

Обзор II Научно-практической
конференции «Достижения,
проблемы и перспективы
в гематологии» в гибридном
формате

PD-1 и LAG-3 как ранние маркеры
прогноза при терапии больных
хроническим лимфолейкозом

Молекулярные маркеры
как возможные предикторы
эффективности таргетной
терапии миелофиброза

Подходы к диагностике и терапии
H3K27M-измененных диффузных
срединных глиом детского возраста

Изатуксимаб в терапии
рефрактерной и рецидивирующей
множественной миеломы

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

4 2023
Том 18 /
Volume 18

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.

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

Выпускающий редактор Н.В. Жукова
Корректоры: Т.Н. Помидуйко, Е.С. Самойлова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

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

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

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

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

Онкогематология. 2023. Том 18.
№ 4. 1–244.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2023
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42167.
Отпечатано в типографии
«Лайдер принт». 105082, Москва,
Переведеновский пер., 13, стр. 16.
Тираж 3000 экз. Бесплатно.
<http://oncohematology.abvpress.ru>

4^{ТОМ 18}
'23

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)

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкогематология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, онкогематология (ОГ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу larionova1951@yandex.ru с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в ОГ». С обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

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

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

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

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

ONCO HEMATOLOGY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

<http://oncohematology.abvpress.ru>

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

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

FOUNDED IN 2005

4 Vol. 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
Proofreaders: T.N. Pomiluyko, E.S. Samoyova

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. 4. 1–244.

© PH "ABV-Press", 2023
Pressa Rossii catalogue index: 42167.

Printed at the Leader Print Ltd
Bld. 16, 13 Perevedenovsky lane,
Moscow 105082.

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)

II НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ДОСТИЖЕНИЯ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ В ГЕМАТОЛОГИИ»

Е.Э. Шиллер

Обзор 1-го дня II Научно-практической конференции в гибридном формате
«Достижения, проблемы и перспективы в гематологии». Лечение и диагностика пациентов
с орфанными заболеваниями 16

В.А. Шуваев

Обзор 2-го дня II Научно-практической конференции в гибридном формате
«Достижения, проблемы и перспективы в гематологии». Лечение и диагностика пациентов
с онкогематологическими заболеваниями 25

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

С.В. Семочкин, В.В. Лунин, М.А. Вернюк, А.А. Феденко

Клинический случай применения помалидомида в поддерживающей терапии после
salvage аутологичной трансплантации гемопоэтических клеток у пациента
с рецидивирующей множественной миеломой 51

*Г.Ш. Сафуанова, Ю.Р. Мансурова, А.А. Латыпова, А.У. Багаутдинова,
Т.Ю. Роженькова, Ч.Х. Валиахметова*

Клинический случай гигантской экстрамедуллярной плазмцитомы у пациентки
с множественной миеломой 58

*А.Л. Чернышова, А.А. Черняков, Н.О. Попова, Т.Л. Кравчук, Ю.М. Трущук,
О.С. Диль, С.Э. Красильников, В.А. Антипов, А.О. Шумейкина*

Сочетание лимфопролиферативных заболеваний и беременности. 64

РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

*Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова, Ф.М. Аббасбейли, О.Л. Тимофеева,
Н.А. Купрышина, Т.Т. Валиев*

Элутузумаб в терапии пациентов с рефрактерной и рецидивирующей множественной
миеломой. Опыт отделения онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» 70

*Д.И. Шихбабаева, О.Ю. Виноградова, А.Л. Неверова, М.М. Панкрашкина,
М.В. Черников, Е.О. Деткина, Ю.Н. Кобзев, С.Г. Малахо, В.В. Птушкин*

Таргетная терапия продвинутых форм системного мастоцитоза
в реальной клинической практике 78

*Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова, Ф.М. Аббасбейли, О.Л. Тимофеева,
Т.Т. Валиев, Н.А. Купрышина, А.Г. Жуков*

Изатуксимаб в терапии рефрактерной и рецидивирующей множественной миеломы:
обзор литературы и клиническое наблюдение 90

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И УСПЕХИ ЛЕЧЕНИЯ

Д.А. Моргачева, Д.А. Ситовская, Ю.В. Диникина

Подходы к диагностике и терапии НЗК27М-измененных диффузных срединных
глиом у детей: обзор литературы 104

*О.Ю. Виноградова, Д.И. Шихбабаева, Ю.Н. Кобзев, А.Л. Неверова, М.М. Панкрашкина,
С.Г. Малахо, М.В. Черников, М.А. Мурзабекова, А.Г. Попова, Л.Б. Егорян,
А.В. Кречетова, В.В. Птушкин*

Молекулярные маркеры как возможные предикторы эффективности таргетной
терапии миелофиброза: одноцентровое исследование 115

Т.Ю. Павлова, Т.Т. Валиев

Диагностические и терапевтические подходы при лимфобластных лимфомах из клеток-предшественниц у детей и подростков 135

К.Е. Кацуба, Л.А. Крамынин, М.А. Слюсаренко, А.В. Шалаев, В.В. Шаройко, А.А. Валитова, А.С. Артемьева, П.И. Крживицкий, Л.В. Филатова, А.В. Малек

Диагностический потенциал CD30(+)-нановезикул плазмы при лимфоме Ходжкина 145

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

О.Н. Селютина, И.Б. Лысенко, Н.К. Гуськова, И.А. Новикова, Е.Ю. Златник, Т.Ф. Пушкарева, Н.В. Николаева, И.А. Камаева, Е.А. Капуза, Я.С. Гайсултанова, Л.Я. Розенко

PD-1 и LAG-3 как ранние маркеры прогноза при терапии больных хроническим лимфолейкозом 156

К.А. Никифорова, И.В. Гальцева, Е.Н. Паровичникова

Функциональные особенности натуральных клеток-киллеров при остром миелоидном лейкозе 163

Д.Ю. Ключников, Ю.Ю. Тетерина, О.В. Тюмина, И.Л. Давыдкин

Частоты генов и генотипов иммуноглобулиноподобных рецепторов натуральных киллерных клеток в популяции Самарской области 172

Е.О. Куневич, И.С. Мартынкевич, М.А. Михалева, А.Н. Богданов, Е.В. Мотыко, А.Ю. Кувшинов, С.В. Сидоркевич, С.В. Волошин

Перспективы применения высокопроизводительного секвенирования у пациентов с фолликулярной лимфомой 181

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОТДЕЛЕНИЙ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

О.А. Алешина, Т.П. Никитина, Н.М. Порфирьева, Д.Э. Выборных, Е.Н. Паровичникова, Т.И. Ионова

Актuality аспекты профессионального выгорания у врачей-гематологов и среднего медицинского персонала гематологических отделений в условиях пандемии COVID-19 196

АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Е.С. Лыгина, Е.А. Андреева, М.А. Русина, Ю.В. Диникина

Анализ осложнений острых лейкозов у детей в дебюте заболевания и во время индукционной химиотерапии 213

В.А. Хышова, И.Г. Рехтина, Н.И. Зозуля, И.В. Грибкова, Л.П. Менделеева

Профилактика тромботических осложнений у пациентов с AL-амилоидозом 225

С.Г. Захаров, Т.А. Митина, А.В. Захарова, Р.В. Варданян, Е.В. Катаева, Ю.Б. Черных, Л.Л. Высоцкая, Л.В. Иваницкий, И.Н. Контиевский, О.П. Мадзяра, О.Р. Журавлев, Н.В. Горгун, З.М. Харасова

Осложнения терапии глюкокортикостероидами у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой 233

II SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE "ACHIEVEMENTS, PROBLEMS AND PROSPECTS IN HEMATOLOGY"

E.E. Shiller

Review of the 1st day of the II Scientific and Practical Conference in a hybrid format "Achievements, problems and prospects in hematology". Treatment and diagnosis of patients with orphan diseases 16

V.A. Shuvaev

Review of the 2nd day of the II Scientific and Practical Conference in a hybrid format "Achievements, problems and prospects in hematology". Treatment and diagnosis of patients with hematological malignancies 25

HEMATOLOGIC MALIGNANCIES: TREATMENT

S.V. Semochkin, V.V. Lunin, M.A. Vernyuk, A.A. Fedenko

Case report: pomalidomide as maintenance after salvage autologous stem cell transplantation in a patient with relapsed multiple myeloma. 51

G.Sh. Safuanova, Yu.R. Mansurova, A.A. Latypova, A.U. Bagautdinova, T.Yu. Rozhenkova, Ch.Kh. Valiakhmetova

Clinical case of giant extramedullary plasmacytoma in a patient with multiple myeloma 58

A.L. Chernyshova, A.A. Chernyakov, N.O. Popova, T.L. Kravchuk, Yu.M. Trushchuk, O.S. DiP', S.E. Krasil'nikov, V.A. Antipov, A.O. Shumeykina

Combination of lymphoproliferative diseases and pregnancy 64

RARE AND COMPLEX CLINICAL SITUATIONS: DIAGNOSIS AND TREATMENT CHOICE

Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova, F.M. Abbasbeyli, O.L. Timofeeva, N.A. Kupryshina, T.T. Valiev

Elotuzumab in the treatment of patients with refractory and relapsed multiple myeloma. Experience of the Lapino Clinical Hospital Oncohematology Department 70

D.I. Shikhbabaeva, O.Yu. Vinogradova, A.L. Neverova, M.M. Pankrashkina, M.V. Chernikov, E.O. Detkina, Yu.N. Kobzev, S.G. Malakho, V.V. Ptushkin

Targeted therapy for advanced forms of systemic mastocytosis in real clinical practice 78

Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova, F.M. Abbasbeyli, O.L. Timofeeva, T.T. Valiev, N.A. Kupryshina, A.G. Zhukov

Isatuximab in the treatment of refractory and relapsed multiple myeloma: literature review and case report 90

NEW DIRECTIONS, DIAGNOSTIC POSSIBILITIES AND TREATMENT ADVANCES

D.A. Morgacheva, D.A. Sitovskaia, Yu.V. Dinikina

Diagnostic and therapeutical approaches to H3K27M-altered diffuse midline glioma in children: a review 104

O.Yu. Vinogradova, D.I. Shikhbabaeva, Yu.N. Kobzev, A.L. Neverova, M.M. Pankrashkina, S.G. Malakho, M.V. Chernikov, M.A. Murzabekova, A.G. Popova, L.B. Egoryan, A.V. Krechetova, V.V. Ptushkin

Molecular markers as possible efficacy predictors of targeted therapy for myelofibrosis: single-center study 115

T. Yu. Pavlova, T. T. Valiev

Diagnostic and therapeutic approaches for lymphoblastic lymphomas from progenitor cells in children and adolescents 135

K. E. Katsuba, L. A. Kramynin, M. A. Slyusarenko, A. V. Shalaev, V. V. Sharoyko,

A. A. Valitova, A. S. Artem'eva, P. I. Krzhivitskiy, L. V. Filatova, A. V. Malek

Diagnostic potential of plasma CD30(+) small extracellular vesicles in Hodgkin lymphoma 145

CURRENT BASIC RESEARCH IN PRACTICAL MEDICINE

O. N. Selyutina, I. B. Lysenko, N. K. Guskova, I. A. Novikova, E. Yu. Zlatnik, T. F. Pushkareva,

N. V. Nikolaeva, I. A. Kamaeva, E. A. Kapuza, Ya. S. Gaysultanova, L. Ya. Rozenko

PD-1 and LAG-3 as early prognostic markers in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia 156

K. A. Nikiforova, I. V. Galtseva, E. N. Parovichnikova

Functional features of natural killer cells in acute myeloid leukemia 163

D. Yu. Klyuchnikov, Yu. Yu. Teterina, O. V. Tyumina, I. L. Davydkin

Gene and genotype frequencies of immunoglobulin-like natural killer cell receptors in the population of Samara region 172

E. O. Kunevich, I. S. Martynkevich, M. A. Mikhaleva, A. N. Bogdanov,

E. V. Motyko, A. Yu. Kuvshinov, S. V. Sidorkevich, S. V. Voloshin

Perspectives for next generation sequencing in patients with follicular lymphoma 181

CURRENT ASPECTS OF HEMATOLOGY DEPARTMENTS DURING COVID-19 PANDEMIC

O. A. Aleshina, T. P. Nikitina, N. M. Porfirieva, D. E. Vybornykh,

E. N. Parovichnikova, T. I. Ionova

Important issues of professional burnout among hematologists and hematology department nursing staff during the COVID-19 pandemic 196

SUPPORTIVE THERAPY ASPECTS

E. S. Lygina, E. A. Andreeva, M. A. Rusina, Yu. V. Dinikina

Analysis of acute leukemia complications in children at the disease onset and during induction chemotherapy 213

V. A. Khyshova, I. G. Rekhtina, N. I. Zozulya, I. V. Gribkova, L. P. Mendeleva

Prevention of thrombotic complications in patients with AL amyloidosis 225

S. G. Zakharov, T. A. Mitina, A. V. Zakharova, R. V. Vardanyan, E. V. Kataeva,

Yu. B. Chernykh, L. L. Vysotskaya, L. V. Ivanitskiy, I. N. Kontievskiy, O. P. Madzyara,

O. R. Zhuravlev, N. V. Gorgun, Z. M. Kharasova

Glucocorticosteroid-induced complications in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura 233

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-16-24>

Для цитирования: Шиллер Е.Э. Обзор 1-го дня II Научно-практической конференции в гибридном формате «Достижения, проблемы и перспективы в гематологии». Лечение и диагностика пациентов с орфанными заболеваниями. Онкогематология 2023;18(4):16–24. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-16-24>

For citation: Shiller E.E. Review of the 1st day of the II Scientific and Practical Conference in a hybrid format “Achievements, problems and prospects in hematology”. Treatment and diagnosis of patients with orphan diseases. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(4):16–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-16-24>

Обзор 1-го дня II Научно-практической конференции в гибридном формате «Достижения, проблемы и перспективы в гематологии»

Лечение и диагностика пациентов с орфанными заболеваниями

16–17 июня 2023 г., Коломна

16–17 июня 2023 г. в Коломне (Московская обл.) состоялась II Научно-практическая конференция в гибридном формате «Достижения, проблемы и перспективы в гематологии», организованная Ассоциацией гематологов Московской области. Первый день мероприятия был посвящен проблемам и перспективам лечения орфанных заболеваний. Ведущие российские эксперты поделились своим опытом наблюдения и лечения пациентов крайне редких категорий — с заболеваниями свертывающей системы крови и пароксизмальной ночной гемоглобинурией, а также достижениями последних лет, позволяющими таким больным вести практически нормальный образ жизни, адекватно социализироваться.

Редкие, орфанные, заболевания — это заболевания, затрагивающие небольшую часть популяции. Для стимуляции их исследований и создания лекарств для них (орфанные препараты) обычно требуется поддержка со стороны государства. Многие редкие заболевания являются генетическими и, следовательно, сопровождают человека в течение всей жизни, даже если симптомы проявляются не сразу.

В России редкими предлагается считать заболевания с распространенностью не более 10 случаев на 100 тыс. населения. За последние годы регистрируется постоянный рост числа пациентов с орфанными болезнями. Это связано, с одной стороны, с улучшением диагностики пациентов этой группы, с другой — с увеличением продолжительности жизни таких больных благодаря внедрению в клиническую практику инновационных препаратов, позволяющих стабилизировать состояние пациентов и значительно улучшить качество их жизни.

Гемофилия — самое изученное из всех орфанных заболеваний. Поэтому неслучайно большая часть 1-го дня конференции была посвящена именно ей.

В докладе «Эволюция факторной терапии гемофилии А» **Е.Э. Шиллер** показала, как изменялся подход к терапии гемофилии А в течение последних десятилетий. От первых попыток остановить кровотечения у больных гемофилией плохо очищенными препаратами крови, приводящими к глубокой инвалидизации пациентов этой группы, за последние 30 лет мы пришли к генно-инженерным технологиям, с применением которых пациенты с гемофилией ведут абсолютно полноценную жизнь с продолжительностью, практически не отличающейся от общепопуляционной (рис. 1).

За эти годы существенно изменилась терапия гемофилии, она стала основываться на индивидуальном подходе к пациенту, его образу жизни (рис. 2).

В настоящее время терапия гемофилии по-прежнему связана с постоянным внутривенным введением концентрата фактора свертывания, поэтому многие производители идут по пути создания препаратов пролонгированного действия, позволяющих значительно уменьшить годовое число инъекций без снижения эффективности терапии. Поэтому важное место в докладе

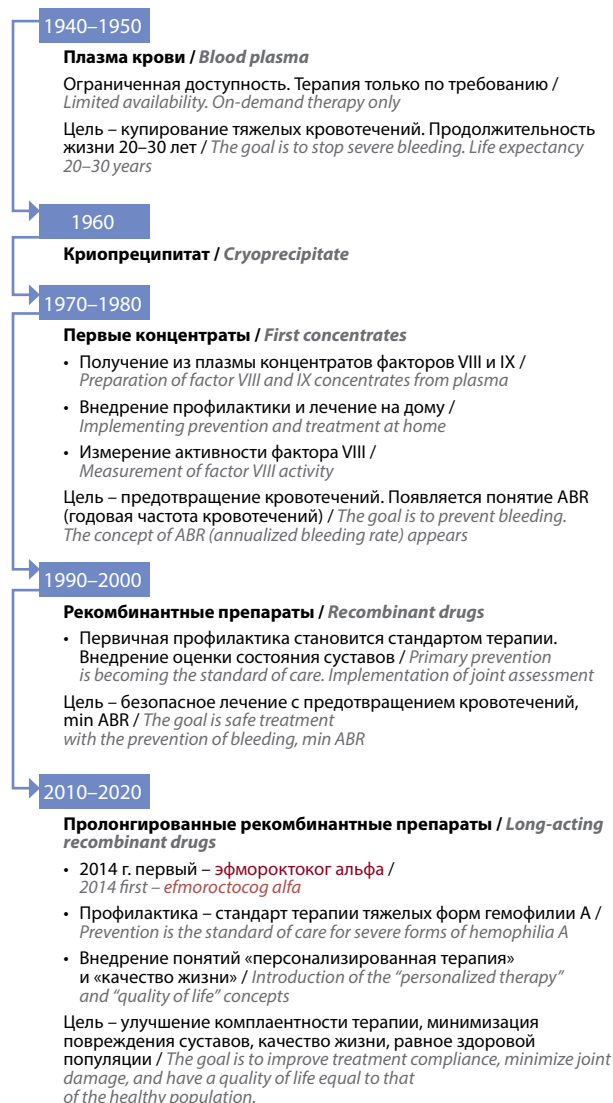


Рис. 1. История развития факторной терапии гемофилии А
 Fig. 1. History of hemophilia A factor therapy development

занимал обзор нового пролонгированного концентрата фактора VIII эфморектоког альфа (рис. 3).

