эффектом за счет разрушения аспарагина во внеклеточной среде и таким образом предотвращения его поступления в лейкемическую клетку. Помимо выраженного противоопухолевого действия препаратам L-аспарагиназы свойственны побочные и токсические эффекты, центральное место среди которых занимают реакции гиперчувствительности, тромбозы, панкреатиты/панкреонекрозы, гепатотоксичность. В целях повышения профиля безопасности L-аспарагиназы была предложена технология пегилирования и создан препарат ПЕГ-аспаргаза, который обладает менее выраженными токсическими эффектами и рекомендован для 1-й линии терапии острого лимфобластного лейкоза. Для оценки эффективности терапии препаратами L-аспарагиназы оптимальным является определение активности аспарагиназы в сыворотке крови. Подобная индивидуализация терапии помогает эффективно подобрать дозу L-аспарагиназы, уменьшить частоту и степень выраженности побочных и токсических эффектов.

Ключевые слова: L-аспарагиназа, ПЕГ-аспарагиназа, токсичность, острый лимфобластный лейкоз

Для цитирования: Валиев Т.Т. Токсические эффекты препаратов L-аспарагиназы при лечении острого лимфобластного лейкоза. Онкогематология 2023;18(3):134–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-134-139

Toxicity of L-asparaginase drugs in acute lymphoblastic leukemia treatment

T. T. Valiev

Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

Currently no therapy of acute lymphoblastic leukemia is conceivable without L-asparaginase drugs, with its antileukemic effect by extracellular asparagine depletion, thus preventing its admission to leukemic cell. Besides high antitumor effect, L-asparaginase drugs have side and toxic effects, such as hypersensitivity reactions, thrombosis, pancreatitis/pancreatic necrosis, and hepatotoxicity. For L-asparaginase safety profile improvement a technology of pegylation was lay down and PEG-asparaginase drug produced. This drug has less toxic effects and recommended as first-line therapy of acute lymphoblastic leukemia. Drug monitoring for assessment the effectiveness and toxicity of L-asparaginase is optimal. Such therapy individualization helps for L-asparaginase dose finding and decrease frequency and severity of side effects.

Keywords: L-asparaginase, PEG-asparaginase, toxicity, acute lymphoblastic leukemia

For citation: Valiev T.T. Toxicity of L-asparaginase drugs in acute lymphoblastic leukemia treatment. Oncohematology 2023;18(3):134–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-134-139

Совершенствование протоколов терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) шло по пути создания полихимиотерапевтических режимов, включающих

препараты с различным механизмом действия. Противоопухолевые лекарственные агенты действуют на клетки в фазе активного деления, в фазе покоя,

на биохимические процессы в опухолевых бластных клетках, а также на молекулярно-биологические основы лейкогенеза благодаря инактивации ключевых опухолевых белков, ферментов, кластеров дифференцировки. Одной из уникальных особенностей метаболизма лейкемической клетки является отсутствие самостоятельной возможности синтезировать незаменимую аминокислоту аспарагин. Для своей жизнедеятельности опухолевая клетка получает аспарагин из внеклеточного пространства. Данный факт стал биохимическим обоснованием для использования L-аспарагиназы — фермента, катализирующего расщепление аспарагина. Снижение концентрации циркулирующего в крови аспарагина ниже 3 мкмоль/л приводит к нарушению пролиферации клетки в постмитотической фазе цикла G_1 . Здоровые клетки человека эндогенно синтезируют аспарагин с помощью фермента аспарагинсинтетазы и глутамина [1–3].

Процесс гидролиза аспарагина под действием фермента L-аспарагиназы впервые был обнаружен в мышечной ткани крупного рогатого скота, а затем в тканях других позвоночных животных. У морских свинок данный фермент был выявлен в сыворотке крови, экстрагирован из нее и в экспериментальных работах привел к регрессу клеточных линий лимфомы. Несмотря на терапевтический потенциал, L-аспарагиназа из сыворотки крови морской свинки не могла быть использована для клинического применения, так как ее производственные объемы были недостаточными, в связи с чем главным источником для получения L-аспарагиназы стали бактерии [2].

У бактерии *Escherichia coli* были идентифицированы 2 изофермента L-аспарагиназы: 1-й тип — цитозольный фермент, который имел слабые антилейкемические свойства, и 2-й тип — фермент периплазматического пространства с выраженным противоопухолевым эффектом. Терапевтический потенциал L-аспарагиназы 2-го типа был сравним с обнаруженным в сыворотке морской свинки, но с тем преимуществом, что он подходит для промышленного фармацевтического производства [2].

В 1978 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) впервые одобрило использование L-аспарагиназы, полученной от *E. coli*, в качестве компонента протокола лечения ОЛЛ у детей [2, 4]. К настоящему времени различные изоферменты L-аспарагиназы выделены из широкого спектра организмов (растений, животных, наземных и морских микроорганизмов), однако для клинического использования применяются препараты, полученные от *E. coli* и *Erwinia chrysanthemi* (как нативные, так и пегилированные формы). Благодаря включению и длительному использованию L-аспарагиназы в протоколах терапии ОЛЛ у детей показатель 5-летней бессобытийной выживаемости достиг 72 %, в то время как в группе детей, не получавших программную терапию с включением L-аспарагиназы, бессобытийная выживаемость составляла 47 % [2, 5].

Поскольку фермент L-аспарагиназа является чужеродным белком для человеческого организма, он опосредует выработку антилекарственных антител, которые бывают нейтрализующими (связываются с активным участком фермента, ингибируют активность и снижают эффективность лекарственного средства) и ненейтрализующими (не связываются с активным центром, но способны ускорять клиренс лекарства путем образования иммунных комплексов и выведения из кровотока через ретикулоэндотелиальную систему). Антительный ответ на L-аспарагиназу приводит к изменению фармакокинетики препарата, снижению его активности и побочным эффектам вплоть до генерализованных реакций с потенциально опасными для жизни симптомами.

На сегодняшний день благодаря фармакогенетическим исследованиям установлены 15 полиморфизмов генов *GRIA1*, *HLA-DRB1*, *NFATC2*, *ASNS*, опосредующих развитие реакции гиперчувствительности на введение препаратов L-аспарагиназы. Изменения в гене *CPA2* обуславливают возникновение аспарагин-ассоциированных панкреатитов. Помимо мутаций в генах, отвечающих за кодирование белков (1,5 % от всего генома), причина повышенной чувствительности к L-аспарагиназе может находиться в некодирующей части генома (98,5 %). Так, микроРНК выполняют важную регуляторную функцию экспрессии 50 % генов, которые участвуют в фармакодинамике лекарственных средств. Следовательно, дерегуляция или полиморфизмы микроРНК могут играть ключевую роль в реакции на препарат или побочных эффектах. Например, экспрессия miR-454 была в 1,9 раза ниже в случаях ОЛЛ, резистентных к терапии L-аспарагиназой. Также низкие уровни miR-210 у пациентов с В-линейным ОЛЛ были связаны с худшим ответом на лечение L-аспарагиназой и высоким риском рецидива [6, 7].

Гиперчувствительность к препаратам L-аспарагиназы характеризуется реакциями, включающими сыпь, боль в области инъекции, лихорадку, озноб, одышку, бронхоспазм и анафилактический шок. Другими важными побочными эффектами, часто усиливающимися при одновременном применении кортикостероидов на этапах индукции и реиндукции ремиссии ОЛЛ, являются тромбоз глубоких вен (в основном на этапе индукции), панкреатит (обычно после первых доз L-аспарагиназы), гепатотоксичность (в первые 2 нед), гипергликемия (20–35 %) и тяжелая гипертриглицеридемия (>1000 мг/дл) [6].

Частота побочных реакций на препараты L-аспарагиназы варьирует от 10 до 30 %, однако может достигать 75 % у пациентов с ОЛЛ и зависит от формы препарата: при применении пегилированной L-аспарагиназы (ПЕГ-аспарагиназа) аллергические реакции возникают реже — в 2–24 % случаев. Однако реакции гиперчувствительности к ПЕГ-аспарагиназе более распространены в случаях предшествовавшей терапии нативной L-аспарагиназой *E. coli*. Частота клинически

выраженной гиперчувствительности на аспарагиназу *E. chrysanthemi*, полученную из альтернативного бактериального источника, была зарегистрирована у 3–37 % пациентов [8]. В табл. 1 приведены данные о побочных эффектах на введение препаратов L-аспарагиназы частота их встречаемости и лечебная тактика.