Таким образом, в лечении гемофилии произошло множество изменений и мы продолжаем двигаться вперед для улучшения терапии и создания более комфортных условий жизни для пациентов этой группы.

Продолжая тему оказания помощи пациентам с гемофилией, Т.А. Митина в докладе «Ведение больных с гемофилией А в Московской области: перспективы и возможности для оптимизации лекарственного обеспечения» остановилась на особенностях клинического течения гемофилии и необходимости проведения профилактического лечения пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми формами заболевания (рис. 4).

Особое место в докладе было отведено организации помощи взрослым пациентам в регионе, где на сегод-

- Профилактическая терапия должна позволять пациентам с гемофилией вести **здоровый и активный образ жизни**, включая участие в большинстве физических и социальных мероприятий, как и людям без гемофилии / Preventive therapy should enable people with hemophilia to lead **healthy and active lifestyles**, including participation in most physical and social activities, as people without hemophilia
- Для пациентов, получающих концентраты фактора VIII, которым была бы полезна оптимизация профилактики, рекомендуется **индивидуальный мониторинг фармакокинетики** / For patients receiving factor VIII concentrates who would benefit from optimization of prophylaxis, **individual pharmacokinetic monitoring** is recommended
- Ранее минимальная остаточная активность фактора свертывания крови 1 % считалась адекватной целью. Однако при такой активности фактора сохраняется риск возникновения спонтанных кровотечений, и на сегодняшний день общепризнаны более высокие минимальные уровни – 3–5 % и выше / Previously, a minimum residual coagulation factor activity of 1 % was considered an adequate target. However, with such factor activity, the risk of spontaneous bleeding remains, and today higher minimum levels are generally accepted – 3–5 % and above
- Чем выше постоянная минимальная активность фактора, тем меньше кровотечений, а при исходном уровне фактора VIII **выше 15 %** спонтанные кровотечения практически не встречаются / The higher the constant minimum factor activity, the less bleeding, and when the initial factor VIII level is **above 15 %**, spontaneous bleeding practically does not occur.

Рис. 2. Ключевые обновления рекомендаций Всемирной федерации гемофилии (WFH, 2020)

Fig. 2. Key updates to World Federation of Hemophilia (WFH, 2020) guidelines

нящий день создана четкая структурированная система маршрутизации и лечения пациентов с орфанными заболеваниями (рис. 5).

На сегодняшний день в Московской области обеспечивается помощь пациентам по профилю «гематология» на высоком профессиональном уровне, занимая рейтинговое 13-е место по стране, несмотря на значительную территорию, и 2-е место по населению.

Доля пациентов с гемофилией в регионе составляет 4,27 % от общего числа больных, зарегистрированных в России, что в 3,6 раза выше, чем в среднем по стране. Московская область входит в тройку регионов с наибольшим числом пациентов с гемофилией в стране и, несмотря на это, в десятку регионов по обеспечению больных инновационным лечением (рис. 6).

Лектор подчеркнула необходимость лекарственного обеспечения пациентов с гемофилией в соответствии с государственными нормативами, регулярного диспансерного наблюдения за пациентами, оптимизации лекарственного обеспечения в целях улучшения показателей региона.



Среднегодовая частота кровотечений на фоне применения эфмороктокога альфа составляет 1,5 против 2,3 в группе FVIII со СПВ / The annualized bleeding rate with efmoctocog alfa was 1.5 versus 2.3 in the FVIII with SHL group

При применении эфмороктокога альфа требовалось меньше инфузий, чем при использовании FVIII со СПВ. Разница в среднегодовой частоте введений составила -54,8 (-64,6...-45,0) / Fewer infusions were required with efmoctocog alfa than with FVIII with SHL. The difference in average annual administrations frequency was -54.8 (-64.6...-45.0)

Объем потребления эфмороктокога альфа был сопоставим с FVIII со СПВ. Разница в среднегодовом объеме потребления составила -45 695 (-70 415...-20 974) ME / The volume of efmoctocog alfa consumption was comparable to FVIII with SHL. The difference in average annual consumption was -45,695 (-70,415...-20,974) IU

Терапия эфмороктокогом альфа переносилась хорошо, ингибиторов FVIII не выявлено, даже у пациентов с их наличием в анамнезе / Therapy with efmoctocog alfa was well tolerated; no FVIII inhibitors were identified, even in patients with a history of them

Рис. 3. Применение эфмороктокога альфа в реальной клинической практике. Исследование A-SURE. FVIII со СПВ – препарат фактора VIII со стандартным периодом полувыведения

Fig. 3. Use of efmoctocog alfa in real clinical practice. A-SURE Study. FVIII with SHL – a factor VIII with a standard half-life



Показаниями для проведения постоянной профилактической заместительной терапии являются: / Indications for continuous preventive replacement therapy are:

- тяжелая форма гемофилии / severe form of hemophilia
- среднетяжелая форма гемофилии при развитии хотя бы одного эпизода гемартроза или выраженных геморрагических проявлений другой локализации / moderate form of hemophilia with the development of at least one episode of hemarthrosis or severe hemorrhagic manifestations of another localization

Пациентам с активностью фактора более 3 % постоянное или длительное профилактическое лечение необходимо при повторных кровоизлияниях в суставы, появлении признаков синовита или артропатии, выраженных геморрагических проявлениях, требующих частых введений концентратов факторов свертывания / In patients with factor activity of more than 3 %, continuous or long-term preventive treatment is necessary for repeated hemorrhages in the joints, signs of synovitis or arthropathy, severe hemorrhagic manifestations requiring frequent administration of coagulation factor concentrates



Рис. 4. Необходимость профилактической терапии больных гемофилией А (Клинические рекомендации по ведению больных гемофилией, 2018)

Fig. 4. The need for preventive therapy in patients with hemophilia A (Clinical guidelines for the management of patients with hemophilia, 2018)

Отделение клинической гематологии и иммунотерапии
Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского / Department of Clinical Hematology and Immunotherapy, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute

Центр орфанных заболеваний Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского / Center for Orphan Diseases, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute

Гематологический кабинет Консультативно-диагностического центра Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского / Hematology office in the Consultative and Diagnostic Center, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute

Отделения в Московской области: / Departments in the Moscow region:

Реутов / Reutov
Королев / Korolev
Ногинск / Noginsk
Дубна / Dubna
Коломна / Kolomna
Воскресенск / Voskresensk
Домодедово / Domodedovo
Подольск / Podolsk
Долгопрудный / Dolgoprudny
Орехово-Зуево / Orekhovo-Zuevo
Ступино / Stupino
Клин / Klin
Раменское / Ramenskoe
Люберцы / Lyubertsy

Рис. 5. Гематологическая служба в Московской области

Fig. 5. Hematology service in the Moscow region

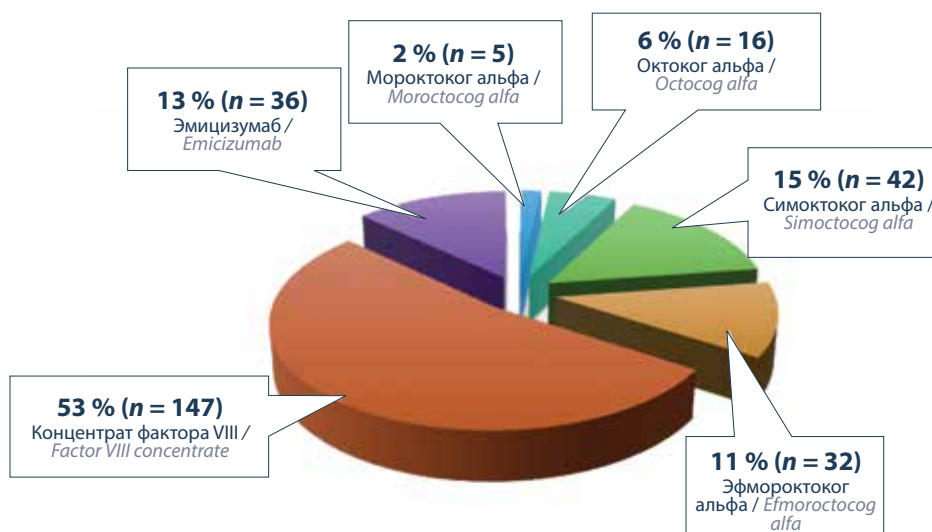


Рис. 6. Заявка по высокотратным нозологиям (2023): гемофилия А (взрослые и дети; $n = 278$)
 Fig. 6. Request for most expensive diseases (2023): hemophilia A (adults and children; $n = 278$)

С учетом того что гемофилия — это заболевание, проявляющееся в раннем детском возрасте, необходимо понимать, что пациенты, начинающие получать терапию у педиатров, по достижении 18 лет должны переходить под наблюдение гематолога, занимающегося лечением взрослых. Этому важному аспекту был посвящен доклад **Т.А. Митиной** «Преемственность терапии пациентов детского и взрослого возраста с гемофилией в Московской области».

Все пациенты с гемофилией по достижении 18 лет должны встать на учет в Центре орфанных заболеваний Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, где есть возможность не только наблюдения у гематолога, но и комплексного обследования взрослого населения специалистами других профилей (рис. 7). Это важно, так как продолжительность жизни пациентов с гемофилией за последние годы значительно увеличилась, следовательно, не исключена возможность проявления у них возрастных заболеваний, свойственных общей популяции и требующих наблюдения у врачей различных специализаций.

Докладчик подчеркнула, что по уровню обеспечения пациентов с гемофилией фактором VIII на душу населения Московская область не отстает от развитых стран Европейского союза.

Большинство пациентов с тяжелыми формами заболевания получают профилактическое лечение. Однако остаются группы некомплаентных больных, а также пациенты со сложным венозным доступом и наличием антител к вводимому фактору свертывания. Для терапии больных этой группы в Московской области с успехом начал применяться инновационный препарат эмицизумаб с подкожным путем введения (рис. 8).

Лектор подробно осветила клинические исследования, которые были проведены до начала внедрения

препарата в рутинную клиническую практику, отметив существенное улучшение качества жизни пациентов сложных когорт, в которых до сих пор не удавалось достичь полного контроля над кровотечениями при применении стандартных протоколов лечения, а также удобство подкожного введения эмицизумаба и практически отсутствие побочных эффектов при его использовании.

Опыт использования эмицизумаба поделилась **Е.Э. Шиллер** в докладе «Клинические аспекты применения эмицизумаба у детей с гемофилией А». Докладчик подчеркнула, что в практике детского гематолога особенно важно создать условия для комфортного и безопасного развития и роста пациента, не допустить возникновения поражения суставов. Сложный венозный доступ у маленьких пациентов, неконтролируемая активность детей с частой травматизацией зачастую делают эту цель недостижимой. На нескольких клинических примерах, сопровождаемых подробным обзором литературы аналогичных случаев из мировой практики, была показана эффективность нового препарата в лечении пациентов в возрасте от 1 мес.

Также было уделено внимание сложностям, возникающим у врачей при лечении пациентов с гемофилией А эмицизумабом: проблемам с диагностикой, требующей специально оснащенных лабораторий гемостаза, недостаточности опыта ведения пациентов, принимающих эмицизумаб, с сочетанной хирургической патологией, неполной комплаентности пациентов и их родителей, сложностям ведения пациентов в случае прорывных кровотечений, отсутствию знаний о препарате у врачей общей практики. Докладчик сделала выводы, что врачи-гематологи получили очень интересный и эффективный препарат для лечения гемофилии А, безусловно, имеющий большое будущее. Однако требуется набор опыта применения эмици-

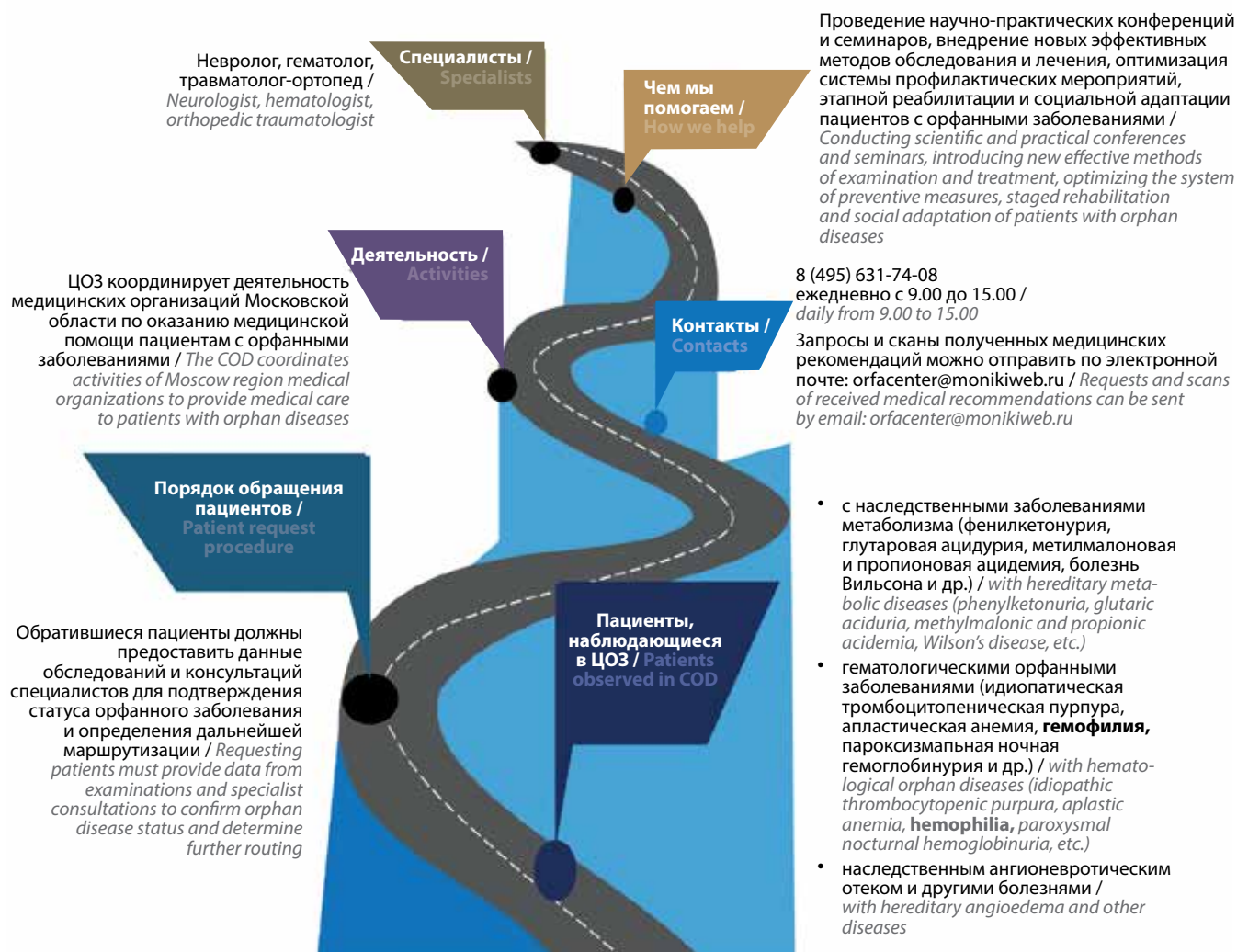


Рис. 7. Организация Центра орфанных заболеваний (ЦОЗ) Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского

Fig. 7. Structure of the Center for Orphan Diseases (COD), M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute

Эмицизумаб – первое зарегистрированное моноклональное антитело для лечения гемофилии А / Emicizumab is the first registered monoclonal antibody for hemophilia A treatment

Эмицизумаб – биспецифичное, гуманизированное антитело, миметик фактора VIII, связывает активированный фактор IX (FIXa) с фактором X (FX) для восполнения функции отсутствующего активированного фактора VIII / Emicizumab is a bispecific, humanized antibody, a factor VIII mimetic, that binds activated factor IX (FIXa) to factor X (FX) to replace the function of missing activated factor VIII

Единственный зарегистрированный препарат для лечения гемофилии с подкожным введением / The only registered drug for the treatment of hemophilia with subcutaneous administration

Вводится 1 раз в неделю, 1 раз в 2 нед и 1 раз в 4 нед / Injected once a week, once every 2 weeks and once every 4 weeks

Эмицизумаб зарегистрирован в России с 2 показаниями в качестве рутинной профилактики для предотвращения или снижения частоты кровотечений у пациентов: / Emicizumab is registered in Russia with 2 indications as routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding in patients:

- с гемофилией А (наследственный дефицит фактора VIII) с ингибиторами фактора VIII / with hemophilia A (hereditary factor VIII deficiency) with factor VIII inhibitors
- тяжелой формой гемофилии А (наследственный дефицит фактора VIII (<1 %)) без ингибиторов фактора VIII / with severe hemophilia A (hereditary factor VIII deficiency (<1 %)) without factor VIII inhibitors

Рис. 8. Общая характеристика лекарственного препарата эмицизумаб (электронный ресурс: <https://www.roche.ru/produkty/katalog/hemlibra> (дата обращения 28.04.2023))

Fig. 8. General characteristics of emicizumab (electronic resource: <https://www.roche.ru/produkty/katalog/hemlibra> (access date 28.04.2023))



Рис. 9. Проблемы лечения гемофилии

Fig. 9. Problems of hemophilia treatment

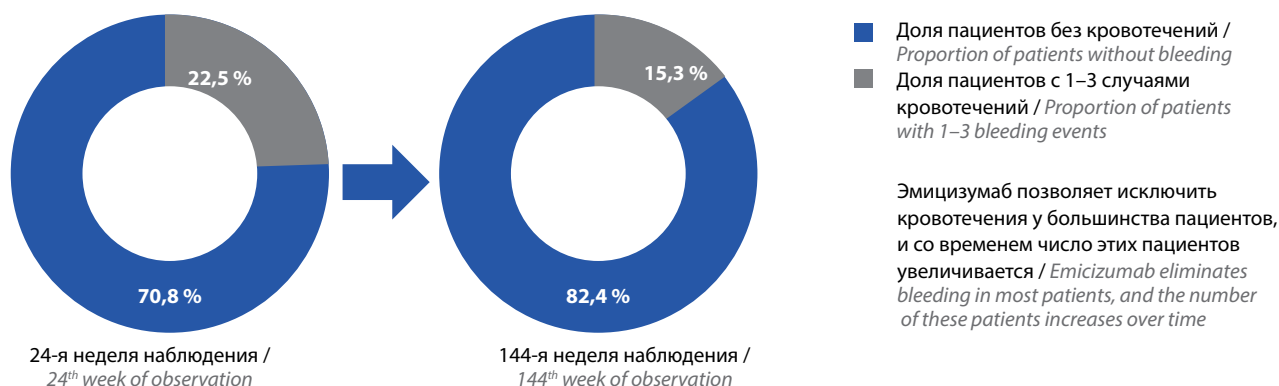


Рис. 10. Результаты анализа HAVEN1–4 после 144 нед наблюдения

Fig. 10. Results of HAVEN1–4 analysis after 144 weeks of follow-up

зумаба, чтобы сделать этот препарат по-настоящему безопасным для пациента и удобным для врача.

Заключительный доклад, посвященный инновационной терапии пациентов с гемофилией А «Новые возможности терапии пациентов с гемофилией А», сделал **С.Г. Захаров**. Он еще раз отметил, что несмотря на явный прогресс, многие проблемы лечения гемофилии остаются нерешенными (рис. 9).

Многие пациенты с гемофилией плохо социализируются, не могут создать семью, найти работу или ее продолжать. При невозможности подобрать эффективное профилактическое лечение до 70 % пациентов отмечают снижение физической активности вследствие поражения суставов. По результатам исследования HAVEN1–4 (рис. 10) Всемирная федерация гемофилии (WFH) в новые рекомендации включила эмицизумаб для проведения постоянного профилактического лечения.

Докладчик подчеркнул, что требуется обучить пациента с гемофилией или лица, осуществляющего уход за ним, технике подкожных инъекций, правилам купирования прорывных кровотечений, объяснить, что препарат применяется только для профилактического лечения, так как создает постоянный уровень активности гемостаза без пиков и падений, и не может использо-

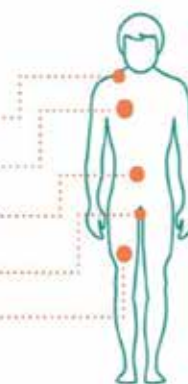
ваться для экстренного купирования кровотечений. При соблюдении указанных правил лечение эмицизумабом позволяет исключить кровотечения, что значительно улучшает качество жизни больного гемофилией А.

Проблеме лечения еще одного орфанного заболевания — пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) — был посвящен доклад **И.Н. Контиевского**. ПНГ — хроническое жизнеугрожающее редкое заболевание крови, характеризующееся комплемент-опосредованным внутрисосудистым гемолизом. ПНГ поражает мужчин и женщин всех возрастов и диагностируется в основном в возрасте от 30 до 35 лет. Расчетная распространенность ПНГ составляет 16 случаев на 1 млн населения, а заболеваемость данной патологией — 1,3 случая на 1 млн населения. Основные симптомы ПНГ представлены на рис. 11. Исторически до 35 % пациентов с ПНГ умирали в течение 5 лет после постановки диагноза по причине осложнений данного заболевания, несмотря на проведение наилучшей поддерживающей терапии. С момента введения таргетной терапии, прицельно воздействующей на систему комплемента, которая является частью иммунной системы, выживаемость пациентов с ПНГ увеличилась до уровня, аналогичного в общей популяции.

- При ПНГ пациенты могут испытывать ряд симптомов, которые варьируют и могут отличаться / Patients with PNH may experience a range of symptoms that vary and may differ
- Пациенты с высокой активностью заболевания (уровень ЛДГ более чем в 1,5 раза выше границы нормы) и 1 или более клиническими симптомами имеют повышенный риск тромбоэмболии / Patients with high disease activity (LDH level more than 1.5 times the normal limit) and 1 or more clinical symptoms have an increased risk of thromboembolism

Крайне важно регулярно оценивать уровень ЛДГ и отслеживать клинические признаки и симптомы ПНГ / It is essential to regularly assess LDH levels and monitor clinical signs and symptoms of PNH

Усталость / Fatigue 80 %
Анемия / Anemia 88–94 %
Дисфагия / Dysphagia 24 %
Одышка / Dyspnea 64 %
Боль в животе / Abdominal pain 44 %
Эректильная дисфункция / Erectile dysfunction 38 %
Гемоглобинурия / Hemoglobinuria 62 %



40–67 % случаев смерти от ПНГ обусловлены венозным или артериальным тромбозом / 40–67 % of deaths from PNH are due to venous or arterial thrombosis

8–18 % случаев смерти от ПНГ вызваны почечной недостаточностью / 8–18 % of deaths from PNH are caused by kidney failure

47 % пациентов страдают легочной гипертензией / 47 % of patients suffer from pulmonary hypertension

Рис. 11. Признаки и симптомы пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ). ЛДГ – лактатдегидрогеназа
Fig. 11. Signs and symptoms of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). LDH – lactate dehydrogenase

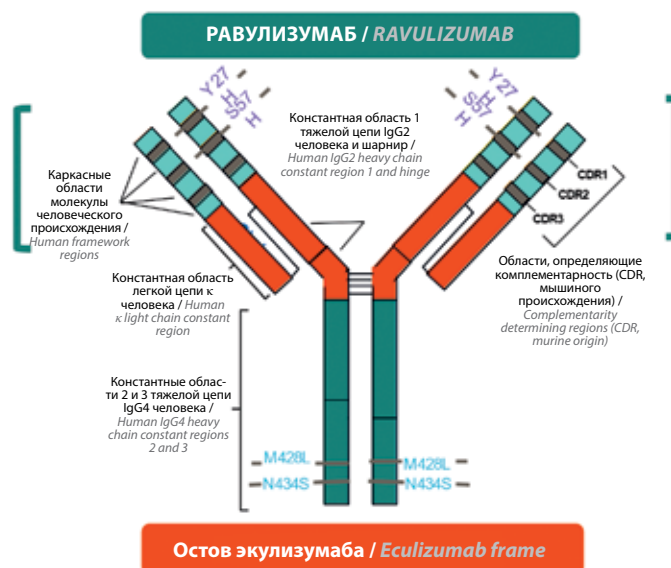


Рис. 12. Структура препарата равулизумаб. Ig – иммуноглобулин
Fig. 12. Structure of ravulizumab. Ig – immunoglobulin

Поворотной точкой в лечении ПНГ стало появление ингибитора системы комплемента экулизумаба. Этот препарат позволил кардинальным образом изменить естественное течение ПНГ, уменьшая симптоматику и частоту осложнений заболевания, а также повышая выживаемость до уровня, аналогичного в общей популяции. Несмотря на то что единственным методом, излечивающим ПНГ, остается трансплантация стволовых кроветворных клеток, в настоящее время экулизумаб является «золотым стандартом» терапии пациентов с гемолитической и/или тромбоэмболической формой ПНГ. Однако терминальный период полувыведения экулизумаба, который составляет $11,3 \pm 3,4$ дня, требует введения дозы препарата каждые

2 нед, чтобы обеспечить полное и устойчивое ингибирование активности терминального звена системы комплемента.

Для решения этой проблемы создан другой инновационный препарат равулизумаб (ултомирис), являющийся результатом таргетной модификации молекулы экулизумаба (рис. 12).

Равулизумаб с большей аффинностью связывается с C5, тем самым увеличивается период полувыведения препарата по сравнению с экулизумабом.

Докладчик рассказал о результатах исследования препарата в когорте пациентов, ранее не получавших ингибиторы системы комплемента, которые показали его высокую эффективность и хорошую переносимость.

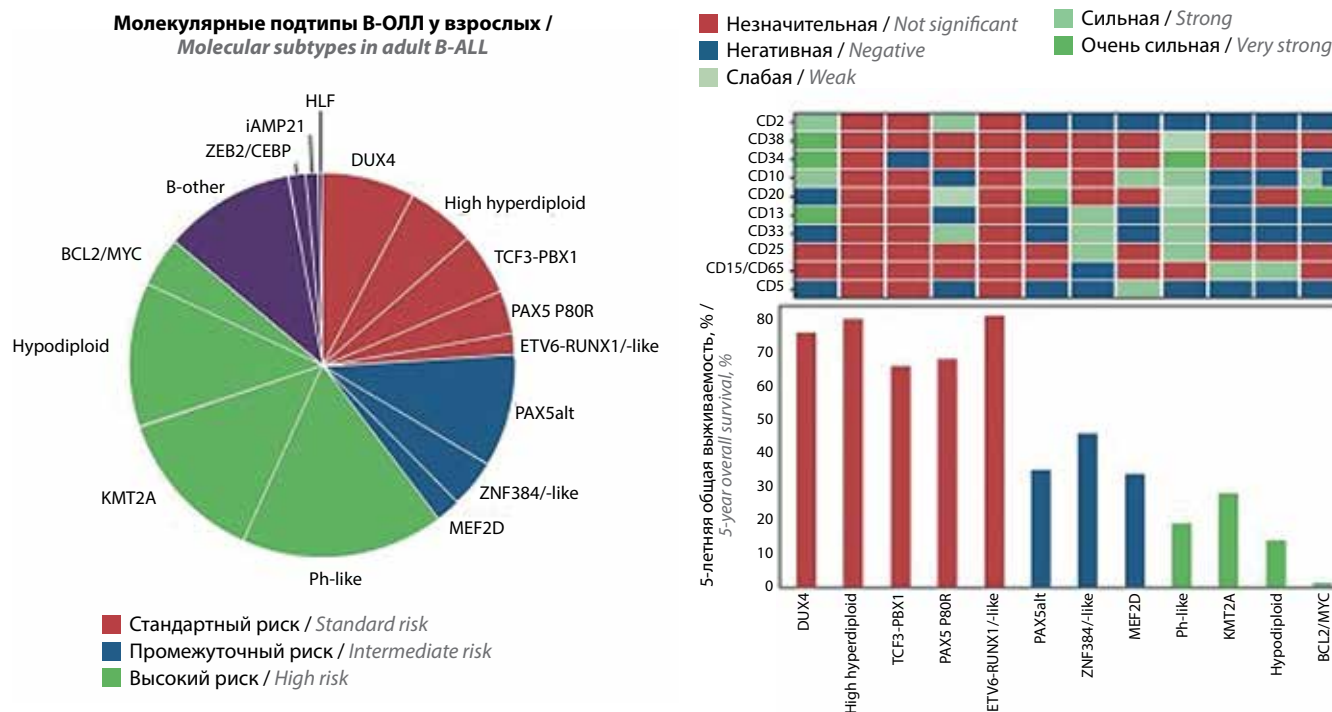


Рис. 13. Новые подтипы В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ), определяемые на основании молекулярно-генетических изменений

Fig. 13. New subtypes of B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) defined based on molecular genetic changes



Рис. 14. Одобренные 3 новых подхода к терапии рецидивного/рефрактерного (p/p) В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ). МОБ – минимальная остаточная болезнь

Fig. 14. Approved 3 new approaches to the treatment of relapsed/refractory (R/R) B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL). MRD – minimal residual disease

Период полувыведения препарата в 4 раза выше, чем экулизумаба, что предоставляет пациентам свободу от необходимости введения в течение 8 нед. Таким образом, пациентам необходимо всего 7 введений в год в отличие от 26 при использовании экулизумаба при аналогичной, а иногда и превышающей эффективности.

Заключительный доклад 1-го дня конференции «Современная стратегия диагностики и лечения острого лимфобластного лейкоза у взрослых» О.А. Алешиной явился «мостиком» перехода к следующему дню, открывая тему лечения и диагностики пациентов с

онкогематологическими заболеваниями. Автор доклада показала новые подтипы острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), определяемые на основании молекулярно-генетических изменений стволовых клеток (рис. 13).

Были показаны группы риска в зависимости от наличия цитогенетических и молекулярных маркеров у детей и взрослых, оценена общая и бессобытийная выживаемость пациентов с учетом группы риска при различных протоколах лечения ОЛЛ.

Отдельное место в докладе было отведено рефрактерным формам ОЛЛ, современной тактике подхода к его терапии (рис. 14).

Особый интерес слушателей вызвала часть доклада, посвященная иммунотерапии, в том числе CAR-T-терапии ОЛЛ. Автор отметила, что применение иммунной и таргетной терапии позволяет достичь клинко-гематологической ремиссии у тех пациентов, у которых химиотерапевтические подходы неэффективны, особенно с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного ОЛЛ. Возможно, применение в более ранние сроки иммунной и таргетной терапии, например при выявлении персистенции минимальной остаточной болезни после индукции 1-й ремиссии, позволит увеличить эффективность терапии 1-й линии.

Расширение доступа для проведения иммунотерапии, в том числе CAR-T-терапии, позволяет улучшить

результаты лечения рецидивов и рефрактерных форм В-клеточного ОЛЛ.

В заключение дня модераторы подчеркнули, что в Московской области применяются самые современные технологии для лечения орфанных заболеваний. Несмотря на то что имеются сложности, за последние годы очевиден прогресс в лечении пациентов всех групп.

Материал подготовила

Екатерина Эдуардовна Шиллер,

врач-гематолог высшей категории, заведующая отделением детской гематологии ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница», главный внештатный специалист-детский гематолог Минздрава Московской области

Модераторы:

Митина Татьяна Алексеевна, д.м.н., руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии, профессор курса клинической трансфузиологии при кафедре анестезиологии и реанимации ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», главный внештатный специалист-гематолог Минздрава Московской области

Шиллер Екатерина Эдуардовна, врач-гематолог высшей категории, заведующая отделением детской гематологии ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница», главный внештатный специалист-детский гематолог Минздрава Московской области

Эксперты:

Митина Татьяна Алексеевна, д.м.н., руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии, профессор курса клинической трансфузиологии при кафедре анестезиологии и реанимации ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», главный внештатный специалист-гематолог Минздрава Московской области

Шиллер Екатерина Эдуардовна, врач-гематолог высшей категории, заведующая отделением детской гематологии ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница», главный внештатный специалист-детский гематолог Минздрава Московской области

Захаров Сергей Геннадьевич, к.м.н., врач-гематолог, доцент кафедры гематологии и клинической трансфузиологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Контиевский Илья Николаевич, к.м.н., врач-гематолог ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Алешина Ольга Александровна, к.м.н., врач-гематолог, онколог, заведующая обсервационным отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-25-50>

Для цитирования: Шуваев В.А. Обзор 2-го дня II Научно-практической конференции в гибридном формате «Достижения, проблемы и перспективы в гематологии». Лечение и диагностика пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Онкогематология 2023;18(4):25–50. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-25-50>

For citation: Shuvaev V.A. Review of the 2nd day of the II Scientific and Practical Conference in a hybrid format “Achievements, problems and prospects in hematology”. Treatment and diagnosis of patients with hematological malignancies. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(4):25–50. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-25-50>

Обзор 2-го дня II Научно-практической конференции в гибридном формате «Достижения, проблемы и перспективы в гематологии»

Лечение и диагностика пациентов с онкогематологическими заболеваниями

16–17 июня 2023 г., Коломна

16–17 июня 2023 г. в Коломне (Московская обл.) состоялась II Научно-практическая конференция в гибридном формате «Достижения, проблемы и перспективы в гематологии», организованная Ассоциацией гематологов Московской области. В ходе конференции ведущими отечественными гематологами были представлены актуальные сведения о современных достижениях в области диагностики и терапии широкого спектра болезней и новообразований системы крови, а также о проведении научных исследований и правовых аспектах при лечении данных заболеваний. Особенностями докладов были их практическая направленность и обмен опытом с участниками конференции. Второй день конференции открылся сессией «Лечение и диагностика пациентов с онкогематологическими заболеваниями».

Открыл 2-й день конференции доклад «Многочеточная резистентность клеток острого миелоидного лейкоза *in vitro*: механизмы и клинические корреляции», представленный Р.С. Фадеевым. Докладчик описал характеристику планарных и трехмерных клеточных культур, подчеркнул роль градиентов в культурах.

Сфероидные культуры клеток — клиническая модель многоклеточной резистентности в бессосудистых участках солидных опухолей. Культуры гемопоэтических клеток по сути являются суспензией, образование сфероидных культур из них требует определенных технических действий. Вместе с тем такие сфероидные гемопоэтические клеточные культуры могут повторять расположение плотно упакованных клеток в костном мозге в случае бластного криза или острого лейкоза. При этом их резистентность к действию цитостатиков многократно возрастает. В условиях многоклеточной резистентности происходит не только повышение секреции цитокинов, конституционально присущих этим клеткам, но и появление *de novo* цитокинов,

хемокинов и ростовых факторов, которые этим клеткам не присущи. При иммунофенотипировании и оценке внутриклеточного монооксида азота выявлены новые маркеры, которые в норме не характерны. В этих условиях происходит изменение микроокружения клеток, которое в свою очередь может влиять на их свойства. Полногеномное секвенирование РНК с использованием баз данных показало, что в условиях многоклеточной резистентности в клетках происходит активация провоспалительных сигнальных путей как известного транскрипционного пути NF-κB, так и STAT-сигналинга транскрипционных факторов, а также ответов на интерферон α и интерферон γ. Анализ дифференциальной экспрессии генов, характерной именно для этого состояния многоклеточной резистентности, показал, что 92 гена могут быть с усиленной экспрессией и 29 генов — с пониженной экспрессией. Результаты анализа этих генов с помощью известных баз данных показали, что происходит активация провоспалительных каскадов, связанных

с метаболизмом, в том числе со стероидами и кетостероидами. Уменьшенная экспрессия сопряжена с противовоспалительными каскадами, что в принципе характерно, так как при активации воспаления подавляется противовоспалительная активность.

Для идентификации молекулярных мишеней выделены 3 гена-концентратора (Hub), т. е. гены, которые важны для формирования всех межмолекулярных связей, — *TNF* (фактор некроза опухоли), *ITGAX* (интегрин αX) и *SREBF1* (фактор, индуцирующий выработку стероидов).

Поскольку ключевым является фактор некроза опухоли, была проведена оценка, насколько он может приводить к активации транскрипционного фактора NF- κB . В результате установлено, что действительно происходит активация этого фактора, кроме того, под контролем транскрипции данного фактора находится порядка 300–400 генов, которые активированы в этих клетках. Таким образом, очевидна молекулярная основа воспаления, которая непосредственно определяется активацией NF- κB . Защита опухолевой клетки обусловлена 2 семействами генов или белков: IAP и BCL-2. При построении пути взаимодействия между 3 генами (NF- κB , IAP и BCL-2) получено, что они не только взаимодействуют друг с другом, но и могут коэкспрессироваться. Это говорит о том, что эти гены и механизмы защиты могут быть напрямую вовлечены в формирование клеточной резистентности.