Для снижения иммуногенности L-аспарагиназы и, как следствие, частоты возникновения гиперчувствительности на препараты L-аспарагиназы может быть использован один из нескольких способов: химическая модификация молекулы, иммобилизация на водорастворимых полимерах и создание липосомальной лекарственной формы. Однако реинжиниринг L-ас-

парагиназы затруднен из-за сложности молекулярной структуры. Наиболее функциональная форма фермента представляет собой четвертичную структуру, в которой 2 мономера образуют тесно спаренный димер, а 2 интимно связанных димера объединяются в каталитически активный тетрамер. Другие функциональные состояния, такие как мономер, октамер и додекамер, не столь эффективны в лечении ОЛЛ, как тетрамер [2, 9].

Альтернативный подход к уменьшению токсичности препаратов L-аспарагиназы заключается в поиске новых источников данного фермента среди представителей микромира, таких как *Sarocladium strictum*,

Таблица 1. Побочные эффекты препаратов L-аспарагиназы

Table 1. Side effects of L-asparaginase drugs

Осложнение Adverse event	Частота встречаемости, % Frequency, %	Лечебная тактика Treatment	Источник Reference
Аллергическая реакция Allergic reaction	10–75	Прекратить использование нативной L-аспарагиназы, перейти к лечению ПЕГ-аспарагиназой. В случае развития гиперчувствительности к ПЕГ-аспарагиназе перейти на аспарагиназу <i>E. chrysanthemi</i> Discontinue use of native L-asparaginase, switch to PEG-asparaginase treatment. In case of hypersensitivity to PEG-asparaginase, switch to <i>E. chrysanthemi</i> asparaginase	[8]
Гипергликемия Hyperglycemia	20–35	Терапию следует продолжать, если у пациента нормальный уровень глюкозы при инсулинотерапии Therapy should be continued if the patient has a normal glucose level on insulin therapy	[6, 8]
Панкреатит Pancreatitis	5–10	Прекратить использование препарата, если концентрация амилазы/липазы превышает 3N и/или есть визуализационные/клинические признаки панкреатита. При уровне амилазы/липазы менее 3N и исключении псевдоцист и/или панкреонекроза, а также при отсутствии симптомов в течение 48 ч пациенту можно назначить повторное введение препарата с мониторингом состояния Discontinue use of drug if amylase/lipase level exceeds 3N and/or there are imaging/clinical signs of pancreatitis. If amylase/lipase level is less than 3N and pseudocysts and/or pancreatic necrosis are excluded, and if symptoms are absent within 48 hours, the patient may receive a repeated drug injection with monitoring	[6, 8]
Тромбоз Thrombosis	2–7	Приостановить введение препарата и возобновить после исчезновения признаков тромбоза на фоне антикоагулянтной терапии Discontinue use of drug and resume after resolution of thrombosis during anticoagulant therapy	[6, 8]
Гипертриглицеридемия Hypertriglyceridemia	6,7	Продолжать терапию при мониторинге других признаков панкреатита Continue therapy while monitoring for other signs of pancreatitis	[8, 10]
Гепатотоксичность Hepatotoxicity	19,4	При повышении уровня аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы >5N прекратить введение препарата и возобновить лечение препаратом после нормализации уровня печеночных ферментов на фоне гепатопротекторной терапии In case of increase of alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase level >5N, discontinue use of drug and resume treatment after normalization liver enzymes level during hepatoprotective therapy	[8, 10]

Примечание. ПЕГ-аспарагиназа — пегилированная L-аспарагиназа; N — норма.

Note. PEG-asparaginase — pegylated L-asparaginase; N — norm.

Wolinella succinogenes, *Aspergillus terreus*, *Enterobacter cloacae*, *Fusarium culmorum*. Результаты исследований небактериальных источников L-аспарагиназы показывают, что подавляющее большинство из них не могут быть использованы для применения в клинической практике. В организме человека L-аспарагиназа вырабатывается в субоптимальных концентрациях, что не позволяет ее экстрагировать для последующего клинического использования [2, 11, 12].

Один из наиболее стандартных и клинически одобренных способов снижения токсичности и степени выраженности побочных эффектов L-аспарагиназы — пегилирование. Одобрение в 1998 г. FDA ПЕГ-аспарагиназы для клинического применения расширило перспективы применения данного препарата за счет менее выраженных осложнений при использовании ПЕГ-аспарагиназы по сравнению с нативной L-аспарагиназой (табл. 2).

По сравнению с нативной формой ПЕГ-аспарагиназа оказалась менее токсичным препаратом. Тем не менее в целях снижения частоты и степени выраженности побочных и токсических эффектов ПЕГ-аспарагиназы был предложен алгоритм по ее введению и коррекции развивающихся осложнений (на примере ПЕГ-аспарагазы) (см. рисунок).

Большое значение для эффективного терапевтического использования L-аспарагиназы имеет лекарственный мониторинг препарата в сыворотке крови, поскольку даже при отсутствии клинически выраженной реакции гиперчувствительности возможно развитие «скрытой аллергии», без клинических проявлений, но с выработкой инактивирующих антиаспарагиназных антител, снижающих антилейкемический эффект L-аспарагиназы. Ранее считалось, что достаточно определять уровень антиаспарагиназных антител, инак-

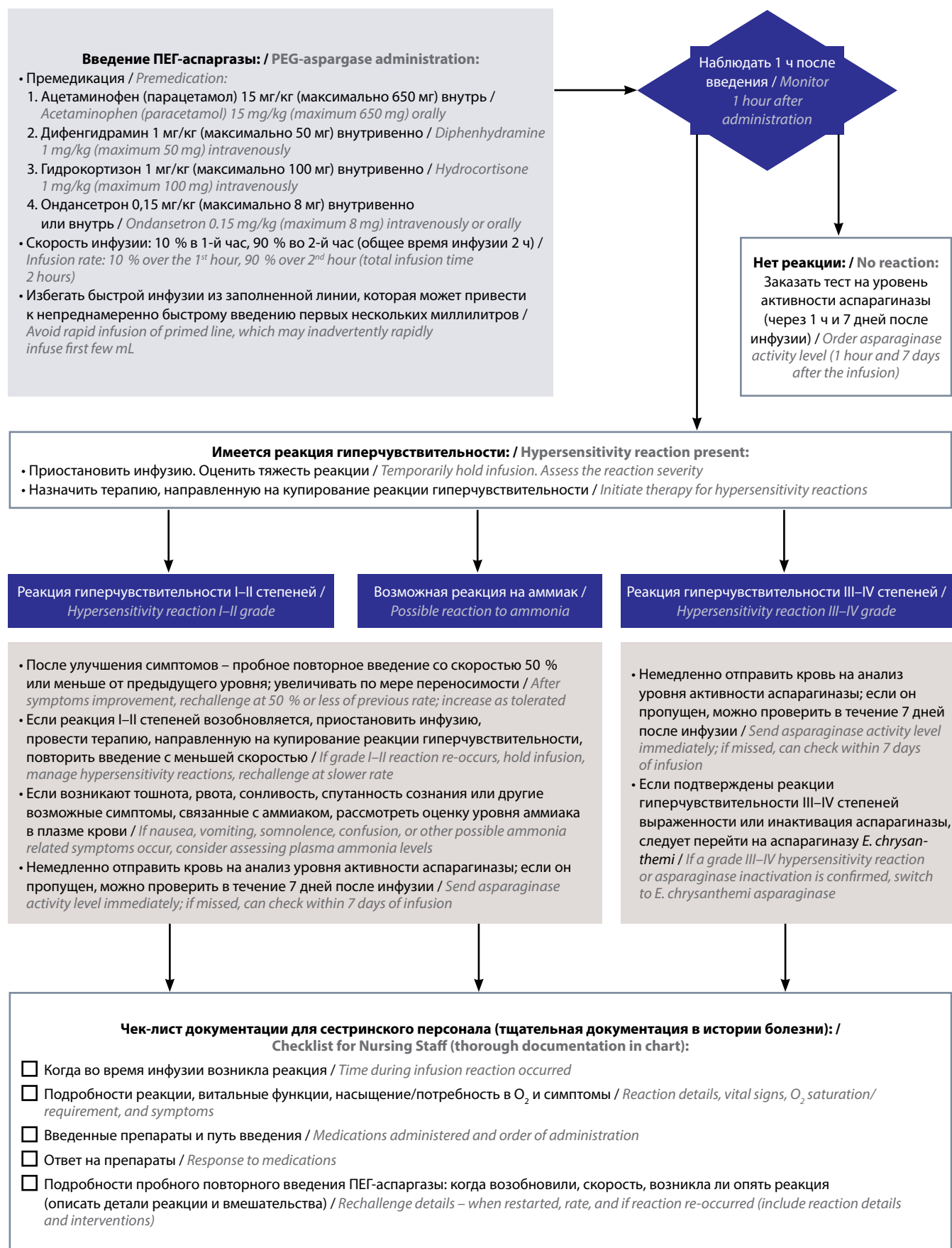
тивирующих препарат, но, как позднее оказалось, не количественные, а качественные характеристики антительного ответа имеют значение для инактивации препарата. Так, было показано, что даже при высоком уровне антител активность L-аспарагиназы может сохраняться высокой, и, наоборот, при низком количестве антител активность препарата низкая [13]. Поэтому, зная уровень препарата, можно повышать/понижать дозу L-аспарагиназы, достигая баланса между эффективностью и токсичностью. Оптимальный уровень L-аспарагиназы в сыворотке крови должен быть $>0,1$ МЕ/мл. За аллергическую реакцию на L-аспарагиназу можно ошибочно принять инфузионную реакцию на аммиак, образующийся в результате расщепления аспарагина, поэтому проведение лекарственного мониторинга становится особенно актуальным и важным.