С помощью базы данных не выявлено ассоциации гена *TNF* с течением острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и мутациями других генов, тогда как ген *ITGAX* достоверно коррелирует с течением ОМЛ, снижая выживаемость. При этом показано, что точечные мутации, инсерции и делеции этого гена могут участвовать в прогнозе данного заболевания. Ген *SREBF1* также высокоассоциирован с течением ОМЛ.

Таким образом, представленная модель (больше биомедицинская) может отражать, что происходит в клетке *in vivo*. ОМЛ ассоциирован с воспалением, и костный мозг при этом заболевании представляет собой хронически поврежденную ткань, в которой выражено опухолевое или опухолево-ассоциированное воспаление.

Аналогов данной модели нет. И с использованием этой достаточно простой и дешевой модели можно в какой-то степени симулировать то, что происходит с опухолевыми клетками в костном мозге при ОМЛ. Обобщая, можно сказать, что эти клетки формируют уникальное опухолевое микроокружение, состоящее из цитокинов, хемокинов и ростовых факторов, приобретают воспалительный фенотип. Затем эти цитокины путем аллокринной или аутокринной (в данном случае паракринной) регуляции приводят к активации классических STAT-зависимых и NF- κB -зависимых сигнальных путей, под промотерными участками которых располагаются гены защиты. Это может дать основу для дальнейшего понимания того, как биологи

могут помочь в лечении ОМЛ и увеличении 5-летней выживаемости больных. В дальнейшем можно использовать человеческие *in vitro/ex vivo* модели, воспроизвести тканевое микроокружение (принципиально формирование «нишевости» — уникального взаимодействия клеток с микроокружением) и выполнить высокосодержательный и высокопроизводительный скрининг на этих клетках в условиях перспективных лекарственных препаратов.

Следующий доклад «Основы канцерогенеза как ключ к новым направлениям поиска лекарств» представил С.А. Румянцев. Исторически сложилось представление о том, что наличие инфекции при опухолевых заболеваниях ухудшает прогноз не только из-за того, что препятствует выполнению терапевтического плана, но и в связи с усилением метастазирования, повышением резистентности. Докладчик представил механизмы взаимодействия опухолевой клетки с иммунной системой. Опухолевые клетки синтезируют перечень хемокинов, которые рекрутируют клетки крови из костного мозга в опухолевую ткань, в комплексную нишу, и по сути обучаются в сторону иммуносупрессивных Т-регуляторных клеток, выстраивая платформу, которая блокирует иммунную систему. Также опухоль имеет собственную патологическую стромальную структуру, которая участвует в формировании резистентности и рецидивов. Стромальные клетки внутри опухоли поддерживают рост, миграцию, инвазию опухолевых клеток, приводя к продолжительному росту и метастазированию. Хемокиновые очаги в отдаленных органах также способствуют рекрутированию клеток и формированию метастазов. Опухолевые клетки прямо или косвенно способствуют ангиогенезу. Таким образом, микроокружение опухоли защищает раковые клетки от действия лекарственных препаратов и снижает их проникновение, образуя защитную капсулу. В последнее время эта защитная капсула является мишенью при разработке новых лекарственных препаратов, действующих не на опухолевую клетку, а на факторы, которые позволяют этой клетке жить и развиваться.

Одно из этих направлений — ось CCL5/CCR5, хемокиновый каскад, который в настоящее время рассматривается как один из проводников опухолевого роста и становится мишенью для лечения не только при иммунодефиците. CCR5 является трансмембранным рецептором, посредником и стартером многих сигнальных каскадов (CCL3, CCL4, CCL5 и CCL8). Эти пути связаны с активацией NF- κB . CCR5 экспрессирован на большом количестве клеток, играя основную роль в воспалительной реакции, фактически направляя клетки к очагу воспаления. Совместная экспрессия CCR5 с CD38 приводит к более быстрому и активному росту опухолевой ткани. Также это основной рецептор вируса иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1). Этот же путь задействован в персистенции ВИЧ и развитии клинических проявлений инфекции — синдрома при-

обретенного иммунодефицита (СПИД). Гиперэкспрессия CCR5 была обнаружена при многих опухолях человека и может быть следствием онкогенной трансформации вследствие «обучения» нормальных рекрутированных клеток либо накопления исходно «обученных» клеток внутри опухоли для противодействия иммунному ответу.

Роль оси CCL5/CCR5 в прогрессии опухоли многогранна: усиление роста опухоли и деградации соединительной ткани путем активизации матриксных металлопротеаз, увеличение миграции опухолевых клеток. CCR5⁺ — стволовые опухолевые клетки, которые значительно более активно пролиферируют, что связано с повышенной репарацией ДНК после воздействия препаратов (доксорубин) или лучевой терапии. Секретируемый опухолевыми клетками и микроокружением CCL5:

- снижает цитотоксическую активность химиотерапии;
- стимулирует поглощение питательных веществ;
- способствует миграции эндотелиальных клеток с образованием новых микрососудистых пулов;
- привлекает нормальные клетки для выстраивания опухолевого микроокружения.

Роль оси CCL5/CCR5 изучалась с помощью ингибирования антагонистами, подавления экспрессии антителами и функционирования генов на животных моделях. Препараты для лечения ВИЧ-инфекции оказывали серьезное противоопухолевое действие, влияя на эту рецепторную ось, которая фактически не имеет отношения к зарождению, трансформации и развитию опухоли. Эффективность воздействия на эту ось в моделях была исследована и для других препаратов при остром лимфобластном лейкозе, ОМЛ, лимфоме Ходжкина, множественной миеломе (ММ). В настоящее время проводятся клинические испытания ингибиторов CCR5 для лечения онкологических заболеваний, в том числе гематологических опухолей в различных вариантах.

Изучение процессов ВИЧ-инфицирования через путь CXCR4/CCR5 дает нам новое понимание функционирования иммунной системы и возможности поиска лекарственных препаратов.

Доклад **А.Б. Зулькарнаева** «Принципы проведения инициативных исследований» был посвящен планированию, проведению собственных исследований и представлению их результатов. Наука должна менять мир к лучшему путем транслирования результатов научных исследований с хорошей методологией в клинические рекомендации и далее в практическое применение. Как правило, это результаты не одного исследования, а обобщения нескольких в виде метаанализа. В ряде случаев условие хорошей методологии не соблюдается, что приводит к «научному браку». В настоящее время более 50 % исследований не воспроизводятся самими авторами, более 60 % не воспроизводятся другими авторами.

Первый и самый важный принцип, которому должны следовать молодые ученые, — четко сформу-

лировать исследовательский вопрос. Как правило, исследование начинается без четкого плана и перечень методов обследования и вопросов меняется уже по ходу исследования. Так не должно быть. Следует формировать исследовательский вопрос по критериям PICO (популяция, вмешательство, группа сравнения, результат). В отечественных исследованиях часто предполагается сравнительный анализ методов лечения, трансформирующийся в цель. К сожалению, как правило, не проводится определение размера эффекта, т. е. формулирование гипотезы о том, что применение препарата А при сравнении с препаратом Б при лечении заболевания X уменьшает частоту развития осложнений на Y процентов. Но такая гипотеза должна быть в каждом научном исследовании.

Второй принцип — четко определить клинические точки. Например, изучать концентрацию тромбоцитов можно разными способами: определять уровень тромбоцитов на конец курса, оценивать динамику, долю субъектов, которые достигли определенного уровня тромбоцитов. Для каждой из этих конечных точек поразному оценивается эффект и рассчитывается размер выборки. При выборе конечных точек достаточно ориентироваться на схожие исследования. Также в рекомендациях Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и Европейского агентства лекарственных средств указано, что исследователям желательно использовать в качестве конечных точек. Представлены 3 различных варианта анализа динамики одних тех же показателей, имеющих разные выводы в зависимости от применяемого метода. Статистику следует привлекать на этапе планирования исследования. Если исследование хорошо спланировано, вполне возможно при анализе обойтись без нее. Однако грамотно спланировать исследование без биостатистики крайне сложно.

Третий принцип — хорошо описать дизайн исследования. Это является проблемой отечественных академических исследований в отличие от коммерческих рандомизированных клинических исследований. Не бывает качественного исследования без хорошо написанного протокола. Протокол исследования пишется по определенным правилам, они представлены на сайте www.equator-network.org. На нем имеются рекомендации более чем для 100 типов исследований. Для описания клинического примера в различных областях есть 8 рекомендаций. Если выполнить весь рекомендуемый план действий, можно избежать ряда ошибок в исследовании. При проведении диссертационного исследования, как правило, утверждается его протокол. Само исследование обычно состоит из 4–5 задач, каждая из которых является отдельной частью исследования со своей частью протокола. В зависимости от задач (например, оценка распространенности или заболеваемости) исследования будут отличаться. Большие фармацевтические фирмы всегда публикуют протоколы своих исследований. Если опубликовать

протокол своего инициативного исследования, при описании результатов можно будет показать, что представлено именно то, что планировалось.

Четвертый принцип — расчет объема выборки. Нередко расчет выборки приводит к изменению либо первичных конечных точек, либо целевой популяции исследования, что кардинально меняет выводы. Докладчик представил 2 примера. В первом при исследовании эффективности лечения инфаркта миокарда формирование специфических критериев включения изменило частоту возникновения событий интереса. В другом примере расчет выборки при гипотезе отсутствия различий в показателях безопасности выявил минимальный объем выборки в 1000 пациентов. Эта задача была исключена из вторичных конечных точек исследования.

Особыми считаются исследования эквивалентности, доказывающие отсутствие различий между разными методами. Это гораздо сложнее, чем доказывать наличие различий. Необходимо учитывать заранее, что конкретно будет исследовано.

Еще одним принципом проведения исследования является учет возможных источников смещения (bias). Даже если исследование хорошо спланировано и проведено, без учета возможных источников искажения можно получить ложные результаты.

Приведем пример. Цель исследования — разработать прогностическую модель. У сидящих в зале гематологов определяем 10 различных признаков и строим статистическую модель, которая с высокой вероятностью предсказывает, какую окрошку (на кефире или на квасе) любят гематологи. Но если из зала уйдут гематологи и войдут нефрологи, эта модель работать не будет. Таким образом, чтобы модель предсказывала, требуется внешняя валидация.

Другой пример, когда не учитываются методологические особенности используемых статистических методов. Например, метод Каплана—Майера содержит допущение о неинформативном цензурировании, при котором причина выбытия пациента из исследования не связана с исходом интереса. Если пациент в ходе исследования влияния лечения препаратами на выживаемость умрет не от заболевания, а от осложнения изучаемого препарата, такое цензурирование будет информативным и анализ проведен неверно.

Кроме того, часто встречается источник смещения immortal bias. Его суть заключается в том, что статус пациента, на основании которого он относится к исследуемой группе, должен быть определен в точке 0 и меняться не может. Например, оценка различных методов лечения по сравнению выживаемости пациентов, у которых на фоне терапии разовьется или не разовьется событие (реакция «трансплантат против хозяина», отторжение трансплантата), некорректна и может приводить к искажению результатов. Не всегда это искажение может быть исправлено с помощью дополнительного анализа (landmark и др.). И далеко

не всегда в исследовании будет получен ответ на поставленный вопрос, но тем не менее результаты могут быть востребованы медицинским сообществом.

Ю.Ю. Чуксина представила доклад «Т-регуляторные клетки при гематологических заболеваниях» и показала результаты исследования на моделях В-клеточного хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) и иммунной тромбоцитопении. В регуляции иммунного ответа на опухолевые клетки и аутоиммунных процессов существенную роль играют субпопуляции регуляторных $CD4^{+}$ -, $CD8^{+}$ -, NK-, Т-клеток. $CD4^{+}CD25^{+high}Foxp3^{+}CD127^{-}$ — наиболее изученная популяция Т-регуляторных клеток. Существует деление Т-регуляторных клеток на естественные (вырабатываемые в тимусе) и индуцированные. Описано несколько популяций регуляторных $CD8^{+}$ -Т-клеток, способных подавлять пролиферативную и цитотоксическую активность Т-клеток-эффекторов. Супрессорная активность $CD8^{+}$ -Т-клеток была продемонстрирована при различных аутоиммунных заболеваниях у экспериментальных животных и человека. Особый интерес представляют $CD8^{+}CD28^{-}$ -Т-клетки, не экспрессирующие основной костимулирующий рецептор CD28, который необходим для полноценной активации наивных Т-лимфоцитов. Дендритные клетки — очень важное звено в формировании центральной и периферической толерантности, при которой затрагиваются различные молекулярно-клеточные механизмы, что приводит к индукции натуральных и периферических Т-регуляторных клеток. Механизмы, которые Т-регуляторные клетки используют для контроля иммунных процессов: контактные, гуморальные, антигенспецифические, неспецифические. В целом эти механизмы нарушают презентацию антигенов, вызывают анергию Т-эффекторов или запускают антигенспецифическую индукцию Т-регуляторных клеток.

Целью исследования было провести оценку адаптивного клеточного иммунитета у пациентов с ХЛЛ в сопоставлении с данными клинического и иммунологического мониторинга в условиях применения различных ритуксимабсодержащих режимов иммунохимиотерапии. Обследованы 60 больных ХЛЛ, ранее не леченных или имеющих резистентность к предшествующим курсам химиотерапии. У 43 % пациентов была диагностирована II стадия заболевания, у 57 % — III и IV стадии. Пациенты были обследованы до начала и после проведения 6 курсов индукционной терапии по схеме R-FC (ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид), в процессе поддерживающей терапии ритуксимабом в течение 2 лет, а также при проведении лечения бендамустином и ритуксимабом. Методом иммунофенотипирования оценивались количество клеток, экспрессирующих антигены CD3, CD4, CD8, CD19, CD25, CD16 и CD56, экспрессия активационных и костимулирующих молекул CD28 на Т-лимфоцитах, количество Т-регуляторных клеток с различным

фенотипом. Были использованы результаты аналогичного обследования 20 практически здоровых лиц. После индукции ремиссии терапии по схеме R-FC и достижения полного ответа было снижено абсолютное количество Т-лимфоцитов за счет уменьшения Т-хелперной, цитотоксической популяции и количества НК-лимфоцитов. У больных с рецидивами/резистентностью на фоне терапии ритуксимабом и бендамустином наблюдались еще более глубокое угнетение параметров иммунной системы также за счет снижения Т-хелперной, цитотоксической популяции и количества НК-клеток и высокий уровень активации Т-лимфоцитов (CD3⁺HLA-DR⁺). Были исследованы Т-регуляторные клетки с различным фенотипом у больных ХЛЛ на фоне терапии R-FC и поддерживающей терапии ритуксимабом. Количество Т-регуляторных клеток CD4⁺CD25^{high}CD127⁻ не отличалось от нормальных значений при достижении частичной или полной ремиссии. На фоне проведения поддерживающей терапии ритуксимабом количество Т-хелперов 2-го порядка по маркеру CD294 было резко снижено. Уровень лимфоцитов с супрессорной активностью CD8⁺CD28⁻, показатели периферических Т-регуляторных клеток сохранялись значительно повышенными при данных видах терапии, даже при достижении ремиссии. У больных с рецидивами/резистентностью, получавших терапию ритуксимабом и бендамустином, до начала лечения уровень Т-регуляторных клеток с фенотипом CD4⁺CD25^{high}CD127⁻ был увеличен, затем снижался до показателей здоровых лиц. Однако сохранялось увеличенное количество Т-регуляторных клеток CD8⁺CD28⁻. При достижении ремиссии возрастало количество положительных по CD28 цитотоксических лимфоцитов. Несмотря на достижение полной ремиссии, у пациентов с ХЛЛ сохранялось значительное снижение абсолютного количества Т- и НК-лимфоцитов как факторов адаптивного врожденного иммунитета. Длительная терапия ритуксимабсодержащими режимами приводит к угнетению Т-хелперов 2-го порядка, регулирующих функцию эффекторных цитотоксических Т- и В-лимфоцитов. В структуре CD8⁺-популяции Т-лимфоцитов преобладают клетки с супрессорной активностью CD8⁺CD28⁻, являющиеся индуцированными Т-регуляторными клетками. Возможно, именно эта популяция играет роль в развитии толерогенных иммунных механизмов.

Докладчик также представила предварительные данные по идиопатической тромбоцитопенической пурпуре. Иммунологическое исследование было проведено 12 пациентам с впервые диагностированной идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. Оценивались количество клеток, экспрессирующих антигены CD3, CD4, CD8, CD19, CD25, CD16 и CD56, экспрессия костимулирующих молекул CD28 на Т-лимфоцитах, количество Т-регуляторных клеток с различным фенотипом. Сравнивались показатели пациентов с таковыми у практически здоровых лиц. Основные

субпопуляции лимфоцитов не отличались от нормальных значений. Получено значительное снижение количества Т-регуляторных клеток с фенотипом CD4⁺CD25^{high}CD127⁻ у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, но повышение количества клеток CD4⁺ и CD8⁺, костимулирующих молекулу CD28. Исследования в этом направлении продолжаются.

И.С. Фадеева представила доклад «Принципы развития ориентированных (use-inspired) биомедицинских исследований и разработок для решения ключевых проблем гематологии». В отечественной современной биомедицинской науке существует полное заимствование разработок для диагностики и персонализации терапии. Наблюдается тотальное отсутствие собственных технологий, в связи с чем в международном научном пространстве Россия оставила отрицательный научный след. При этом наблюдается раздробленность гиперспециализированных областей науки, не существует единого информационного поля. Так, клиницисты, биологи, химики не взаимодействуют между собой. Нет исходно общей деятельности, проработанных проектов, систем коммуникации, образовательных программ. Нет ясных задач клинической практики и реальных предложений от академических разработчиков. Нет понимания бизнесом занимаемой ниши, поскольку гораздо проще перепродавать, чем создавать что-то собственное.

Докладчик представила историческую справку развития отечественной науки:

- В дореволюционной России существовало 11 университетов, в которых разработки велись мультидисциплинарно.
- В советский период в связи с необходимостью быстрой подготовки большого числа специалистов университеты были разделены на множество организаций. Первоначально это дало ожидаемый эффект.
- С 1986 г. российская наука стала «умирать». В настоящее время Россия занимает только 2 лидирующих места в мире — по бессмысленности бюджетных вложений в науку и оттоку исследователей из науки.
- В настоящее время в мире существует тенденция проведения не только отдельных, но и типовых исследований, объединяются города и страны. Превосходящие точки роста — это объединения нескольких стран.

Однако сейчас ситуация сложнее, чем представляется. Что такое исследовательская деятельность? Это процесс, результатом которого становятся факты и технологии. На него давят вызовы, и нельзя быть застрахованными от пандемий, всегда есть определенная повестка. Привычный процесс, который конвертирует что-то неизвестное к возможно готовому потенциальному использованию, уже утратил свою актуальность. Исследовательская деятельность безгранично усложняется.

Мы живем в контексте четвертой парадигмы, когда данных огромное количество и они приобретают все большую ценность. Данные сами по себе безгранично важны. Исследователи публикуют положительные результаты, но не отрицательные, что является серьезной ошибкой. В итоге исследователи в мире повторяют одни и те же эксперименты в большом количестве. Гонка за положительными результатами делает невозможным огромное количество данных.

Четвертая парадигма постулирует, что данные представляют собой безграничную ценность и человечество их обработать не может, все дело за искусственным интеллектом. Наша задача эти данные в систему искусственного интеллекта поставлять.

Существует еще понятие закона ускоряющейся отдачи. Текущий XXI век соответствует 2 тыс. годам технологического развития. Мы живем в мире, когда не можем догнать собственное технологическое развитие. Люди как ценная единица обрабатываемой информации должны объединяться с искусственным интеллектом и всеми технологиями в мире. При этом после запуска информацию не остановить. Мы живем в безостановочном процессе.

Таким образом, исследовательская деятельность усложняется и необходимо пересматривать, как она должна быть устроена. Обычный процесс, конвертирующий неизвестность/неопределенность в нечто осязаемое/определенное и возможное к осознанному использованию, уже не работает, необходимо множество параллельных процессов. Особенно это актуально, когда для решения одной задачи требуется объединение усилий тысяч людей. Наука в настоящее время должна быть социально и экономически эффективной.

Обычно науку разделяют на фундаментальную и прикладную, что привело к непреодолимой пропасти между «башнями из слоновой кости». Это разделение утопично, снижает результативность научной деятельности. Естественно, наука является единой и неделимой, современная управленческая практика выделяет 3 направления исследовательской деятельности: квадрант Бора (фундаментальное), квадрант Эдисона (прикладное), квадрант Пастера (пользователь-ориентированное).

Квадрант Бора — это наука ради науки, когда накопление знаний со временем собирается в какой-то результат.

Квадрант Пастера является объединяющей областью формирования новых возможностей. Если работать в этой области, то из фундаментальной области (области поиска) можно найти недостающие части, а прикладная область является областью овеществления, тогда в этом поле мы едины.

Сейчас в мировом научном сообществе активно развивают работы из квадранта Пастера. В этом случае происходят трансформационные исследования, создаются альянсы, огромные научные программы. Процесс

научной деятельности должен быть направляемым, он не должен отдаваться на откуп ученым и быть управляемым директивно, надо всего лишь создать точку интереса. Основные разработки, технологии, инновации были созданы в лабораториях транснациональных корпораций, которые давали больше результатов, чем научное сообщество. Все хорошее, что мы имеем сейчас, было создано работой из квадранта Пастера. Обычная линейная модель инноваций уже не работает, необходимо создавать определенную экосистему, в которой люди будут работать вместе, чтобы получать необходимые результаты. Транснациональные корпорации сейчас свернули эту научную работу, так как оказалось, что вместо создания собственных технологий дешевле покупать готовые.

В настоящее время осталось только одно оборонное агентство DARPA (Defense Advanced Research Projects Agency). Сейчас это самая эффективная научная структура в мире. Благодаря этому агентству была создана платформа вакцин на основе РНК (Moderna/Pfizer). Смысл DARPA состоит в создании очень сбалансированного сфокусированного нетворкинга, когда необходимо браться всегда за что-то большее, что возможно при объединении усилий. Также всегда есть кто-то, кто берет на себя больший риск, в результате чего у исследователей «развязываются руки» и они становятся более смелыми. Обычный научный процесс — это хаотичные исследовательские движения, когда отдельный исследователь решает свою задачу и ждет, что кто-то будет выполнять другую без единого вектора движения. DARPA делает противоположное: берется необходимый результат, разворачивается на большое количество частей, которые раскладываются на составляющие и раздаются людям в меру их компетенции, чтобы они отвечали за маленькие части большого проекта. Данный процесс называется «принцип конечной игры».

В гражданской науке создают подобные организации, например DNCT (Distributed Network of Cooperating Teams) — система распределенных сотрудничающих команд, по анализу работы которой сформирован альянс HIBAR (Highly Integrative Basic And Responsive Research), подписавший в 2018 г. соглашение с NIH (National Institutes of Health). Направление работы HIBER аналогично DARPA — исследования, сразу учитывающие все необходимые условия, положительные критерии и способы реализации крупных прорывных проектов. В мире сейчас создается много агентств, подобных DARPA, небольшого формата. В политике ведущих стран мира это уже вкладывается в фонды финансирования, при этом большая часть бюджета — на трансляционные исследования.

Приняты меры научного менеджмента и улучшения разработок. Министерству науки и образования предложено создание рекурсивной самоуправляемой экосистемы или сообщества (по типу HIBAR, DNCT, ISRN (Improvement Science Research Network)). Это

необходимо для выявления первоочередных и долгосрочных потребностей и трудностей в области гематологии, сети исследовательских компетенций и заделов академического научного сообщества, запросов и мощностей реального бизнеса для трансформации полученных сведений в конкретные проекты по «принципу конечной игры», чтобы исследователи действительно делали что-нибудь качественно, а не транслировали зарубежные разработки. Трансляция в России зарубежных прорывных исследований происходит с опозданием в 25–30 лет.

Этот проект достаточно хорошо проработан, получил 1-е место в конкурсе. Для начала необходимо создание ассоциации гематологов. Первое, что необходимо и чего не хватает клиницистам, — это сбор данных и анализ контекстов в клинической онкогематологии. Второе — сбор данных и анализ контекстов в реальном бизнесе, академической научной среде, которая может не видеть конечную задачу. Должен быть тот, кто по «принципу конечной игры» раздаст эти задачи. Наконец, нужна проработка фреймворка, т. е. некой проприетарной системы, где каждый может включиться и передать необходимые данные, запросы, трудности и т. д.

Е.И. Желнова представила доклад «Терапия множественной миеломы после трансплантации». В России существует тенденция роста заболеваемости ММ и смертности от нее. Возможно, увеличение заболеваемости связано с улучшением диагностики и лечения. Почти 50 % пациентов с ММ после постановки диагноза живут 5 лет, а некоторые — 10 и 15 лет.

Выделены разные периоды, которые позволили по-другому смотреть на эту болезнь. Конечно, это появление ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов. С 2023 г. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) для больных-кандидатов на трансплантацию в качестве 1-й линии терапии рекомендован курс Dara-KRd (даратумумаб, карфилзомиб, леналидомид, дексаметазон). Однако, несмотря на внедрение в клиническую практику новых препаратов и режимов, на протяжении 40 лет обсуждается проведение трансплантации костного мозга.

Первый вопрос, на который отвечает врач, является ли больной ММ кандидатом на трансплантацию. Терапия не сильно редуцировалась: сначала идет этап индукции, затем — консолидация, сбор клеток, трансплантация и длительная поддержка. В настоящее время моноклональные антитела и иммуномодуляторы используются в 1-й линии терапии и на более ранних этапах. Однако при применении этих препаратов наблюдаются некоторые проблемы.

Первая проблема — снижение качества сбора стволовых клеток для трансплантации, поскольку иммуномодуляторы вызывают некий склероз стромы и микроокружения. Чтобы собрать стволовые клетки, применяется такой препарат, как плериксафор, стоимость которого высока. Из-за высокой стоимости моноклональ-

ных антител и плериксафора стоимость терапии первичной ММ становится очень высокой, в связи с чем ее не могут себе позволить большинство не только российских, но и зарубежных клиник, даже в странах с высоким уровнем доходов.

Вторая проблема — резистентность. Возможно, резистентность вызывает более раннее использование моноклональных антител. Ключевым образом на резистентность влияет и поддерживающая терапия. В рекомендациях прописано, что поддерживающая терапия применяется до прогрессирования. Если у пациентов, получающих леналидомид 4,5–5 лет, не наблюдается прогрессирование, препарат не отменяется из-за риска развития рецидива. ММ — это хроническое, очень гетерогенное клональное заболевание. Трансплантация — этап, который показан только в 1-й линии, после нее пациент может прожить более 5 лет с постоянной терапией рецидива.

Целью доклада не было убедить в необходимости проведения трансплантации в 1-й линии терапии. Для выживаемости пациента важно, когда произойдет рецидив после трансплантации. Прогноз при ранних рецидивах более неблагоприятный, чем при рецидиве после поддерживающей терапии. В рекомендациях, в том числе Минздрава России (опубликованы в 2020 г., готовятся новые рекомендации), сказано, как лечить рецидивы. Отличие российских рекомендаций заключается в том, что в них не представлены современные схемы терапии. На это есть объективные причины. Во-первых, не всегда новые препараты доступны в ежедневной практике. Во-вторых, нет сомнения, что эффективнее применение 3, а не 2 препаратов. С 2015 г., когда были открыты моноклональные антитела, использование 3 препаратов превалирует вне зависимости от того, получает больной терапию 1-й линии или по поводу 1-го и последующего рецидива. В следующей схеме будут применяться уже 4 препарата, поскольку миелому следует лечить препаратами с разными механизмами действия. Непрямое сравнение показывает приблизительно равную эффективность различных схем тройной комбинированной терапии.

Нет сомнения, что при развитии рецидива следует назначать пациенту моноклональные антитела. В исследовании POLLUX моноклональное антитело даратумумаб показало преимущество, особенно в терапии раннего рецидива ММ, в показателях выживаемости в группах раннего и позднего рецидивов. Известно, что схема Dara-Rd (даратумумаб, леналидомид, дексаметазон) эффективна. Однако что делать, если пациент получал леналидомид на этапах индукции, поддерживающей терапии, при рецидиве и имеет резистентность к препарату? Результаты всех исследований моноклональных антител с ингибиторами протеасом показали, что до 20 % больных имеют резистентность к леналидомиду. У таких пациентов хуже показатели выживаемости и ответ на терапию, которую можно им назначить. Есть 2 варианта курсов терапии, в которые не включен

леналидомид. Один из них не зарегистрирован для лечения в 1-й линии рецидива после трансплантации. Однако эти схемы назначают, если нет сомнения, что они позволят добиться стабилизации заболевания и продолжительность жизни пациентов будет более 5 лет.

Одно из исследований такой терапии с новым ингибитором протеасом карфилзомибом — CANDOR. Результаты этого исследования показали, что более 50 % пациентов достигают ответа и стабилизации заболевания и проживают более 2 лет. В исследовании IKEMA, изучающем моноклональное антитело изатуксимаб в комбинации с карфилзомибом и дексаметазоном (Isa-Kd), продемонстрированы аналогичные результаты: эффективность назначения триплета с моноклональным антителом при рецидиве после трансплантации. При этом все 3 моноклональных антитела эффективны и зарегистрированы для применения с помалидомидом и дексаметазоном. Так, в исследованиях ELOQUENT-3 (Elo-Pd (элотузумаб, помалидомид, дексаметазон)), APOLLO (Dara-Pd (даратумумаб, помалидомид, дексаметазон) и ICARIA (Isa-Pd (изатуксимаб, помалидомид, дексаметазон)) показаны хорошие результаты лечения, даже у пациентов с резистентностью после нескольких линий терапии.

В 2021 г. международная группа IMWG (International Myeloma Work Group) выпустила рекомендации по лечению при развитии резистентности к моноклональному антителу даратумумабу. На сегодняшний день в арсенале врача имеются эффективные препараты для лечения пациентов, даже после рецидива ММ и при развитии резистентности. Терапию нужно проводить как можно раньше и точно с использованием 3 препаратов.

Конференция продолжилась лекцией **О.А. Рукавицына** «Истинная полицитемия. Современные тенденции диагностики и терапии». Миелопролиферативные заболевания традиционно разделяют на хронический миелолейкоз и другие (Ph-негативные). W. Dameshek разделил Ph-негативные миелопролиферативные заболевания на 3 нозологические формы: первичный миелофиброз (ПМФ), истинную полицитемию (ИП) и эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ). Эти заболевания сходны патогенетически, и лекарственные препараты для их лечения одинаковы, поэтому правильно рассматривать эту группу в совокупности, в отличие от Ph-позитивного хронического миелолейкоза. На рубеже XX–XXI веков продолжительность жизни пациентов с хроническим миелолейкозом составляла 3,5 года. Сейчас продолжительность жизни таких пациентов аналогична таковой в общей популяции благодаря открытию таргетного препарата.

Классические Ph-негативные миелопролиферативные заболевания представлены ПМФ, ИП и ЭТ. При ИП часто возникают мутации гена *JAK2*, а также другие мутации. Они приводят к гиперплазии кроветворения, которая носит патологический характер и является аномальной. ИП — редкое заболевание. Первичная заболеваемость составляет 0,4–2,8 на 100 тыс. населения,

распространенность — 4–30 на 100 тыс. населения. С возрастом заболеваемость растет, средний возраст пациентов при постановке диагноза ИП составляет около 60 лет. Мужчины заболевают несколько чаще, чем женщины. Медиана выживаемости составляет 14,1 года. Признаки ИП хорошо известны — эритроцитоз, лейкоцитоз и тромбоцитоз. Симптомы ИП многообразны. Наиболее частыми и выраженными являются кожный зуд, возникающий после контакта с теплой водой, сложно купируемый и значительно нарушающий качество жизни, и гепатоспленомегалия. Характерно, что заболевание протекает медленно и даже бессимптомно, потом у большинства пациентов появляются слабость и кожный зуд. Пациенты отмечали, что заболевание влияет на разные аспекты их жизни, что существенно ухудшало ее качество. Полнокровие, или плетора, — типичный симптом заболевания, может быть плетора кистей рук, которые значительно отличаются от кистей здоровых людей. Наблюдается эритромелалгия — временное покраснение подошв стоп и ладоней рук в сочетании с болевым синдромом. Имеют место общие системные симптомы, такие как слабость, потливость, лихорадка, снижение массы тела, что связано с активизацией цитокинов. Отмечаются нарушения зрения, расстройства внимания и другие симптомы. Осложнения ИП в основном связаны с нарушением тока крови по сосудам: микрососудистые (мигрень, нарушение зрения и прочие неврологические признаки) и макрососудистые (тромбозы (инфаркты, инсульты, тромбоэмболия легочной артерии)) осложнения. Уровень гематокрита является ключевым маркером, на который надо обращать внимание. С повышением уровня гематокрита прогрессивно повышается риск тромбозов, являющихся основной причиной смерти пациентов с ИП. Также наблюдаются гиперурикемия, подагра, артериальная гипертензия, легочные осложнения. Патогенез тромбозов связан с повышением уровня гематокрита, и тут включаются связи между эндотелием и клетками крови, происходят агрегация, активация и запуск коагуляционного каскада. При наличии мутации гена *JAK2* риск тромбозов возрастает. Спленомегалия отмечается у половины пациентов как в дебюте, так и в исходе заболевания. Если в дебюте она развивается вследствие увеличенного количества эритроцитов, то в исходе заболевания возникают очаги экстрамедуллярного кроветворения, что проявляется дискомфортом в левом подреберье, снижением аппетита, одышкой, также могут развиваться тромбозы. Вероятность спленомегалии увеличивается с течением болезни. Трансформация в ОМЛ происходит редко, при этом выживаемость составляет несколько месяцев. Также может быть трансформация в постполицитемический миелофиброз.

Кроме мутаций гена *JAK2* встречаются и другие мутации. Мутационный статус связан с прогнозом. Выживаемость может значительно отличаться. Диагностика ИП требует подтверждения миелопролиферативного заболевания и исключения других форм

(ПМФ, ЭТ). При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на наличие миелопролиферативного заболевания у родственников, тромбозов, спленомегалии. Вопрос об обязательности выполнения трепанобиопсии костного мозга не столь однозначный. При уверенности в диагнозе данную процедуру можно не проводить. Из других исследований имеет значение определение уровней лактатдегидрогеназы и эритропоэтина. Диагностические критерии ИП Всемирной организации здравоохранения включают соответствие уровней гемоглобина и гематокрита, наличие трехростковой гиперплазии костного мозга (при выполнении) и мутаций гена *JAK2*. Существуют дифференциально-диагностические алгоритмы для исключения наличия вторичных и семейных эритроцитозов. Возраст старше 60 лет, мужской пол, сердечно-сосудистые осложнения (курение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, дислипидемия, ожирение, гиподинамия) являются факторами риска тромбозов. Лечение ИП, согласно данным параллельных опросов пациентов и врачей, преследует разные цели. Пациенты считают, что с помощью лечения можно замедлить прогрессирование заболевания, однако врачи знают, что нужна профилактика осложнений. Замедление прогрессирования заболевания в настоящее время невозможно, а профилактика осложнений и контроль симптомов достижимы. Излечение ИП возможно только с помощью трансплантации костного мозга, но ее не проводят, поскольку в настоящее время продолжительность жизни пациентов с ИП высокая на фоне терапии, направленной на профилактику осложнений. При этом риски, связанные с аллогенной трансплантацией, высоки и многообразны. Поэтому трансплантация для лечения хронической фазы ИП в настоящее время остается теоретической опцией.

Основными целями научных исследований улучшения лечения при ИП являются контроль симптомов, предотвращение развития тромбозов и бластной трансформации заболевания. Важный показатель при лечении ИП — уровень гематокрита, на каждую единицу повышения показателя приходится кратное увеличение частоты тромбозов и смертности. Методы лечения ИП — флеботомии или кровопускания, используемые много лет, — всегда эффективны. При адекватном профилактическом назначении антиагрегантов и антикоагулянтов пациентам риск тромбозов сведен к минимуму. Иногда возникает необходимость проводить циторедуктивную терапию, эффективность которой в соотношении с рисками бывает спорной. Поддерживающая симптоматическая терапия необходима всем больным. Рекомендуются препараты ацетилсалициловой кислоты, при их непереносимости — клопидогрел, которые эффективно снижают частоту тромбозов. Спленэктомия при ИП не проводится в связи с компенсаторным перераспределением крови в брюшной полости и развитием гепатомегалии, печеночной недостаточности. Абсолютными показаниями к спленэктомии

считаются угроза разрыва селезенки и нарушение прохождения пищи по кишечнику. Доступными терапевтическими опциями циторедуктивной терапии являются цитостатики гидроксимочевина, бусульфан (в настоящее время в России препарат отсутствует), руксолитиниб и препараты интерферона. Польза интерферона в виде снижения риска прогрессирования была показана только в отечественных исследованиях. Введение препаратов интерферона нередко сопровождается болями в мышцах и суставах, повышением температуры тела и некоторыми другими побочными явлениями, тогда как основной эффект влияния на проявления заболевания прогнозировать сложно. Механизм действия интерферона нуждается в более детальном изучении. Переносимость пегилированных форм гораздо лучше. Гидроксикарбамид в 1-й линии может назначаться всем пациентам и обычно имеет хорошую эффективность. Несмотря на многолетний опыт применения, точный механизм действия гидроксикарбамида неизвестен, в первую очередь он приводит к повреждению ДНК, что впоследствии стимулирует апоптоз. Нередкими побочными эффектами гидроксикарбамида могут быть боли в эпигастрии, цистит, язвенное поражение нижних конечностей.