Таким образом, использование высокоэффективных и менее токсичных форм L-аспарагиназы (к которым относится ПЕГ-аспарагаза) определяет современную концепцию терапии ОЛЛ. Включение ПЕГ-аспарагазы в 1-ю линию терапии ОЛЛ, не дожидаясь развития гиперчувствительности или токсических эффектов, рекомендовано ведущими исследовательскими группами по лечению ОЛЛ [14]. В целях снижения частоты и степени выраженности побочных и токсических эффектов при применении ПЕГ-аспарагиназы необходимо длительное введение препарата с премедикацией и последующим лекарственным мониторингом уровня аспарагиназы в сыворотке крови. В случаях развития гиперчувствительности к ПЕГ-аспарагиназе рекомендован переход на препараты аспарагиназы от *E. chrysanthemi*, а не замена высокоэффективных препаратов аспарагиназы на другие антилейкемические агенты с иным механизмом действия (например, моноклональные антитела к CD19).

Таблица 2. Сравнение частоты побочных эффектов нативной и пегилированной L-аспарагиназы

Table 2. Comparison side effects frequency of native and pegylated L-asparaginase

Осложнение Adverse event	Частота встречаемости, % Frequency, %		Источник Reference
	Нативная L-аспарагиназа Native L-asparaginase	Пегилированная L-аспарагиназа Pegylated L-asparaginase	
Аллергическая реакция Allergic reaction	10–75	2–24	[8, 15]
Гипергликемия Hyperglycemia	4–20	3	[8]
Панкреатит Pancreatitis	2–18	5,9	[8, 16, 17]
Тромбоз Thrombosis	4–5,2	4	[8]
Гепатотоксичность Hepatotoxicity	19,4	5	[8]



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

1. Batool T., Makky E.A., Jalal M., Yusoff M.M. A comprehensive review on L-asparaginase and its applications. *Appl Biochem Biotechnol* 2016;178(5):900–23. DOI: 10.1007/s12010-015-1917-3
2. Fonseca M.H.G., Fiúza T.D.S., Morais S.B. et al. Circumventing the side effects of L-asparaginase. *Biomed Pharmacother* 2021;139:111616. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111616
3. L-Аспарагиназа (L-Asparaginase). Регистр лекарственных средств России. Доступно по: <https://www.rlsnet.ru/drugs/l-asparaginaza-763>. L-asparaginase. Russian Register of Medicinal Products. Available at: <https://www.rlsnet.ru/drugs/l-asparaginaza-763>. (In Russ.).
4. Lubkowski J., Wlodawer A. Structural and biochemical properties of L-asparaginase. *FEBS J* 2021;288(14):4183–209. DOI: 10.1111/febs.16042
5. Горошкова М.Ю. Интенсивное применение COLI-аспарагиназы в протоколе MB 2002: результаты рандомизированного исследования у больных с острым лимфобластным лейкозом стандартной группы риска. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. Goroshkova M.Yu. Intensive use of COLI-asparaginase in the MV 2002 protocol: results of a randomized study in patients with acute lymphoblastic leukemia of the standard risk group. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2008. (In Russ.).
6. Lopez-Santillan M., Iparraguirre L., Martin-Guerrero I. et al. Review of pharmacogenetics studies of L-asparaginase hypersensitivity in acute lymphoblastic leukemia points to variants in the *GRIA1* gene. *Drug Metab Pers Ther* 2017;32(1):1–9. DOI: 10.1515/dmpt-2016-0033
7. Динкина Ю.В., Белогурова М.Б. Возможности персонализации терапии в детской онкологии: обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(4): 71–80. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-71-80 Dinkina Yu.V., Belogurova M.B. Possibilities of personification of therapy in pediatric oncology: literature review. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i oncologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(4):71–80. (In Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-71-80
8. Hijiya N., van der Sluis I.M. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2016;57(4):748–57. DOI: 10.3109/10428194.2015.1101098
9. Покровский В.С., Трещалина Е.М. Ферментные препараты в онкогематологии: актуальные направления экспериментальных исследований и перспективы клинического применения. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2014;7(1):28–38. Pokrovskiy V.S., Treshchalina E.M. Enzymes in oncohematology: relevant direction of experimental studies and prospects for clinical use. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika* = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2014;7(1):28–38. (In Russ.).
10. Schmidt M.P., Ivanov A.V., Coriu D., Miron I.C. L-Asparaginase toxicity in the treatment of children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Med* 2021;10(19):4419. DOI: 10.3390/jcm10194419
11. Meghavarnam A.K., Salah M., Sreepriya M., Janakiraman S. Growth inhibitory and proapoptotic effects of l-asparaginase from *Fusarium culmorum* ASP-87 on human leukemia cells (Jurkat). *Fundam Clin Pharmacol* 2017;31(3):292–300. DOI: 10.1111/fcp.12257
12. Abd El-Baky H.H., El-Baroty G.S. Spirulina maxima L-asparaginase: Immobilization, Antiviral and Antiproliferation Activities. *Recent Pat Biotechnol* 2020;14(2):154–63. DOI: 10.2174/1872208313666191114151344
13. Avramis V.I., Sencer S., Periclou A.P. et al. A randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood* 2002;99(6):1986–94. DOI: 10.1182/blood.v99.6.1986
14. Stensig Lynggaard L., Rank C.U., Als-Nielsen B. et al. PEG-asparaginase treatment regimens for acute lymphoblastic leukaemia in children: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;5(5):CD014570. DOI: 10.1002/14651858.CD014570.pub2
15. Asselin B., Rizzari C. Asparaginase pharmacokinetics and implications of therapeutic drug monitoring. *Leuk Lymphoma* 2015;56(8):2273–80. DOI: 10.3109/10428194.2014.1003056
16. Chiu M., Taurino G., Bianchi M.G. et al. Asparagine synthetase in cancer: beyond acute lymphoblastic leukemia. *Front Oncol* 2020;9:1480. DOI: 10.3389/fonc.2019.01480
17. Cooper S.L., Young D.J., Bowen C.J. et al. Universal premedication and therapeutic drug monitoring for asparaginase-based therapy prevents infusion-associated acute adverse events and drug substitutions. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(8):e27797. DOI: 10.1002/pbc.27797
18. Marini B.L., Brown J., Benitez L. et al. A single-center multidisciplinary approach to managing the global *Erwinia* asparaginase shortage. *Leuk Lymph* 2019;60(16):2854–68. DOI: 10.1080/10428194.2019.1608530

ORCID автора / ORCID of author

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

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: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-140-144



Для цитирования: Резолюция Совета экспертов «Нерешенные проблемы таргетной терапии пароксизмальной ночной гемоглобинурии в России». Онкогематология 2023;18(3):140–4. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-140-144

For citation: Resolution of the Expert Council “Unsolved problems of targeted therapy for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Russia”. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(3):140–4. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-140-144

Резолюция Совета экспертов «Нерешенные проблемы таргетной терапии пароксизмальной ночной гемоглобинурии в России»

24 июня 2023 г., Санкт-Петербург

24 июня 2023 г. в Санкт-Петербурге состоялся Совет экспертов, в ходе которого ведущие специалисты в области гематологии обсудили текущие достижения и ответили на ряд нерешенных вопросов таргетной терапии пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) в целях дальнейшего улучшения результатов лечения в России.