При развитии резистентности назначается 2-я линия терапии, например руксолитиниб — ингибитор *JAK2*. За счет него таргетно достигается подавление пролиферации опухолевых клеток и снижение продукции различных цитокинов. Доза руксолитиниба для каждого больного подбирается индивидуально. Начальная доза составляет 10 мг 2 раза в сутки и корректируется индивидуально. Как при ПМФ, так и при ИП этот препарат не подходит для пациентов с анемией и тромбоцитопенией. По результатам рандомизированных клинических исследований сравнения руксолитиниба с лучшей доступной терапией (RESPONSE) было показано, что контроль гематокрита и гематологический ответ были лучше у тех, кто принимал руксолитиниб, по сравнению с лучшей доступной терапией. Руксолитиниб прерывает цитокиновый шторм и купирует системные симптомы. При применении руксолитиниба меньше частота тромбозов, что благоприятно влияет на продолжительность жизни. Резюме исследования RESPONSE состояло в том, что с использованием руксолитиниба можно достигнуть контроля гематокрита без флеботомии, уменьшения размера селезенки, снизить выраженность системных симптомов. Более глубокий анализ использования руксолитиниба при ИП, в том числе измерения аллельной нагрузки *JAK2V617F*, был проведен в исследовании MAJIC. По сравнению с лучшей доступной терапией руксолитиниб позволяет достигать снижения аллельной нагрузки и молекулярных ответов.

Доклад **В.А. Шуваева** был посвящен индивидуализации терапии миелофиброза. В настоящее время увеличивается количество подходов к лечению миелопролиферативных новообразований. Общность

патогенеза Ph-негативных миелопролиферативных новообразований определяет единый клинический путь течения заболеваний — от пролиферативной фазы с исходами в фиброз и бластную трансформацию, если не наступит летальный исход вследствие тромбоза или цитопений.

В 2022 г. в классификацию Всемирной организации здравоохранения были внесены изменения. Во-первых, в группу миелопролиферативных новообразований включен ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, при этом хронический миеломоноцитарный лейкоз остался в группе миелодиспластических синдромов/миелопролиферативных новообразований. Во-вторых, атипичный хронический миелолейкоз *BCR::ABL* был переименован в миелодиспластический синдром/миелопролиферативное новообразование с нейтрофилезом.

Первичная заболеваемость всеми формами классических Ph-негативных миелопролиферативных новообразований (ПМФ, ИП и ЭТ) приблизительно одинакова и составляет около 1 на 100 тыс. населения в год. В России общая распространенность миелопролиферативных новообразований — порядка 50 тыс., что составляет существенную долю гематологических больных и наибольшую из тех, кто проходит обследование и получает лечение в амбулаторной практике. Основными причинами смертности пациентов с Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями являются тромбозы и кровотечения. Предупреждение этих событий входит в компетенцию специалистов по свертыванию крови — врачей-гематологов. Пятилетняя выживаемость больных с миелофиброзом составляет около 40 %, что находится в промежутке между выживаемостью пациентов с острыми миелоидными и лимфобластными лейкозами. Это обусловлено тем, что в терапии острых лейкозов достигнуты значительные успехи, тогда как прогресс в лечении миелофиброза медленнее и не столь существенный.

В отношении патогенеза Ph-негативных миелопролиферативных новообразований следует отметить, что возникновение драйверных мутаций (*JAK2V617F*, *CALR*, *MPL*) является последним, а не первым этапом доклинической стадии развития заболевания. При миелофиброзе возможно наличие и многих других мутаций, которые изменяют течение заболевания. В связи с этим роль снижения аллельной нагрузки *JAK2V617F* при терапии руксолитинибом или интерферонами неоднозначна. Кроме подавления основного опухолевого клона, она может свидетельствовать о селекции более агрессивных клонов и всегда должна оцениваться взвешенно. В настоящее время происходит накопление информации о клинической значимости динамики аллельной нагрузки в ходе лечения Ph-негативных миелопролиферативных новообразований, и в дальнейшем количество перейдет в качество и выработку конкретных клинических рекомендаций.

В диагностике ПМФ важно проводить оценку степени фиброза костного мозга, без которой невозможно установить диагноз миелофиброза, как и исключить ПМФ при предположительном диагнозе другого миелопролиферативного новообразования. После установления диагноза необходимо определять группы риска и прогноз по прогностическим шкалам. В настоящее время в практике имеются динамические шкалы, которые позволяют определить прогноз не только при первичном обследовании, но и при изменении состояния пациента. Разработано большое количество прогностических шкал, которые позволяют использовать весь объем имеющейся информации о пациенте: клинические данные, показатели крови, цитогенетические и молекулярно-генетические характеристики. Чем больше информации, тем точнее прогноз. Предполагаемая общая выживаемость (ОВ) может составлять от 1,5 до 26 лет, и подходы к лечению пациентов разных групп должны различаться. Обследование на мутации высокого молекулярного риска при низком и промежуточном 1 риске целесообразно проводить у пациентов — потенциальных кандидатов для выполнения аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТКМ). При диагностике в этих группах (низкий и промежуточный 1 риск) алло-ТКМ не назначают, так как она проигрывает перед медикаментозной терапией в показателях ОВ. Однако информация о молекулярных рисках при первичной диагностике позволяет прогнозировать скорость перехода в более продвинутые группы риска. Кроме того, при обследовании в момент этого перехода при обнаружении мутаций высокого молекулярного риска ответить на вопрос, появились эти мутации *de novo* или существовали ранее, можно только при наличии данных первичного обследования.

При наличии мутаций высокого молекулярного риска эффективность таргетной терапии и трансплантации низкая. К сожалению, в настоящее время нет способа лечения, кроме алло-ТКМ, который бы снижал скорость прогрессирования заболевания. Все медикаментозные методы могут только снижать риск осложнений миелофиброза. Только с помощью аллогенной трансплантации возможно изменить прогноз для пациента. Но, к сожалению, эти изменения могут как продлить жизнь, так и привести к летальному исходу.

Прогноз у пациентов с постполицитемическим и посттромбоцитемическим миелофиброзом необходимо оценивать с использованием специфических шкал, таких как MYSEC-PM. Несмотря на то что разделить первичный и постполицитемический/посттромбоцитемический миелофиброз сложно, использовать IPSS у пациентов с многолетней миелопролиферацией в анамнезе и развитием миелофиброза неправильно, так как это принципиально другая ситуация, чем первичная диагностика ПМФ.

Цель терапии миелофиброза — увеличение продолжительности жизни пациента при приемлемом ее

качестве. Пациент должен лечиться для того, чтобы жить, а не жить для того, чтобы лечиться. Для оценки симптомов заболевания действенным инструментом в клинической практике является опросник МПН-10. Оценка симптомов важна, так как это контроль состояния, критерий эффективности лечения и независимый показатель для назначения таргетной терапии пациентам, у которых выраженность симптомов составляет 20 баллов и более по общей шкале. Именно на симптомы действует таргетная терапия, также значимый эффект она оказывает на уменьшение размера селезенки и риска тромбозов.

Индивидуализация лечения миелофиброза состоит из выбора терапии, ее мониторинга и оценки эффективности. Выбор метода лечения основывается на группе риска по прогностическим шкалам. При низком и промежуточном 1 риске естественное течение заболевания у большинства пациентов не приведет к уменьшению продолжительности жизни и терапия должна быть направлена в первую очередь на купирование симптомов и профилактику осложнений, в том числе циторедуктивная терапия — на снижение риска тромбозов, эритропоэстимулирующие препараты — на коррекцию анемии. Таргетные препараты назначаются пациентам этих групп для купирования симптомов и спленомегалии при неэффективности других методов лечения.

Противоположная ситуация у пациентов групп промежуточного 2 и высокого риска. У таких пациентов продолжительность жизни значительно ограничена наличием ПМФ. Всем пациентам групп промежуточного 2 и высокого риска показано назначение таргетной терапии ингибиторами янускиназ в 1-й линии непосредственно после установления диагноза. Лечение больных этих групп руксолитинибом приводит к снижению риска смерти в 2 раза по сравнению с любой другой терапией. Также у всех пациентов с миелофиброзом групп промежуточного 2 и высокого риска следует оценить возможность проведения алло-ТКМ. При квалификации пациента как потенциального кандидата для алло-ТКМ подготовка к ней (HLA-типирование и поиск донора) должна начинаться незамедлительно после определения группы промежуточного 2 и высокого риска. Дополнительными клиническими параметрами, которые могут прогнозировать более быструю трансформацию у пациентов группы низкого риска, являются наличие анемии, тромбоцитопении, значимой гепатоспленомегалии, у таких пациентов необходимо также оценить перспективу проведения алло-ТКМ (наличие противопоказаний, родственных и неродственных доноров). При миелофиброзе алло-ТКМ (гемопоэтических стволовых кроветворных клеток) имеет ограниченное применение, связанное с большим, чем у пациентов с другими заболеваниями, риском осложнений (в 2 раза выше частота неприживления трансплантата, более длительный срок госпитализации). Преимущество алло-ТКМ

в показателях ОВ у пациентов с миелофиброзом, даже групп промежуточного 2 и высокого риска, по сравнению с медикаментозной терапией появляется только через 3–4 года после трансплантации. В настоящее время это единственный метод, который позволяет достичь плато выживаемости для порядка 40–50 % пациентов. В связи с этим алло-ТКМ применяется не более чем у 1 % пациентов с миелофиброзом.

Абсолютное большинство больных миелофиброзом получают лекарственную терапию, наиболее часто — гидроксикарбамид или малые дозы препаратов интерферона α . В последние годы в лечение миелофиброза все более активно внедряется таргетная терапия ингибиторами янускиназ.

В России в настоящее время зарегистрирован только один препарат этой группы — руксолитиниб. Механизм действия ингибиторов янускиназ заключается в прерывании сигнала в JAK-STAT-молекулярно-генетическом пути и торможении пролиферации и секреции цитокинов опухолевой клеткой. Результаты клинических исследований COMFORT-1 и COMFORT-2 показали преимущество руксолитиниба перед плацебо и лучшей доступной терапией в уменьшении размера селезенки, купировании симптомов, толерантности к физическим нагрузкам. Основным результатом явилось снижение риска смерти в 2 раза при терапии руксолитинибом по сравнению с другими вариантами медикаментозного лечения. Однако время до бластной трансформации применение руксолитиниба не изменяло. Снижение риска смерти было связано со снижением в 2 раза частоты развития тромбозов.

Мониторинг лечения состоит из контроля симптомов, размера селезенки, показателей клинического и биохимического анализов крови не реже 1 раза в 3 мес; контрольного ультразвукового исследования органов брюшной полости с оценкой состояния абдоминальных сосудов не реже 1 раза в год; исследования костного мозга (аспирационная и трепанобиопсия), проводимого только при ухудшении симптоматики и возникновении цитопений и бластемии.

Оценка эффективности лечения миелофиброза проводится по критериям ELN 2013. Вариантами ответа могут быть полный и частичный ответы, клиническое улучшение, прогрессирование и стабилизация заболевания, а также рецидив. Также могут оцениваться цитогенетический и молекулярные ответы.

Нерешенной проблемой остается терапия продвинутых фаз миелофиброза. Четкие критерии фазы акселерации при ПМФ до сих пор не определены. Частота бластной трансформации в течение 10 лет при миелофиброзе является самой высокой (9,3 %) по сравнению с ЭТ (2,6 %) и ИП (3,9 %). Медиана выживаемости после развития бластной трансформации составляет 3–6 мес и практически не изменилась за последние 20 лет развития гематологии. Попытки терапии бластного криза с помощью моно- и полихимиотерапии, гипометилирующих и таргетных препаратов не

приводят к успеху. Единственным шансом увеличить выживаемость пациентов являются возврат в хроническую фазу и проведение алло-ТКМ, но и в этих группах пациентов 5-летняя ОВ составляет 10–13 %. В собственной практике для терапии бластного криза мы используем комбинацию венетоклакса, азациитидина и руксолитиниба.

На последнем конгрессе Американского общества гематологов были представлены данные обследования и лечения пациентов с Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями в клинической практике, возможности визуализации с помощью магнитно-резонансной томографии экстрамедуллярных очагов гемопоэза, результаты использования других ингибиторов янускиназы и препаратов (селинексор) при лечении миелофиброза, сравнение эффективности переключения на другой ингибитор и выполнения алло-ТКМ при развитии резистентности к руксолитинибу, подчеркнута эффективность руксолитиниба в профилактике случаев повторных тромбозов и кровотечений у пациентов, которым руксолитиниб назначался по поводу развития тромбоза висцеральных сосудов.

Тема лечения ХЛЛ была освещена в докладе **С.Г. Захарова** «Марафон ХЛЛ: важен правильный старт. Возможности применения ингибиторов тирозинкиназы Брутона нового поколения». ХЛЛ — опухоль из малых лимфоцитов, которая требует длительного лечения и наблюдения. В мире насчитывается 191 тыс. больных ХЛЛ, в России — 4300, в Московской области — около 1 тыс.

Передача сигнала с В-клеточного рецептора через тирозинкиназу Брутона является одним из основных путей развития ХЛЛ. Первый ингибитор тирозинкиназы Брутона — ибрутиниб — широко используется в клинической практике, однако имеет ряд побочных эффектов, таких как фибрилляция предсердий и кровотечения. Альтернативой для таких пациентов является перевод на другой ингибитор тирозинкиназы Брутона — акалабрутиниб, у которого побочных эффектов меньше. Акалабрутиниб не влияет на EGF, ITK и другие киназы, поэтому его использование сопровождается меньшим количеством off-target эффектов.

При терапии ХЛЛ нужно учитывать возраст, сопутствующие заболевания и факторы неблагоприятного прогноза, такие как мутации. Наличие сопутствующих заболеваний важно учитывать для подбора оптимальной терапии ХЛЛ в плане риска нежелательных явлений. В большинстве случаев ХЛЛ сопровождается генетическими показателями высокого риска (делеция 17p, мутации *TP53*, делеция 11q, немутированный статус *IGHV*, комплексный кариотип).

Очень важным этапом лечения ХЛЛ является таргетная терапия, около 60 % больных не могут переносить химиотерапию, например протоколы FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) и BR (бендамустин, ритуксимаб). Наличие факторов

плохого прогноза, например генетических факторов высокого риска, определяет необходимость применения других препаратов.

В настоящее время есть несколько опций терапии ХЛЛ, каждая из которых по-своему эффективна. Иммунохимиотерапия значительно уступает таргетной терапии. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) на фоне терапии по схеме BR составляет 17 мес, тогда как при терапии венетоклаксом + ритуксимабом — 53 мес. Фиксированная по длительности терапия приводит к хорошим результатам, но действует в период лечения пациента, ВБП составляет 82 % и снижается до 63 % к 5 годам наблюдения при стандартном риске и до 49 % в группе высокого риска по сравнению с 27 % в группе обинутузумаба с хлорамбуцилом. Фиксированная по длительности терапия имеет большое количество побочных явлений, например частота развития нейтропении III–IV степеней составляет около 50 %.

Еще одной опцией является препарат акалабрутиниб. В исследовании оценки эффективности препарата в монорежиме, в комбинации с обинутузумабом и комбинации обинутузумаба с хлорамбуцилом 5-летняя ВБП составила 84 % при применении акалабрутиниба с обинутузумабом и 72 % в группе монотерапии при стандартном цитогенетическом риске. В группе высокого цитогенетического риска разницы монорежима и комбинации препаратов нет (71 % 5-летней ВБП), поэтому в этой группе достаточно назначения одного акалабрутиниба без необходимости дополнительных затрат на комбинацию с обинутузумабом. При использовании схемы акалабрутиниб + обинутузумаб вне зависимости от рисков 5-летняя ОВ составила 90 % и частота общего ответа — 96 % против 84 и 90 % соответственно для акалабрутиниба в монорежиме. Сетевым метаанализ данных 7 клинических исследований препаратов для лечения ХЛЛ показал, что самой эффективной комбинацией по сравнению со всеми является комбинация акалабрутиниб + обинутузумаб.

Влияние на бюджет таргетной терапии ХЛЛ существенное. Самым дешевым препаратом является акалабрутиниб. При применении данного препарата можно сэкономить за год около 800 млн руб., т. е. на 16 % снизить нагрузку на бюджет. Один год терапии 1-й линии акалабрутинибом будет стоить 4 млн 351 тыс. руб. (другими препаратами — дороже), что позволит сэкономить средства. По данным сетевого метаанализа, акалабрутиниб демонстрирует наибольшую эффективность по сравнению с другими схемами терапии и является наиболее фармакоэкономически выгодной опцией для лечения ХЛЛ.

Стратегии терапии ХЛЛ в эру таргетных препаратов были рассмотрены в докладе **Т.А. Митиной**. В арсенале врача для лечения ХЛЛ имеется достаточное количество препаратов. Тем не менее не всегда лечение венчается успехом. Причины этого — закономерности в биологии опухоли. Любая опухоль обладает фенотипической и функциональной гетерогенностью, что

является общей отличительной чертой новообразований. Молекулярная гетерогенность — это сосуществование клеточных субпопуляций, которые имеют различные генетические и эпигенетические изменения в пределах одной и той же опухоли. При этом опухоль подвержена клональной эволюции — это приобретение новых генетических повреждений в ходе течения болезни. Кроме этого, имеется такое понятие, как клональная селекция, когда внутри одной и той же опухоли существует несколько субклонов, конкурирующих между собой, что может привести к расширению этого клона. Сама по себе молекулярная гетерогенность является предшественником клональной экспансии и эволюции, которые в свою очередь могут увеличивать молекулярную гетерогенность. Клон лейкоэмических стволовых клеток динамический, и его состав меняется со временем.

В биологическом материале, как правило, мутации присутствуют во всех образцах опухоли и они происходят из ранних клеток-предшественников опухоли. Субклональные мутации будут присутствовать в подмножестве образцов, и они считаются поздними событиями, которые приобретены уже во время или после начала клональной экспансии. Имеются и драйверные мутации, которые могут быть ранними и поздними, они также будут способствовать клональной экспансии.

Все опухолевые клетки, особенно лейкозные (острого лейкоза и ХЛЛ), имеют так называемые прелейкозные клетки — лейкозные стволовые клетки, которые дают начало непосредственно опухолевым лейкозным клеткам. Эти стволовые клетки содержат генетические мутации, но не все мутации, обнаруживаемые при постановке диагноза. Часть этих клеток сохраняет способность к дифференцировке в нормальные зрелые клетки крови, а часть — имеет при этом и длительную способность к самообновлению.

Полногеномные исследования совпадающих образцов первичного и рецидивного ХЛЛ подтверждают гипотезу о том, что клон, ответственный за рецидив, возникает из ранее существовавших лейкозных стволовых клеток либо из прелейкозных стволовых клеток. Наличие у пациента в состоянии ремиссии прелейкозных стволовых клеток указывает на высокий риск рецидива у данного больного.

На клональную эволюцию опухоли влияет множество факторов, в основном это сама внутренняя клональная динамика в опухоли, микроокружение опухоли, состояние иммунитета хозяина и непосредственно терапия. Агрессивная опухолевая терапия способствует формированию самых агрессивных, жизнеспособных опухолевых субклонов. Имеются работы, показывающие, что клетки ХЛЛ способны трансформироваться и в них происходит клональная динамика, естественно, отрицательная, даже при отсутствии агрессивной химиотерапии. При воздействии терапии опухоль подвергается избирательному давлению, и за счет этого давления слабые субклоны элиминируются, а выжи-

вают самые злокачественные клетки. Таким образом, клональная эволюция опухоли в настоящее время является основной проблемой в лечении, она способствует формированию резистентности к терапии пациентов с ХЛЛ.

При ХЛЛ имеются драйверные мутации — *del13q*, *del11q* и трисомия хромосомы 12. Доказано, что эти мутации появляются в начале заболевания, т. е. это ранние драйверные мутации, которые запускают процесс развития ХЛЛ. Также имеются субклональные мутации, возникающие уже в субклонах более поздних клеток опухоли и представляющие собой более поздние события. Как правило, это неблагоприятные мутации *TP53*, *ATM*, *MGA* и др.

Для ХЛЛ характерна трансформация в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому, так называемая трансформация Рихтера, либо в редких случаях — трансформация в лимфому Ходжкина. Это как раз пример генетических повреждений, происходящих в ходе клональной эволюции, которые выводят ХЛЛ в качественно новое поле злокачественного заболевания. Клональная эволюция присуща всем злокачественным новообразованиям, с ее проявлениями и аспектами мы сталкиваемся при проведении любой терапии и даже без лечения, как это происходит при трансформации ХЛЛ. Эти мутации необходимо знать, и, как ни странно, сама терапия является одним из мощных факторов, влияющих на клональную эволюцию.

Зная эти постулаты, следует выбирать стратегию лечения пациента, чтобы преодолеть эти изменения в опухоли.

Среди ранних мутаций на течение ХЛЛ влияет мутация *del13q*. Она ассоциируется с неплохим прогнозом, даже в сочетании с *del17p*. Считается, что плохое влияние *del17p* нивелируется влиянием *del13q*. Продолжительность жизни таких пациентов большая. Трисомия хромосомы 12 расценивается как средний риск, а *del11q* ассоциируется с низкой выживаемостью и массивным заболеванием.

Среди поздних мутаций хорошо известно влияние на течение ХЛЛ мутаций *TP53*, *del17p*, *ATM* и *BIRC3*.

Клональная эволюция и стратегия «наблюдай и жди» показывают, что в большинстве случаев нелеченого и в меньшем количестве случаев леченого ХЛЛ имеется определенное стабильное клональное равновесие, которое сохраняется в течение многих лет. Более раннее введение химиотерапии, наоборот, ускоряет клональную эволюцию, что приводит к появлению более приспособленных клонов с агрессивными фенотипами заболевания. Таким образом, стратегия «наблюдай и жди» оправдывает себя с точки зрения клональной эволюции опухоли.

При ХЛЛ в настоящее время изучаются многочисленные стратегии, которые предотвращают развитие резистентности к таргетной терапии. С позиций теории клональной эволюции существует мнение, что лекарственные «каникулы» могут предотвратить или

замедлить развитие клональной эволюции, затем можно возобновить лечение при наличии показаний. Фиксированная по длительности терапия ХЛЛ позволяет прибегнуть к повторному лечению, при этом режим терапии должен быть ограничен или временными рамками, или достижением какой-либо точки лечения. Примеры использования такой фиксированной по длительности терапии ХЛЛ хорошо изучены в исследованиях, включая CLL-14 и MURANO.

Исследование 1-й линии терапии ХЛЛ CLL-14 сравнивало эффективность комбинации венетоклакс + обинутузумаб с комбинацией обинутузумаб + хлорамбуцил у пациентов, которые ранее не получали лечения по поводу ХЛЛ. Добавление венетоклакса показало положительные результаты как по частоте противоопухолевых ответов, так и по качеству ремиссий. Что очень важно, применение венетоклакса приводит к высокой частоте достижения отрицательной ремиссии по минимальной остаточной болезни (МОБ) в крови и костном мозге. Также комбинированная терапия венетоклаксом с обинутузумабом обеспечивала более длительный период без прогрессирования. Медиана ВБП не была достигнута через 5 лет, ответ сохранялся более чем у 62 % пациентов. Также применение комбинации венетоклакса с обинутузумабом увеличивало время до следующей терапии. Годичные наблюдения показали, что хорошие противоопухолевые ответы сохраняются у 87 % пациентов, которые получали терапию венетоклаксом с обинутузумабом. У больных наблюдаются хорошие показатели по МОБ-негативности в периферической крови. Также результаты исследования подтвердили, что комбинированная терапия венетоклаксом с обинутузумабом снижает риски смерти и прогрессирования. У 94 % пациентов группы венетоклакс + обинутузумаб не требовалось проведения повторной терапии в течение 3 лет.

У больных ХЛЛ с рецидивами и резистентностью неплохие результаты венетоклакс показал в исследовании MURANO. Преимущество применения данной двухлетней схемы подтверждено тем, что у 38 % больных не наблюдалось прогрессирования в течение 5 лет, при этом терапия венетоклаксом и ритуксимабом снижала риск смерти и прогрессии на 81 % по сравнению с комбинацией бендамустин + ритуксимаб. Комбинация венетоклакса с ритуксимабом увеличивала более чем в 2 раза время до следующей терапии по сравнению с бендамустином и ритуксимабом.

На сегодняшний день венетоклакс является единственным таргетным препаратом, который обеспечивает достижение МОБ-отрицательного статуса. Фиксированная по длительности терапия ХЛЛ дает возможность сократить бремя заболевания и лекарственной нагрузки, а также уменьшить происходящие в опухоли негативные процессы, а именно клональную эволюцию.

Взгляд на другие возможности терапии ХЛЛ был представлен также **Т.А. Митиной** в докладе «Современ-

ные возможности и перспективы применения терапии ингибиторов тирозинкиназы Брутона при ХЛЛ». Ингибитор тирозинкиназы Брутона ибрутиниб включен в российские клинические рекомендации. Результаты большого количества ранее проведенных клинических исследований подтвердили эффективность этого препарата в увеличении ВБП и ОВ пациентов. При этом в разных исследованиях были получены сопоставимые результаты. Применение данного препарата в 1-й линии терапии ХЛЛ снижало риск прогрессии на 67 % по сравнению со стандартной терапией и иммунохимиотерапией. Также добавление ибрутиниба в 1-ю линию терапии снижало риск прогрессии и смерти пациентов с ХЛЛ с немутированным статусом. Ибрутиниб позволяет нивелировать отрицательное влияние немутированного статуса иммуноглобулинов. В настоящее время нет убедительных данных о преимуществе ибрутиниб-содержащих схем в увеличении ОВ, что, возможно, связано с тем, что лечение по схемам с содержанием ибрутиниба получали пациенты с рецидивами после иммунохимиотерапии.

Комбинация ибрутиниба с венетоклаксом вызовет переворот в практическом здравоохранении. Она основана на взаимодействии 2 препаратов, благодаря которому достигается продолжительная ремиссия после фиксированной по длительности терапии. Схема лечения состоит из 15 28-дневных циклов, при этом в первые 3 цикла пациент получает только ибрутиниб, начиная с 4-го цикла в течение 12 циклов — ибрутиниб и венетоклакс.

В 2 исследованиях подтверждена эффективность этой схемы и показаны очень хорошие результаты. В исследовании GLOW сравнивалась эффективность режима ибрутиниб + венетоклакс с комбинацией хлорамбуцил + обинутузумаб. В исследование CAPTIVATE включали пациентов, получающих ибрутиниб и венетоклакс, в том числе имеющих del17p.

В исследовании GLOW за период наблюдения 3,5 года ВБП у пациентов группы двойной таргетной терапии составила 74,6 % по сравнению с 24,8 % в группе комбинации хлорамбуцил + обинутузумаб. При применении двойной фиксированной таргетной терапии у 75 % пожилых пациентов и пациентов с коморбидностью отсутствовало прогрессирование в течение 3,5 года. Также было показано, что применение ибрутиниба с венетоклаксом нивелирует отрицательный фактор, такой как немутированный статус иммуноглобулинов. У пациентов обеих групп лечения наблюдалась сопоставимая частота общего ответа. Однако качество ответа в группе ибрутиниба и венетоклакса было значительно лучше, ответы были устойчивее. Пациенты достигли МОБ-отрицательного статуса достаточно быстро, в течение первых 6 циклов лечения. Большинство больных не получали терапию в течение 2 лет после окончания лечения. Через 4 года наблюдения комбинация ибрутиниба с венетоклаксом продемонстрировала увеличение ОВ пациентов,

которые раньше не получали лечения, — 87,5 % по сравнению с 77,6 % в группе хлорамбуцил + обинутумаб. С учетом биологии заболевания комбинация ибрутиниба с венетоклаксом в настоящее время является наиболее оптимальной схемой для пациентов с ХЛЛ.

Результаты, полученные в исследовании CAPTIVATE, тоже очень впечатляющие. Частота достижения 3-летней ВВП была одинаковой у пациентов с *del17p*/мутацией *TP53* (80 %) и без мутации *IGHV* (86 %). Комбинация ибрутиниба с венетоклаксом преодолевает все неблагоприятные факторы заболевания. Более чем у половины пациентов наблюдалась нейтропения, но этот побочный эффект был управляемым, и 92 % пациентов завершили все 15 циклов терапии. Комбинированная схема ибрутиниба с венетоклаксом является эффективной и надежной.

Также в исследовании ибрутиниба у пациентов с ХЛЛ старше 65 лет в качестве 1-й линии терапии продемонстрировано увеличение ОВ до показателей в общей популяции, а также по сравнению с таковой у пациентов, получающих химиотерапию или иммунохимиотерапию. Раннее введение ингибиторов тирозинкиназы Брутона, по возможности в 1-й линии терапии ХЛЛ, у пожилых больных дает очень хорошие преимущества в продлении жизни и сохранении ее качества.

Результаты применения ибрутиниба в реальной клинической практике, представленные итальянскими исследователями, показали, что у 84 % больных ХЛЛ имелись сердечно-сосудистые заболевания на момент начала терапии, при этом они абсолютно не влияли на исход при лечении ибрутинибом. При терапии ибрутинибом наблюдались эпизоды фибрилляции предсердий, но только у 2,5 % больных. У каждого 3-го больного при терапии ибрутинибом были зафиксированы инфекции разной степени тяжести. Таким образом, и реальная клиническая практика показывает, что пациенты привержены к лечению ибрутинибом. Наиболее частой причиной отмены терапии были инфекции. Частота сердечно-сосудистых событий была небольшой, при этом ранее имевшиеся сердечно-сосудистые заболевания не оказывали влияния на исход.

Доклад «Множественная миелома. Минимальная остаточная болезнь» был представлен И.В. Гальцевой. С 2016 г. IMWG было введено понятие МОБ-отрицательной ремиссии. Также в настоящее время введены такие понятия, как иммунофенотипическая полная ремиссия, молекулярная полная ремиссия, МОБ-негативность, подтвержденная секвенированием нового поколения (NGS), МОБ-негативность, подтвержденная методом проточной цитометрии нового поколения (NGF), МОБ-негативность, подтвержденная NGS/NGF и позитронно-эмиссионной томографией, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). Важный параметр — продолжительная МОБ-негативность, сохраняющаяся на протяжении года. МОБ — присутствие

остаточных опухолевых клеток в костном мозге в период полной ремиссии после проведенной химиотерапии, которые можно выявить только с помощью высокочувствительных методов.

Определение МОБ у пациентов с ММ методом проточной цитометрии основывается на знаниях иммунофенотипов нормальных и aberrантных плазматических клеток. Иммунофенотип миеломных клеток, определенный в дебюте заболевания, необходим для оценки aberrантности этих клеток, но важно, что клон плазматических клеток может быть гетерогенным уже в дебюте заболевания или меняться в течение терапии и разделяться на субклоны: один субклон может исчезать, другой — доминировать, что называется сменой иммунофенотипа за счет селекции опухолевого клона. Следовательно, опираться только на первичный иммунофенотип опухолевой популяции миеломных клеток при определении МОБ в течение терапии недостаточно.

Созревание плазматической клетки начинается в костном мозге. Далее она переходит в стадию наивной В-клетки с маркерами CD138⁺-CD38⁺. После этого наивная клетка переходит в лимфатический узел, стадию плазмобласта и кровь. На этой стадии она еще неполноценна, ее иммунофенотип соответствует стадии созревания — приобретение CD19⁺, яркая экспрессия CD38⁺, но CD138 еще отрицательный. Когда клетка возвращается в костный мозг, она приобретает все черты зрелой плазматической клетки с такими маркерами, как CD19⁺CD38⁺CD138⁺CD20⁺CD27⁺.

Зная основные иммунофенотипические маркеры плазматических клеток и особенности их экспрессии на здоровых и аномальных клетках, можно разделять нормальные и аномальные плазматические клетки. В настоящее время существует большое разнообразие кластер-дифференцировочных антигенов, но основными для плазматических клеток являются CD19 (экспрессируется на здоровых плазматических клетках, но отсутствует на аномальных), CD27 (строго положительный на нормальных плазматических клетках и отрицательный на аномальных), CD38 (яркая экспрессия на нормальных и сниженная на патологических плазматических клетках), CD56 (отрицательная экспрессия на нормальных плазматических клетках, на опухолевых экспрессия может быть яркой). Должны быть оценены и такие важные маркеры, как CD81 и CD117.

В 2017 г. международными ассоциациями и рабочими группами были предложены панели и клоны моноклональных антител при диагностике и мониторинге ММ. Панели начинаются с базовых антигенов CD38, CD45, CD138, позволяющих выделить все плазматические клетки. Следующий набор антител к антигенам — CD19, CD27, CD56, CD81, CD117, позволяющих обнаружить уже aberrантные клетки. Если этого будет недостаточно, необходимо оценивать цитоплазматические свободные легкие цепи CyIgG, CyIgA, которые окончательно покажут, есть ли монотипичность

или политипичность обнаруженных плазматических клеток.

В стандартной ситуации достаточно одной пробы с 10 антителами к 10 антигенам, которые позволяют дифференцировать нормальные и аномальные плазматические клетки.

Общие рекомендации следующие. Материалом для мониторинга МОБ является аспират костного мозга, обязательно 1-я порция до 1 мл, так как разница в количестве плазматических клеток может быть до 10 раз. Это важно именно для определения МОБ, когда имеет значение малое количество плазматических клеток. Проводить исследование МОБ необходимо в состоянии полной ремиссии заболевания. Нет смысла исследовать МОБ при частичной или очень хорошей частичной ремиссии. Важная временная точка определения МОБ при проведении консолидирующей высокодозной химиотерапии с трансплантацией — +100-й день после трансплантации. Следует использовать в качестве антикоагулянта ЭДТА (этилендиаминтетрауксусную кислоту), так как гепарин приводит к снижению, слипчиванию антигена CD138 на плазматических клетках. Не рекомендуется хранить аспират костного мозга в холодильнике, поскольку также происходит слипчивание антигена CD138 с поверхности плазматических клеток. Допускается хранение биообразцов в течение 1 сут при комнатной температуре. В случае длительной транспортировки или хранения необходимо определить количество жизнеспособных клеток, предварительно окрашивая образец 7-AAD (7-аминоактиномицином D). При наличии менее 85 % жизнеспособных клеток материал признается непригодным для исследования. Согласно международным рекомендациям необходимым порогом чувствительности цитометрии является 10^{-4} – 10^{-6} . Для того чтобы достичь такой чувствительности, необходимо проанализировать 2–5 млн событий клеток в образце.

На основании современных рекомендаций разработан 11-цветная панель антител и в нее интегрированы 7-AAD и антитела к κ и λ . В настоящее время используется современная таргетная терапия, которая должна быть указана в направлении на исследование. При проведении терапии даратумумабом — моноклональным антителом к антигену CD38, препятствующим связыванию диагностических моноклональных антител, рекомендуется использовать поликлональный CD38; если такого антитела нет, применяются антитела анти-CD319, -CD54, -CD229. Экспрессии только одной аберрантности плазматических клеток недостаточно. Должны быть 2 и более аберрантных антигенов на плазматических клетках. В спорных случаях обязательно подтверждение клональности (моноклональности или поликлональности) по κ и λ . Нормальные плазматические клетки могут показать фенотип аномальных клеток. У здорового человека в 60 % случаев можно определить плазматические клетки CD19⁺CD56⁻, в 30 % случаев — CD19⁻CD56⁻, в 3 % — CD19⁺CD56⁺, в 10 % —

CD19⁻CD56⁺. После высокодозной химиотерапии до 1 года отсутствуют нормальные поликлональные плазматические клетки CD19⁻ и CD56⁺, что позволяет определять заведомо аберрантные плазматические клетки. Патологические иммуноглобулины могут циркулировать в крови долгое время после химиотерапии при отсутствии аберрантных плазматических клеток.