В ходе Совета экспертов были рассмотрены следующие аспекты таргетной терапии ПНГ:

- критерии субоптимального ответа пациентов с ПНГ на терапию ингибиторами 5-го компонента комплемента (C5);
- эффективность и безопасность применения пэгцетакопла при ПНГ у пациентов с недостаточной эффективностью ингибиторов C5-компонента комплемента;
- вопросы вакцинации перед началом терапии ингибиторами комплемента и возможности проведения лечения пэгцетакоплом в домашних условиях.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — редкое приобретенное клональное неопухоловое гематологическое заболевание, характеризующееся внутрисосудистым гемолизом, опосредованным комплементом (с гемоглобинурией или без нее), дисфункцией костного мозга и повышенным риском тромботических и органных осложнений [1].

В 2004 г. для лечения ПНГ было разработано гуманизированное моноклональное антитело против 5-го компонента системы комплемента (C5) — экулизумаб, который продемонстрировал не только эффективное подавление внутрисосудистого гемолиза, но и значительное повышение продолжительности и качества жизни пациентов с ПНГ. В России экулизумаб доступен с 2012 г., соответственно, длительность лечения у ряда больных ПНГ превышает 10 лет [2, 3].

Однако у многих пациентов, получающих ингибиторы C5-компонента комплемента, сохраняется хроническая анемия с трансфузионной зависимостью, что ассоциируется со снижением качества жизни по данным опросника FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, функциональная оценка терапии хронического заболевания — шкала усталости). Одной из причин недостаточного (субоптимального) ответа на лечение ингибиторами C5-компонента комплемента является активация внесосудистого гемолиза, в основе которого лежит опсонизация

дефектных эритроцитов, не имеющих защитных мембранных белков, фрагментами 3-го компонента комплемента (C3). Другие причины субоптимального ответа на ингибиторы C5 включают остаточный хронический и прорывной внутрисосудистый гемолиз, а также редчайшие случаи полной неэффективности экулизумаба при полиморфизме гена C5-компонента комплемента. Следовательно, существует неудовлетворенная потребность в наличии лекарственного препарата ингибитора комплемента, подавляющего механизм как внутрисосудистого, так и внесосудистого гемолиза [4, 5].

Пэгцетакоплан (торговое наименование Эмпавели®) является первым ингибитором C3-компонента комплемента, одобренным для лечения взрослых пациентов с ПНГ, у которых сохраняется анемия после ≥ 3 мес лечения ингибитором C5-компонента комплемента. Пэгцетакоплан — пегилированный циклический синтетический таргетный ингибитор C3-компонента комплемента, предназначенный для лечения ПНГ.

Пэгцетакоплан связывается с 2 центральными компонентами системы комплемента — C3 и C3b, регулируя таким образом расщепление C3 и образование последующих эффекторов в цепи активации системы комплемента. Пэгцетакоплан связывается с C3, что препятствует его расщеплению C3-конвертазой на фрагменты C3a и C3b, участвующие в процессах воспаления

и опсонизации соответственно. Пэгцетакоплан также связывается с C3b, что препятствует формированию комплекса C5-конвертазы и образованию C5a и C5b, которые участвуют в процессах воспаления и образования мембраноатакующего комплекса. Таким образом, пэгцетакоплан подавляет механизмы внутрисосудистого и внесосудистого гемолиза.

По данным рандомизированного многоцентрового открытого контролируемого исследования III фазы PEGASUS пэгцетакоплан превосходил экулизумаб в отношении изменения уровня гемоглобина от исходного значения до 16-й недели со скорректированной (по методу наименьших квадратов) средней разницей 3,84 г/дл ($p < 0,001$). В общей сложности 35 (85 %) пациентов, получавших пэгцетакоплан, по сравнению с 6 (15 %) пациентами, принимавшими экулизумаб, больше не нуждались в переливании крови. Не меньшая эффективность пэгцетакоплана по сравнению с экулизумабом была показана по изменению абсолютного количества ретикулоцитов, но не по динамике уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Абсолютное количество ретикулоцитов уменьшилось относительно исходного уровня в группе пэгцетакоплана и увеличилось в группе экулизумаба. Оценка по шкале FACIT-F повышалась относительно исходного уровня при применении пэгцетакоплана и снижалась в группе экулизумаба (различие в скорректированных средних значениях, составлявшее 11,9 балла, считается клинически значимым по сравнению с исходным уровнем в группе пэгцетакоплана). В группе экулизумаб—пэгцетакоплан отмечалось значимое уменьшение выраженности утомляемости (по сравнению с 16-й неделей; $p < 0,0001$).

Наиболее частыми нежелательными явлениями, которые возникали во время лечения, были реакции в месте инъекции (37 % против 3 % в группах пэгцетакоплана и экулизумаба соответственно), диарея (22 % против 3 %), прорывной гемолиз (10 % против 23 %), головная боль (7 % против 23 %) и утомляемость (5 % против 15 %). Большинство нежелательных явлений были легкой степени тяжести и зарегистрированы в начале исследования. Случаев менингококковой инфекции в обеих группах не зафиксировано.

В течение 16-недельного рандомизированного контролируемого периода исследования III фазы PEGASUS у 4 (10 %) пациентов группы пэгцетакоплана и у 9 (23 %) пациентов группы экулизумаба развился прорывной гемолиз.

Развитие прорывного гемолиза привело к остановке терапии у 3 пациентов группы пэгцетакоплана. У всех 3 пациентов прорывной гемолиз возник между 4-й и 8-й неделями, при этом не было зарегистрировано ни одного комплемент-активирующего состояния, которое предшествовало гемолизу или развивалось одновременно с ним. Также у данных пациентов уровень ЛДГ был повышен более чем в 3–11 раз по сравнению с верхней границей нормы, а у 2 из 3 пациентов концентрация пэгцетакоплана в сыворотке была ниже ожидаемой.

По решению исследователей, пациентам были проведены гемотрансфузии в рамках поддерживающей терапии. Согласно протоколу исследования, при увеличении уровня ЛДГ более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы у пациентов группы пэгцетакоплана дозу препарата повышали до 1080 мг каждый 3-й день. В случае повышения дозы уровень ЛДГ контролировали 2 раза в неделю в течение 4 нед.

Результаты исследования PEGASUS показали, что у пациентов с персистирующей анемией, несмотря на терапию экулизумабом, ингибитор C3 пэгцетакоплан превосходил ингибитор C5 экулизумаб в отношении динамики уровня гемоглобина по сравнению с исходным значением на 16-й неделе и обеспечивал улучшение ключевого гематологического показателя, такого как достижение независимости от трансфузий эритроцитов [6]. Побочные эффекты включали главным образом реакцию в месте инъекции и диарею легкой степени тяжести.

Согласно данным НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова и мнению экспертов, у значительной части пациентов с ПНГ имеется субоптимальный ответ на терапию экулизумабом. В частности, около 30 % пациентов не достигают полной независимости от трансфузий эритроцитов через 2 года после начала лечения экулизумабом [7].

Опираясь на результаты клинических исследований и опыт реальной клинической практики, эксперты сделали следующие выводы:

1. Основными критериями субоптимального ответа на терапию ингибиторами C5-компонента комплемента вследствие активации C3-опосредованного внесосудистого гемолиза являются:

- сохраняющаяся анемия (уровень гемоглобина ≤ 105 г/л);
- повышенный уровень непрямого билирубина;
- высокий уровень ретикулоцитов;
- положительный результат прямого антиглобулинового теста (прямой пробы Кумбса) (отсутствие положительного C3d моноспецифического комплекса не является исключением при наличии других показателей);
- сохранение трансфузионной зависимости.

При анализе причин субоптимального ответа на терапию ингибиторами C5 и оценке вклада C3-опосредованного внесосудистого гемолиза должны быть исключены прорывной внутрисосудистый гемолиз (уровень ЛДГ $< 1,5$ нормы) и выраженная костномозговая недостаточность (ориентировочным показателем такого вклада может быть абсолютное число ретикулоцитов $< 60\,000/\text{мкл}$).

2. Перед началом терапии ингибиторами комплемента необходимо проведение иммунопрофилактики.

При применении данной группы препаратов необходимо учитывать риск развития инфекций, связанных

с ингибцией дистальных и проксимальных этапов активации комплемента. Пациенты с ПНГ могут иметь дополнительные факторы риска развития инфекций, такие как нейтропения, спленэктомия в анамнезе, терапия глюкокортикостероидными гормонами и хроническая болезнь почек.

До начала патогенетической антикомплементарной терапии всем пациентам с ПНГ необходимо выполнить вакцинацию в соответствии с инструкцией по применению лекарственных препаратов экулизумаб, равулизумаб и пэгцетакоплан, за 2 нед до начала лечения всем больным в обязательном порядке должна быть проведена профилактика менингококковой инфекции. Для пациентов, получающих экулизумаб и равулизумаб, рекомендованы вакцины против серотипов A, C, Y, W, а также B (если доступна [8]). Для пациентов, которым планируется лечение пэгцетакопланом, обязательна вакцинация против всех серотипов менингококковой инфекции [9].

Пациенты, получающие антикомплементарную терапию, выделены в отдельную группу риска развития менингококковой инфекции, однако подходы к вакцинации в разных странах несколько отличаются [10–13].

Пациенты с вакцинацией в анамнезе. Перед началом применения препарата пэгцетакоплан у ранее вакцинированных пациентов необходимо убедиться, что пациенты получили вакцины против инкапсулированных бактерий, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* типов A, C, Y, W, B и *Haemophilus influenzae* типа B, в течение 2 лет до начала терапии препаратом пэгцетакоплан.

Пациенты без вакцинации в анамнезе. Ранее не вакцинированным пациентам необходимые вакцины следует вводить не менее чем за 2 нед до получения первой дозы препарата пэгцетакоплан. Если показано срочное начало антикомплементарной терапии, следует как можно скорее ввести необходимые вакцины и обеспечить лечение пациента соответствующими антибактериальными препаратами в течение 2 нед после вакцинации.

В случае выбора тактики длительного профилактического приема антибактериальной терапии сроки и продолжительность такого лечения устанавливаются индивидуально с учетом особенностей пациента, лечения основного заболевания и схемы вакцинации.

Препараты, рекомендуемые для профилактической антибактериальной терапии:

- амоксициллин 2 г/сут;
- ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки.

Альтернативные схемы:

- эритромицин 500 мг 2 раза в сутки;
- азитромицин — 500 мг 3 раза в неделю.

При нарушении функции почек дозу антибактериального препарата следует уменьшить в зависимости от значений клиренса креатинина и согласно инструкции по медицинскому применению.

Образовательные материалы [9]. Все специалисты должны изучить руководство врача по назначению препарата пэгцетакоплан. Также врачи должны обсудить с пациентами пользу и риски терапии пэгцетакопланом и предоставить им брошюру с информацией для пациента и карту безопасности. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости незамедлительно обращаться за медицинской помощью, если у них во время терапии препаратом пэгцетакоплан возникли признаки и симптомы гиперчувствительности, особенно если они указывают на инфицирование инкапсулированными бактериями.

3. У пациентов есть возможность проведения лечения пэгцетакопланом в домашних условиях [9].

Препарат пэгцетакоплан следует вводить только в виде подкожной инфузии с помощью инфузионного шприцевого насоса. Препарат можно вводить самостоятельно. После принятия решения о возможности самостоятельного введения препарата квалифицированный медицинский работник должен проинструктировать пациента о технике проведения инфузии, использовании инфузионного шприцевого насоса, ведении дневника лечения, распознавании возможных нежелательных реакций и мерах, которые необходимо принять в случае их развития.

4. Прорывной гемолиз на фоне терапии пэгцетакопланом.

Прорывной внутрисосудистый гемолиз обусловлен неполным подавлением активации комплемента ингибиторами как C5-, так и C3-компонента комплемента. Так, в исследовании PEGASUS в течение 16-недельного рандомизированного контролируемого периода у 4 (10 %) пациентов группы пэгцетакоплана и у 9 (23 %) пациентов группы экулизумаба развился прорывной гемолиз.

Для купирования данного состояния используется повышение дозы антикомплементарных препаратов, а также другие меры из арсенала поддерживающей терапии, например переливание крови.

Необходимы совместные усилия врача и пациента по раннему выявлению симптомов и своевременному проведению мер по купированию прорывного гемолиза и его последствий.

Принимая во внимание актуальность проблемы субоптимального ответа на терапию ингибиторами C5-компонента комплемента, эксперты обсудили результаты ключевых клинических исследований нового ингибитора C3-компонента комплемента пэгцетакоплана по сравнению с экулизумабом у взрослых пациентов с ПНГ и пришли к следующим выводам:

- По данным рандомизированного многоцентрового открытого контролируемого исследования III фазы в группе пациентов, получавших пэгцетакоплан, по сравнению с пациентами, принимавшими экулизумаб, были продемонстрированы более высокая эффективность со скорректированной разницей в среднем уровне гемоглобина 3,84 г/дл

и значительное улучшение показателей качества жизни по шкале FACIT-F.

- В связи с этим в случае субоптимального ответа на терапию ингибитором C5-компонента компонента следует рекомендовать использование ингибитора C3-компонента компонента пэгцетакопана в качестве новой опции патогенетической терапии ПНГ для усиления контроля внутрисосудистого и внесосудистого гемолиза. Пэгцетакопан может быть рекомендован для включения в Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ПНГ.
- Лечение пэгцетакопаном может увеличить риск развития серьезных инфекций, вызванных инкапсулированными бактериями, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* и *Haemophilus influenzae*. Для снижения риска инфицирования все пациенты должны быть вакцинированы против этих

бактерий, по крайней мере за 2 нед до начала применения препарата пэгцетакопан. Если терапию пэгцетакопаном необходимо начать безотлагательно, пациенту должна быть назначена профилактическая антибактериальная терапия.

- Терапия пэгцетакопаном должна быть начата после того, как пациент будет проинформирован о рисках, связанных с проведением данного лечения (риск инфекций, особенно вызванных инкапсулированными бактериями, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* типов A, C, Y, W, B и *Haemophilus influenzae* типа B).
- Терапия пэгцетакопаном может проводиться пациентом самостоятельно в домашних условиях после специального обучения медицинским персоналом.

Резолюция принята единогласно.

Участники Совета экспертов

Кулагин Александр Дмитриевич, д.м.н., директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

Лукина Елена Алексеевна, д.м.н., профессор, руководитель отдела орфанных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва)

Птушкин Вадим Вадимович, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист гематолог Департамента здравоохранения г. Москвы, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

Костинов Михаил Петрович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Москва)

Аршанская Евгения Григорьевна, к.м.н., врач-гематолог Московского городского гематологического центра ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

Бабаева Татьяна Николаевна, к.м.н., врач-гематолог, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск)

Ксензова Татьяна Ильинична, к.м.н., заведующая отделением гематологии и химиотерапии ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1» (Тюмень)

Фидарова Залина Таймуразовна, к.м.н., врач-гематолог, заведующая отделением химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантация костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва)

Марченко Мария Викторовна, врач-гематолог НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

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

- Кулагин А.Д. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: современные представления о редком заболевании. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2019;12(1):4–20.
Kulagin A.D. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current view on a rare disease. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2019;12(1):4–20. (In Russ.).
- Савченко В.Г., Лукина Е.А., Михайлова Е.А. и др. Клинические рекомендации по ведению больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Гематология и трансфузиология 2022;67(3):426–39. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-426-439
Savchenko V.G., Lukina E.A., Mikhaylova E.A. et al. Clinical guidelines for the management of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2022;67(3): 426–39. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-426-439
- Лисуков И.А., Кулагин А.Д., Афанасьев Б.В. Лечение пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Онкогематология 2012;(3):49–54. DOI: 10.17650/1818-8346-2012-7-3-49-54
Lisukov I.A., Kulagin A.D., Afanasyev B.V. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Onkogematologiya = Oncohematology 2012;(3):49–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2012-7-3-49-54
- Gavrilaki E., Peffault de Latour R., Risitano A.M. Advancing therapeutic complement inhibition in hematologic diseases: PNH and beyond. Blood 2022;139(25):3571–82. DOI: 10.1182/blood.2021012860
- Wong R.S.M. Safety and efficacy of pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Ther Adv Hematol 2022;13:20406207221114670. DOI: 10.1177/20406207221114673
- Hillmen P., Szer J., Weitz I. et al. Pegcetacoplan *versus* eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 2021;384(11):1028–37. DOI: 10.1056/NEJMoa2029073
- Kulagin A., Klimova O., Rudakova T. et al. Benefits and limitations of long-term eculizumab treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): real-world data from large cohort study in Russia. Blood 2018;132(suppl 1):2589. DOI: 10.1182/blood-2018-99-120139
- Инструкция по применению препаратов экулизумаб и равулизумаб. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: rosminzdrav.ru.
Instructions for use of eculizumab and ravulizumab. State Register of Medicinal Products. Available at: rosminzdrav.ru. (In Russ.).
- Инструкция по применению препарата пэгцетакоплан. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: rosminzdrav.ru.
Instructions for use of pegcetacoplan. State Register of Medicinal Products. Available at: rosminzdrav.ru. (In Russ.).
- Mbaeyi S.A., Bozio C.H., Duffy J. et al. Meningococcal vaccination: recommendations of the advisory committee on immunization practices, United States, 2020. MMWR Recomm Rep 2020;69(9):1–41. DOI: 10.15585/mmwr.rr6909a1external icon
- www.gov.uk [Internet]. Public Health England. Immunisation of individuals with underlying medical conditions: the green book, chapter 7 [updated Jan 2020]. Available at: The Green book of immunisation — chapter 7 — Immunisation of immunocompromised individuals (publishing.service.gov.uk).
- Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. Wkly Epidemiol Rec 2011;86(47):521–40.
- Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Королева И.С. и др. Резолюция Междисциплинарного совета экспертов по профилактике тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию экулизумабом. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2017;16(1):51–4.
Briko N.I., Namazova-Baranova L.S., Koroleva I.S. et al. Resolution of the Interdisciplinary Expert Council for prevention of severe infections in patients with genetic disorders of complement system regulation receiving eculizumab therapy. Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention 2017;16(1):51–4. (In Russ.).

для ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ¹



Оницит[®]

палонсетрона гидрохлорид для инъекций
0,25 мг/5 мл

**ДЛИТЕЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА
В ТЕЧЕНИЕ 5 ДНЕЙ²**



Полный ответ в острой фазе у 81% пациентов^{3,*}



1 инъекция = 5 дней профилактики²



Рекомендован международными
и российскими клиническими протоколами⁴⁻⁷



Применяется у детей с 1 месяца¹

* Многоцентровое рандомизированное двойное слепое стратифицированное исследование III фазы (N = 570). Пациенты были рандомизированы для получения палонсетрона в дозе 0,25 мг или 0,75 мг либо ондансетрона в дозе 32 мг внутривенно однократно за 30 мин до начала умеренно эметогенной химиотерапии. Первичной конечной точкой была доля пациентов, у которых не было рвотных эпизодов и потребности в применении резервных препаратов (полный ответ, ПО) в течение 24 часов после введения химиотерапии (острая фаза). Вторичные конечные точки включали эффективность во время отсроченной фазы (≤5 дней после химиотерапии) и общую переносимость. Полный ответ на однократное внутривенное введение палонсетрона в дозе 0,25 мг при умеренноэметогенной химиотерапии (отсутствие рвоты и отсутствие потребности в резервном препарате) в острой фазе (0–24 ч) наблюдался у 81% пациентов, в отсроченной фазе (24–120 ч) — у 74,1% пациентов, совокупно в обеих фазах (0–120 ч) — у 69,3% пациентов².

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Оницит[®] (ЛП-000716) (обновлено 12.07.2022). 2. Aapro M. Therapeutics and Clinical Risk Management 2007:3(6) 1009–1020. 3. Gralla R. et al. Ann Oncol. 2003;14(10):1570–7. 4. Roila F. et al. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v119–v133. MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016 V.1.4 last update July 2019. Available at: <http://www.mascc.org/>. 5. Hesketh PJ et al. J Clin Oncol. 2017;35(28):3240–3261. Доступно по ссылке: www.asco.org/. 6. NCCN clinical practice guidelines in oncology, Antiemesis V4.2020. Доступно по ссылке: www.nccn.org/. 7. Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Когония Л.М., Королева И.А., Семилгазова Т.Ю. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #352, 2019 (том 9). С. 566–575.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения ОНИЦИТ[®]. Регистрационный номер: ЛП 000716 от 29.09.2011 (обновлено 12.07.2022). **Торговое название препарата:** Оницит[®]. **Международное непатентованное название:** палонсетрон (palonosetron). **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у взрослых, при первичном и повторном курсах; профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 17 лет, при первичном и повторном курсах. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к палонсетрону либо к другим компонентам препарата; беременность и период кормления грудью; детский возраст до 1 месяца. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам: с реакцией гиперчувствительности к другим антагонистам 5-НТ₃-рецепторов; с нарушением сердечного ритма и проводимости, получающим антиаритмические средства и бета-адреноблокаторы, и пациентам со значительными нарушениями электролитного баланса; со склонностью к увеличению интервала QT (врожденный синдром удлинения интервала QT). **ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ.** Дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 17 лет: данные фармакокинетики были получены в подгруппе пациентов детского возраста с онкологическими заболеваниями (n = 280) после внутривенного введения однократной дозы палонсетрона (0,01 мг/кг или 0,02 мг/кг). При повышении дозы от 0,01 мг/кг до 0,02 мг/кг наблюдалось дозозависимое увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC_{0-∞}). После внутривенного введения однократной дозы палонсетрона 0,02 мг/кг, максимальные концентрации в плазме (C_{max}) в конце 15-й минуты введения сильно варьировались во всех возрастных группах и были ниже у пациентов моложе 6 лет, чем у пациентов более старшего детского возраста. Средний период полувыведения составил 29,5 часов во всех возрастных группах и варьировался от 20 до 30 часов во всем возрастном диапазоне после введения 0,02 мг/кг. Общий клиренс в организме (л/ч/кг) у пациентов в возрасте от 12 до 17 лет соответствовал клиренсу у здоровых взрослых пациентов. Отсутствовали значительные различия в объеме распределения (л/кг). Пациенты с почечной недостаточностью: коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Нет данных о применении препарата Оницит[®] у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, у которых осуществляется гемодиализ. Пациенты с печеночной недостаточностью: коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Пациенты пожилого возраста: коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** Исследования на животных не показывают прямого или опосредованного влияния на беременность, развитие эмбриона/плода, родоразрешение или постнатальное развитие. Клинические исследования по применению палонсетрона во время беременности не проводились. Препарат не рекомендуется применять во время беременности. **Грудное вскармливание.** Поскольку нет данных о выделении палонсетрона в грудное молоко, во время лечения кормление грудью должно быть прекращено. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у взрослых.** Препарат Оницит[®] вводится внутривенно в течение не менее 30 секунд в дозе 0,25 мг за 30 минут до начала химиотерапии. Эффект препарата по предотвращению тошноты и рвоты, вызываемых проведением химиотерапии, возрастает при одновременном назначении глюкокортикостероидов. **Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 17 лет.** Препарат Оницит[®] вводится внутривенно в дозе 0,02 мг/кг (максимально до 1,5 мг) за 30 минут до начала химиотерапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Часто встречаемые побочные реакции** (от > 1/100 до < 1/10): головная боль — до 9%; головокружение, запор — до 5%, диарея. **Нечасто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/1000 до < 1/100): со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, брадикардия, повышение артериального давления (АД), экстрасистолы, миокардиальная ишемия, синусовая тахикардия, синусовая аритмия, суправентрикулярные экстрасистолы, удлинение QT интервала, повышение АД; изменение окраски вен, варикозное расширение вен; со стороны нервной системы: сонливость, бессонница, парестезия, периферическая чувствительная нейропатия, чувство беспокойства, эйфория, гиперсомния; со стороны пищеварительной системы: диспепсия, боль в животе, сухость слизистой оболочки рта, метеоризм, понижение аппетита, анорексия, икота, боль в верхней части живота; со стороны мочевыделительной системы: задержка мочи, гликозурия; со стороны кожи и подкожной ткани: аллергический дерматит, зудящая сыпь; со стороны костно-мышечной системы: артралгия; со стороны органов чувств: раздражение глаз, амблиопия, укачивание, шум в ушах; изменение лабораторных показателей: гипо- или гиперкалиемия, гипокальциемия, гиперликемия, гипербилирубинемия, нарушение метаболизма; прочие: повышенная утомляемость, слабость, повышение температуры тела, приливы — чувство «жара», гриппоподобный синдром. **Очень редко наблюдаемые побочные реакции** (< 1/10000): со стороны иммунной системы: гиперчувствительность, анафилактический/анафилактикоидный/шок и реакции. **Реакции в месте введения препарата:** жжение, уплотнение, дискомфорт и боль. **Дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 17 лет.** В клинических исследованиях у детей по профилактике и лечению тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно и высокоэметогенной), 402 пациента получали однократную дозу палонсетрона (0,003 мг/кг, 0,01 мг/кг или 0,02 мг/кг). Следующие частые или нечастые побочные реакции были зарегистрированы при приеме препарата Оницит[®], ни одна из данных реакций не вошла в группу частотности > 1%. Побочные реакции оценивались у пациентов детской популяции, получавших 4 до цикла химиотерапии. **Часто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/100 до < 1/10): со стороны нервной системы: головная боль. **Нечасто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/1000 до < 1/100): со стороны сердечно-сосудистой системы: удлинение интервала QT на электрокардиограмме, нарушение проводимости, синусовая тахикардия; со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель, одышка, носовое кровотечение; со стороны нервной системы: головокружение, дискINESия; со стороны кожи и подкожной ткани: аллергический дерматит, зуд, крапивница, кожные реакции; прочие: повышение температуры тела, реакции в месте введения препарата (жжение, уплотнение, боль). **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** До настоящего времени случаев передозировки отмечено не было, тем не менее, при усилении какого-либо из указанных побочных эффектов, необходимо провести симптоматическую терапию. При маловероятном случае передозировки, рекомендуется проведение поддерживающей терапии. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.** Палонсетрон главным образом метаболизируется изоферментом CYP206, при участии также изоферментов CYP3A4 и CYP1A2. В применяемых концентрациях палонсетрон не угнетает и не стимулирует образование цитохрома P450. **Метоклопрамид:** в клинических исследованиях не было выявлено взаимодействия палонсетрона с метоклопрамидом, который является ингибитором изофермента CYP206. **Ингибиторы и индукторы изофермента CYP206:** возможно совместное применение с дексаметазоном и рифампицином (индукторы изофермента CYP206), и амидонаром, целескобиком, хлоропропамидом, циметидином, доксорубицином, флуоксетин, галоперидолом, пароксетин, хинидином, ранитидином, ритонавиром, сертралином и тербинафином (ингибиторы изофермента CYP206). **Глюкокортикостероиды:** совместное применение с глюкокортикостероидами безопасно. **Другие лекарственные препараты:** возможно применение вместе с анальгетиками, спазмолитическими препаратами, другими противорвотными средствами. **Противопухольные препараты:** палонсетрон не снижает активность противопухольных препаратов (цисплатин, циклофосфамид, цитарабин, доксорубин, митомин). **Серотонинергические препараты:** одновременное применение палонсетрона с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норэпинефрина повышает риск развития серотонинового синдрома (изменение состояния сознания, нестабильность функции периферической нервной системы и нервно-мышечные нарушения). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Оницит[®] может вызвать увеличение времени прохождения содержимого по кишечнику. Поэтому требуется специальный контроль состояния пациентов с симптомами подострой непроходимости кишечника или запорами в анамнезе. В связи с приемом палонсетрона в дозе 750 мкг выявлены два случая развития запора с опосредованным, потребовавшие госпитализации пациентов. Во всех исследованных дозах палонсетрон не вызывал клинически значимого удлинения интервала QT (QTc). Специальное исследование с акцентом на оценку влияния на интервал QT/QTc было проведено при участии здоровых добровольцев для получения исчерпывающих данных, демонстрирующих влияние палонсетрона на интервал QT/QTc. Однако, как и в случае других антагонистов рецепторов 5-НТ₃, следует соблюдать осторожность при применении палонсетрона у пациентов с удлинением или вероятностью возникновения удлинения интервала QT, включая пациентов с личным или семейным анамнезом удлинения интервала QT, с нарушениями электролитного баланса, с постоянной сердечной недостаточностью, брадикардией, нарушениями проводимости и пациентов, получающих антиаритмические препараты или другие лекарственные средства, которые вызывают удлинение интервала QT или с нарушениями электролитного баланса. Перед применением антагонистов рецепторов 5-НТ₃ необходимо скорректировать гипокалиемию и гипомagneмию. Были получены сообщения о серотониновом синдроме при применении антагонистов 5-НТ₃ в качестве монотерапии или в комбинации с другими серотонинергическими препаратами (включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина-норэпинефрина (ИОЗСН)). Поэтому, рекомендуется наблюдать пациентов в отношении симптомов, сходных с серотониновым синдромом. Препарат Оницит[®] не следует назначать для профилактики или лечения тошноты и рвоты после проведения химиотерапии, за исключением случаев проведения другой химиотерапии. Один флакон препарата содержит менее чем 1 ммоль натрия (23 мг), т.е. не содержит натрия. В доклинических исследованиях палонсетрон только в очень высоких концентрациях может блокировать ионные каналы, участвующие в деполаризации и реполяризации желудочков, а также пролонгировать продолжительность потенциала действия. Влияние палонсетрона на интервал QT оценивалось в двойном слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах с применением плацебо и положительным контролем (моксифлоксацином) у взрослых мужчин и женщин. Целью являлась оценка эффектов ЭКГ палонсетрона, вводимого внутривенно в однократных дозах 0,25 мг, 0,75 или 2,25 мг у здоровых добровольцев. Исследование не продемонстрировало влияния на продолжительность интервала QT/QTc, а также на любой другой интервал ЭКГ в дозах до 2,25 мг. Клинически значимых изменений ЧСС, атриовентрикулярной проводимости и сердечной реполяризации отмечено не было. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА.** По рецепту.

Распространяется по лицензии Хелсинг Хелскеа СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения. RU-Oni-02-2022-v01-print. Дата одобрения — октябрь 2022

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел.: (495)-785-01-00, доб. 158; факс: (495)-785-01-01



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



нетупитант/палоносетрон

ПЕРВАЯ и ЕДИНСТВЕННАЯ
ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АНТИЭМЕТИКОВ
для ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ и РВОТЫ,
ИНДУЦИРУЕМЫХ ХИМИОТЕРАПИЕЙ,
ИМЕЮЩАЯ ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ
В ОДНОЙ КАПСУЛЕ 1,2,*



Комбинация палоносетрона – мощного антагониста 5-HT₃ рецепторов, и нетупитанта – высокоселективного длительно действующего антагониста NK₁ рецепторов^{1,3,4,6}

Полный ответ** на применение **Акинзео®** наблюдался у ~90%*** пациентов, получающих ВЭХТ с цисплатином⁵

Резюме

* Препарат Акинзео показан для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатина, и для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренноэметогенной химиотерапии.

** Полный ответ: отсутствие рвоты и отсутствие потребности в применении резервной терапии (rescue medication)

*** Полный ответ наблюдался у 88,6% пациентов в течение обеих фаз ТРХТ в острую фазу – у 98,5%, в отсроченную фазу – у 90,4%

Международное рандомизированное двойное слепое исследование фазы III в параллельных группах с участием 1455 пациентов, ранее не получавших химиотерапию и находившихся на умеренно эметогенной (антрациклин-циклофосфамид) химиотерапии. Оценивалась эффективность и безопасность однократной пероральной дозы комбинации нетупитанта 300 мг и палоносетрона 0,5 мг по сравнению с однократной пероральной дозой (0,5 мг) палоносетрона. Все пациенты также получали пероральный дексаметазон только в первый день (12 мг в группе «нетупитант+палоносетрон» и 20 мг в группе палоносетрона). Первичной конечной точкой эффективности был полный ответ (ПТО: отсутствие потребности в применении резервной терапии) в течение отсроченной (25–120 ч) фазы в цикле 1^й.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Акинзео® ЛП 005845 от 11.10.2019 (с изменениями от 17.01.2022).

2. Aspro M, et al. Future Oncol. 2019;15(10):1067-1084.

3. Aspro M, et al. Ann Oncol. 2014;25(7):1328-33.

4. Price KL, et al. ACS Chem Neurosci. 2016 Dec 21;7(12):1641-1646.

5. Hesketh P.J., et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-1346.

6. Gralla et al. 2014 pivotal trial as reference.

Краткая информация по медицинскому применению препарата АКИНЗЕО®. Регистрационный номер: ЛП 005845 от 11.10.2019 (с изменениями от 17.01.2022). **Торговое наименование:** Акинзео®. **Международное непатентованное наименование (МНН):** Нетупитант + палоносетрон. **Лекарственная форма:** Капсулы, 300 мг + 0,5 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** Противорвотное средство, серотониновых рецепторов (5-HT₃) антагонист. Код АТХ: A04AA055. **Показания к применению:** Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатина; профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренной химиотерапии. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующим веществам или любому другому компоненту препарата. Детский возраст до 18 лет. Беременность. **С осторожностью:** у пациентов со склонностью к увеличению интервала QT. Беременность и период грудного вскармливания: Планирование беременности. Женщинам, планирующим беременность, перед началом приема препарата рекомендуется убедиться в ее отсутствии. Необходимо принимать контрацептивы в течение 1 месяца после окончания терапии препаратом Акинзео®. Беременность. Исследования на животных показали токсическое воздействие нетупитанта на репродуктивную функцию, включая развитие тератогенного эффекта у кроликов. Применение препарата Акинзео® во время беременности противопоказано. Период грудного вскармливания. Неизвестно, выделяются ли палоносетрон или нетупитант в грудное молоко. Риски для новорожденного не исключены. Не следует применять препарат Акинзео® в период грудного вскармливания. После окончания терапии препаратом Акинзео® рекомендуется еще в течение 1 месяца воздерживаться от кормления грудью. **Способ применения и дозы:** Для перорального применения. Капсулу необходимо проглатывать целиком независимо от приема пищи. Одну капсулу принять примерно за один час до начала каждого цикла химиотерапии. При одновременном применении с препаратом Акинзео® рекомендуемая пероральная доза дексаметазона должна быть снижена на 50 %. **Пациенты пожилого возраста.** Коррекция дозы для пациентов пожилого возраста не требуется. Пациенты старше 75 лет должны принимать препарат с осторожностью в связи с длительным периодом полувыведения активных веществ и ограниченным опытом применения у данной группы пациентов. **Дети.** Эффективность и безопасность применения препарата Акинзео® у детей не установлена. Препарат Акинзео® противопоказан у детей младше 18 лет. **Пациенты с нарушением функции почек.** Коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью от легкой до тяжелой степени не требуется. У пациентов с терминальной стадией заболевания почек, нуждающихся в гемодиализе, данные по эффективности и безопасности препарата Акинзео® у таких пациентов недоступны. Применение препарата Акинзео® таким пациентам не рекомендуется. **Пациенты с нарушением функции печени.** Коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью от легкой до умеренной степени не требуется. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени препарат Акинзео® следует использовать с осторожностью в связи с ограниченностью данных о применении препарата Акинзео® у данной группы. **Побочные эффекты:** Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты препарата Акинзео® – головная боль (3,6%), запор (3,0%) и усталость (1,2%). Ни один из этих случаев не был серьезным. Профиль безопасности препарата Акинзео® оценивали в трех двойных слепых активностно-контролируемых исследованиях у 1169 онкологических, получающих по крайней мере один курс высоко- или умеренноэметогенной химиотерапии. **Инфекции и инвазии.** Редко: цистит. **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы.** Нечасто: нейтропения, лейкоцитоз; редко: лейкопения, лейкоцитоз. **Нарушения со стороны обмена веществ и питания.** Нечасто: снижение аппетита; редко: гипонатриемия. **Нарушения психики.** Нечасто: бессонница; редко: острый психоз, смена настроения, нарушение сна. **Нарушения со стороны нервной системы.** Часто: головная боль; нечасто: тошнота; редко: глоссопатия. **Нарушения со стороны органов чувств.** Нечасто: головокружение; редко: конъюнктивит, размытое зрение. **Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.** Нечасто: аритмическая блокада первой степени, кардиомиопатия, нарушение проводимости сердца; редко: аритмия, атриовентрикулярная блокада второй степени, блокада ножек пучка Гиса, недостаточность митрального клапана, ишемия миокарда, желудочковая экстрасистолия. **Со стороны органов кровообращения.** Нечасто: гипертония; редко: гипотензия. **Нарушения со стороны дыхательной системы.** Нечасто: икота. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.** Часто: запор; нечасто: боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота; редко: дисфагия, обложенный язык. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей.** Нечасто: алопеция, крапивница. **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани.** Редко: боль в спине. **Общие нарушения.** Часто: усталость; нечасто: астеня; редко: жар, боль в груди, изменение вкусовых ощущений. **Случаи из исследований.** Нечасто: повышение уровня печеночных трансаминаз, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня креатинина в крови, удлиненный интервал QT в ЭКГ; редко: повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, снижение сегмента ST в ЭКГ, отклонение сегмента ST-T в ЭКГ, повышение уровня тропонина. **Передозировка.** Специальной информации о передозировке препаратом Акинзео® при терапии нет. Из-за противозастойной активности нетупитанта и палоносетрона, рвота, вызванная лекарственными средствами, может быть неэффективной. В случае передозировки препаратом Акинзео® ввиду высокого объема распределения нетупитанта и палоносетрона диализ может быть неэффективен. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Запор. Так как палоносетрон может увеличивать время прохождения в кишечнике, пациентов, страдающих от запоров или с признаками подострой непроходимости кишечника, следует наблюдать после приема. **Серотониновый синдром.** Сообщалось о случаях серотонинового синдрома с использованием 5-HT₃ антагонистов в качестве монотерапии, либо в сочетании с другими серотонинергическими лекарственными средствами, (в том числе селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторами обратного захвата норадреналина и серотонина (ИОЗНС). Рекомендуется соответствующее наблюдение пациентов с серотониновым синдромом. **Синдром удлиненного интервала QT.** В исследовании ЭКГ у здоровых добровольцев принимавших нетупитант перорально по 200 или 600 мг, в сочетании с палоносетроном, 0,5 мг или 1,5 мг, клинически значимого влияния на параметры ЭКГ выявлено не было. Однако, поскольку препарат Акинзео® содержит антагонист рецепторов 5-HT₃, следует проявлять осторожность при его одновременном приеме с лекарственными средствами, которые удлиняют интервал QT для пациентов, у которых диагностировалось, или может развиться удлинение интервала QT. За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Акинзео®, капсулы, 300 мг + 0,5 мг. ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». Распространяется по лицензиям Хелсинг Хельсика СА, Швейцария.

Распространяется по лицензиям Хелсинг Хельсика СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения.

RU-AKY-06-2023-v01-print, Дата одобрения: 12.05.2023.

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел.: (495)-785-01-00, доб. 158; факс: (495)-785-01-01



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