МОБ может быть связана с тем, что исследованный образец не отражает состояние костного мозга в целом и наличие экстрамедуллярных плазмочитов. Важным параметром является чувствительность, которая должна быть не менее 0,001 %, нужно найти не менее 20 клеток на 2 млн событий. Если при анализе обнаруживается популяция из 20 и более аберрантных плазматических клеток, результат считается положительным. Если количество клеток составляет менее 20, анализ считается МОБ-отрицательным и в этом случае необходима оценка чувствительности, зависящая от количества просчитанных клеток, которых требуется не менее 2 млн. Если МОБ не выявлена, также обязательно оценивается качество образца. Такие признаки, как низкая клеточность, сильное разведение периферической кровью, наличие сгустков, хранение более 48 ч, делают результат невалидным и требуют взятия повторной пробы. Если качество образца хорошее, проанализировано не менее 2 млн событий, можно считать, что в пределах имеющейся чувствительности МОБ-статус отрицательный.

В несколько хорошо известных разных исследованиях установлена прогностическая значимость оценки МОБ-статуса на +100-й день после трансплантации. Этот статус является хорошо дифференцирующим сурrogатным фактором, определяющим выживаемость и разделяющим пациентов на группы по вероятности развития рецидива. Также эта временная точка (+100-й день) сохраняет свое значение и при использовании для определения МОБ методом NGS, который равнозначен современной проточной цитометрии.

В заключении указываются исследуемая панель, обязательно с цепями κ и λ , количество просчитанных событий и обнаруженных плазматических клеток (в абсолютных значениях и процентах от всех событий), процент аберрантных клеток от всех плазматических клеток и от всех клеток. Обязательно указывается чувствительность, которая подтверждает, что полученный результат валиден.

Результаты собственных исследований, опубликованных в отечественных и международных журналах, показывают, что среди групп пациентов с определением МОБ до, во время и после трансплантации прогностически наиболее благоприятная группа — это пациенты с отсутствием МОБ до и после трансплантации. Вероятность развития иммунохимического рецидива в этой группе минимальна.

Стандартные подходы к оценке полной ремиссии ММ основываются на результатах иммунохимического, морфологического исследований, компьютерной

томографии, ПЭТ/КТ, магнитно-резонансной томографии. Метод проточной цитометрии является одним из основных лабораторных методов, позволяющих обнаружить минимальное количество остаточных миеломных плазматических клеток, практически на уровне молекулярно-биологической чувствительности в костном мозге.

Минимальная остаточная болезнь — важный критерий для установления глубины ремиссии. В 2011 и 2016 гг. были дополнены понятия молекулярной и иммунофенотипической полной ремиссии, когда определение МОБ выполняется методом полимеразной цепной реакции и проточной цитометрии. К достоинствам метода проточной цитометрии относятся возможность идентификации всех плазматических клеток (нормальных и аномальных), характеристика миеломных клеток, анализ большого количества клеток в образце, количественный результат исследования, применимость метода в большинстве случаев ММ.

Определение МОБ на +100-й день после трансплантации используется в клинической практике для стратификации пациентов на группы риска после трансплантации и прогноза. Для оценки МОБ при ММ необходимы правильная стратегия гейтирования, знание иммунофенотипа нормальных и аберрантных плазматических клеток, корректная пробоподготовка и корректный преаналитический этап, возможность применять широкую панель моноклональных антител. Грамотная работа на каждом этапе позволит проводить достоверный анализ, получать точный результат и прогнозировать течение заболевания.

Терапии 1-й линии ММ был посвящен доклад **П.А. Зейналовой**. Представлена историческая справка о развитии диагностики и терапии ММ, в том числе о вкладе отечественных ученых в открытие и внедрение сарколизина в лечение ММ и лимфопролиферативных заболеваний.

В настоящее время внедрение в практику современных препаратов, таких как бортезомиб и леналидомид, выполнение аутологичной трансплантации позволяют пациентам достичь высоких показателей ВБП и ОВ, увеличивая их практически в 2 раза. Первые успехи в терапии ММ связаны с внедрением в 60-е годы XX века алкилирующих препаратов, затем появились высокодозные режимы, бисфосфонаты, возможность выполнить аутологичную трансплантацию. В настоящее время используются триплеты в комбинации с моноклональными антителами, инновационные подходы с применением CAR-T-технологии. Тем не менее более 50 % пациентов с первичной миеломой умирают в первые 5 лет с момента постановки диагноза.

Первичные больные ММ могут рассматриваться как кандидаты на проведение трансплантации. Для 1-й линии индукционной терапии кандидатов на трансплантацию зарубежные партнеры, согласно рекомендациям ESMO (European Society for Medical Oncology), используют триплеты с внедрением моноклональных

антител — режим Dara-VTd (даратумумаб, бортезомиб, талидомид, дексаметазон). В нашей стране применяются режимы Vcd (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) и VRd (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон), позволяющие достигать полного ответа, собирать гемопоэтические стволовые клетки и выполнять аутологичную трансплантацию. Для пациентов с ММ, как и для пациентов с лейкозами, очень желательны и рекомендованы тщательное обследование, выполнение цитогенетического исследования не при развитии рецидива, а у первичных больных. Для правильного контроля МОБ аберрантный фенотип желательно определять в исходной иммунограмме. Это не влияет на выбор тактики терапии, но влияет на отдаленные аспекты, используемые в лечении рецидивов, и играет важную роль.

Выделение групп риска позволяет подобрать поддерживающую терапию в течение 2 лет или до прогрессирования. В группе стандартного риска применяют леналидомид, в группе высокого риска — бортезомиб. В настоящее время возрастные рамки расширены, пациенты 70 лет при хорошем общесоматическом статусе могут быть рассмотрены для проведения ауто-ТКМ.

Для пациентов, не являющихся кандидатами на трансплантацию, терапия 1-й линии включает триплеты на основе режима Dara-Rd или Dara-VMP (даратумумаб, бортезомиб, мелфалан, преднизолон). Очень важен контроль над заболеванием, желательно иметь МОБ-отрицательную ремиссию до начала сбора гемопоэтических стволовых клеток и через 100 дней после ауто-ТКМ. Следует выполнить терапию 1-й линии в полном объеме, чтобы достичь полных ремиссий. Данный постулат относится не только к ММ, но и ко всем лимфо- и миелопролиферативным заболеваниям. Достижение результатов при каждой последующей линии терапии все сложнее, а у пациентов с ММ в конечном итоге формируется резистентность.

«Золотой стандарт» для лечения лимфом R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) не применяется для терапии ММ. Однако, если по аналогии с R-CHOP для лимфом, для ММ рассматривать режим Dara-Rd, то частота общего ответа достигает практически 100 %.

Назначение моноклонального антитела даратумумаб на ранних этапах позволяет добиться более глубоких длительных ремиссий, и это единственная комбинация, которая приводит к МОБ-отрицательной ремиссии. CD38 — одна из ключевых молекул в патогенезе ММ, экспрессируется на 100 % опухолевых клетках. Механизм действия препарата хорошо известен. Это иммуноопосредованная активность, прямое противоопухолевое и иммуномодулирующее действия. Важным дополнительным механизмом является уменьшение очагов деструкции при ММ. До 2022 г. было одобрено 7 показаний к использованию препарата в 1-й линии, при рецидивах и в монорежиме. В настоящее время зарегистрирована форма для подкожного

введения. Есть опыт использования в 1-й линии терапии пациентов с ММ режима Dara-Rd, начиная с внутривенного введения даратумумаба с достижением очень хорошего частичного ответа и продолжая применением подкожной формы препарата. После 2023 г. использование даратумумаба у пациентов с тлеющей миеломой и при амилоидозе тоже будет доступно.

Применение режима Dara-Rd у пожилых пациентов позволяет достичь медианы выживаемости 61,9 мес, что в 2 раза превышает результаты лечения по схеме Dara-VMР.

Определение МОБ обязательно при мониторинге ответа на терапию ММ, особенно у пациентов, являющихся кандидатами для проведения трансплантации. МОБ-негативность достигается в 3 раза чаще при использовании триплета с даратумумабом по сравнению со стандартными режимами (31 и 10 % соответственно). В исследовании MAYO режим Dara-Rd при периоде наблюдения больше 65 мес продемонстрирован стойкий МОБ-отрицательный результат при разных сроках анализа. От МОБ-отрицательного статуса зависит и ОВ. При использовании режима Dara-Rd медиана ОВ не была достигнута. На фоне терапии по стандартным режимам МОБ-негативность тоже может достигаться, но с течением времени нередко переходит в МОБ-позитивность.

При анализе подгрупп пациентов по возрасту было показано, что доля пациентов старше 75 лет, досрочно прекративших лечение, была ниже в группе Dara-Rd, чем в группе Rd (леналидомид, дексаметазон). Показатели ВБП и ОВ в этой возрастной группе также были лучше при использовании Dara-Rd, чем при применении RD. Анализ ВБП в группах пациентов, включая группу высокого цитогенетического риска, также продемонстрировал лучшие результаты, в том числе глубину ответа, частоту общего ответа и МОБ-негативность, на фоне триплета. ВБП в группе пересмотренного цитогенетического риска также была выше при использовании триплета.

Анализ частоты МОБ-отрицательного статуса в группе высокого цитогенетического риска также был в пользу триплета. Достижения МОБ-отрицательного статуса недостаточно, необходимо углубить ответ. При анализе динамики ответа было показано, что с течением времени МОБ-отрицательный ответ сохраняется и углубляется.

При появлении новых препаратов при лечении пациентов, особенно возрастных, следует анализировать нежелательные явления и планировать действия. Даратумумаб показал достаточно управляемый профиль токсичности, самым частым осложнением была пневмония. С началом программной терапии необходимо заранее планировать весь объем мероприятий: антибактериальную и противогрибковую терапию.

В Клиническом госпитале «Лапино» имеется собственный опыт применения даратумумаба у 8 первичных пациентов, которые изначально не расценивались

как кандидаты на ауто-ТКМ. Всем пациентам проведено лечение по схеме Dara-Rd, у всех были получены МОБ-отрицательная ремиссия, выраженный клинический ответ с контролем болевого синдрома и других проявлений болезни, что дало возможность вернуться к обсуждению выполнения трансплантации. Двум пациентам была проведена трансплантация. В настоящее время они продолжают терапию.

Новые препараты, в том числе даратумумаб, являются неотъемлемой частью терапии для пациентов с впервые диагностированной ММ. Для достижения максимально быстрого эффекта необходимо назначение препаратов на более ранних этапах. Назначение препарата в реальной клинической практике полностью соответствует данным клинических исследований.

Тема лечения ММ была продолжена в докладе **С.В. Семочкина** «Терапия рецидивов множественной миеломы в реальной клинической практике». При выборе терапии рецидива ММ необходимо принимать во внимание в первую очередь особенности самого пациента: возраст, наличие сопутствующих заболеваний и такой важный параметр, как «хрупкость» (например, пациенты, которые могут и не могут подняться пешком на 2-й этаж, по-разному перенесут терапию). Следует принимать во внимание особенность болезни — резистентность к тем или иным препаратам. Необходимо учитывать все особенности состояния — насколько сохранена функция почек, есть ли проблемы с костями, препятствующие мобильности пациента, имеется ли нормальный внутривенный доступ.

Следует оценить риск, т. е. снова встает вопрос о цитогенетике. Во всех международных рекомендациях четко указано, что желательно при каждом рецидиве заболевания повторно выполнять флуоресцентную гибридизацию *in situ*. При рецидиве ММ часть aberrаций являются вторичными, накапливаются, в том числе del17p, мутации гена *TP53*, они появляются в ходе заболевания. Необходимо принимать во внимание, какие препараты использовались в предшествующей терапии, и учитывать чувствительность к ним. Нужно также учитывать особенности стиля жизни пациента: какие у него требования, удобно ли ему приехать в клинику, может ли он несколько часов в ней находиться или ему удобно приезжать редко.

На основании всего перечисленного подбирается терапия, которая будет максимально эффективной и обладающей минимальной токсичностью.

С учетом всех клинических рекомендаций, опубликованных за последние 2–3 года, выбор тактики терапии рецидива ММ представляется следующим образом: поскольку большинство пациентов в 1-й линии терапии получают бортезомибсодержащие схемы, то лечение в случае 1-го рецидива будет построено на основе леналидомида. Схема Dara-Rd наиболее эффективная и дает отличные результаты. Если в 1-й линии терапии развилась резистентность к анти-CD38-антителам,

следует применять любые схемы на основе леналидомида и других препаратов. Если в 1-й линии была реализована программа на основе леналидомида, во 2-й линии нужно назначать схемы, построенные на ингибиторах протеасом с включением моноклональных антител.

Схема VRd активно внедряется в 1-ю линию терапии. Особенно часто она применяется у пациентов, которые являются кандидатами на трансплантацию. При использовании этой схемы достигаются ремиссии, которые можно консолидировать с помощью высокодозной химиотерапии и трансплантации. Однако в ситуации, когда возникает рецидив или прогрессия в ранние сроки терапии, т. е. кандидат с двойной рефрактерностью, при первом рецидиве можно использовать моноклональные антитела, а в качестве платформы — схемы на основе Kd (карфилзомиб, дексаметазон): Isa-Kd, Dara-Kd. В проекте российских клинических рекомендаций принципиально новыми изменениями являются эти 2 новые схемы (Isa-Kd, Dara-Kd), а к схеме Elo-Pd добавляется схема Isa-Pd. Схемы Dara-Pd в клинических рекомендациях пока нет в связи с ожиданием регистрации подкожной формы даратумаба.

При первом рецидиве после бортезомибсодержащих программ рассматриваются 4 схемы, изучаемые в 4 исследованиях: KRd (карфилзомиб, леналидомид, дексаметазон)/Rd (ASPIRE), Dara-Rd/Rd (POLLUX), Ixa-Rd (иксазомиб, леналидомид, дексаметазон)/Rd (TOURMALINE-MM), Elo-Rd (элотузумаб, леналидомид, дексаметазон)/Rd (ELOQUENT-2). Среди этих комбинаций схема Dara-Rd используется наиболее часто, медиана ВБП при терапии составляет 44 мес. При сравнении со схемой Rd результаты всех 4 исследованных схем достаточно близкие, поэтому все они могут применяться. Резистентность к леналидомиду при наборе препаратов, который сейчас доступен, можно рассматривать как одно из самых неблагоприятных биологических событий.

Не так неприятна ситуация резистентности к бортезомибу. При анализе исследований POLLUX (Dara-Rd) и CASTOR (Dara-Vd) отмечается разница медианы ВБП в 3 раза в пользу применения леналидомида.

У каких пациентов можно считать истинной рефрактерность к леналидомиду? Исследование группы профессора М.А. Dimoroulos посвящено анализу влияния различных факторов предшествующего лечения на эффективность применения помалидомида и дексаметазона (ВБП) у пациентов, которые ранее получали леналидомид. Доза леналидомида (5 мг или 25 мг) на момент прогрессирования не влияет на результаты. Чем больше длительность терапии леналидомидом, тем результаты лучше. Это глобальная характеристика чувствительности к иммуномодуляторам: если чувствительность к леналидомиду была длительной, то чувствительность к помалидомиду также будет продолжительной. Перерыв в лечении до назначения помалидомида у больного с прогрессированием на

фоне леналидомида позволяет миеломным клеткам восстановить свою чувствительность к иммуномодуляторам. Основной вывод из этого исследования: доза леналидомида не имеет значения, если у пациента отмечается прогрессирование при любой дозе, значит, у него наблюдается резистентность.

В исследовании CANDOR (Dara-Kd/Kd) у 46 % пациентов имел место 1-й рецидив ММ, у около 30 % — резистентность к леналидомиду. Медиана ВБП составила 28 мес при терапии триплетом Dara-Kd против 15 мес при применении Kd.

Дизайн исследования IKEMA (Isa-Kd/Kd) очень близок к CANDOR, в него были включены пациенты с сопоставимыми характеристиками. Частота глубоких ответов (строгих полных и полных) составила 44 и 20 % при терапии по схемам Isa-Kd и Kd соответственно. При оценке МОБ в костном мозге с помощью NGS выявлено 33 % больных с МОБ-отрицательным статусом против 15 % пациентов; число больных с МОБ-отрицательным статусом, у которых получен полный ответ (без циркулирующего парапротеина), составило 26 % против 15 % соответственно. У части пациентов парапротеин может циркулировать до 3 мес. У пациентов, у которых сохраняется секреция, исследование МОБ в костном мозге необходимо дополнять методами визуализации, в первую очередь ПЭТ/КТ. При получении МОБ-негативности по 2 технологиям значимость теста резко возрастает. Медиана ВБП при терапии по схемам Isa-Kd и Kd составила 36 и 19 мес соответственно, что лучше, чем в исследовании CANDOR.

В исследование IKEMA III фазы включались пациенты с клиренсом креатинина 30–50 мл/мин, т. е. со среднетяжелой почечной недостаточностью. Больные с клиренсом креатинина <30 мл/мин в исследование не включались. Полный почечный ответ (скорость клубочковой фильтрации >60 мл/мин) у таких пациентов в исследовании был достигнут в 52 % против 31 %, а устойчивый почечный ответ (не менее 2 мес) — в 32 % против 8 % случаев при терапии по схемам Isa-Kd и Kd соответственно. Это важный показатель, так как в большинстве исследований восстановление функции почек четко коррелировало с увеличением ОВ.

Известно, что мягкотканые плазмцитомы в дебюте болезни при терапии 1-й линии быстро регрессируют. У пациента, получившего несколько линий терапии, возникновение мягкотканой экстрамедуллярной плазмцитомы ассоциировано с очень плохим прогнозом. В исследовании IKEMA таких пациентов в группе Isa-Kd было 12, в группе Kd — 7. При использовании триплета ВБП составила 19 мес, при этом половина больных достигли ответа и четверть больных — полной ремиссии с МОБ-отрицательным ответом. Добавление 3-го препарата всегда увеличивает частоту нежелательных явлений. Любое антитело повышает частоту инфекционных осложнений, прежде всего пневмоний. В исследовании IKEMA частота нежелательных

явлений III степени, выше составила 83 % против 73 %, частота серьезных нежелательных явлений — 70 % против 60 %, частота нежелательных явлений, потребовавших остановки терапии, — 12 % против 18 % при терапии по схемам Isa-Kd и Kd соответственно.

Естественно, что с эволюцией ММ, когда каждая последующая ремиссия становится все короче, глубокие ответы получить труднее. При 1-м рецидиве вероятность ответа составляет 74 %, снижаясь до 11 % при 6-м рецидиве.

С появлением CAR-T-клеточной терапии стало возможным и в 6-й линии терапии получить строгий полный ответ в 80 % случаев. При двойной рефрактерности опцией терапии становятся комбинации на основе помалидомида и дексаметазона с моноклональными антителами. Три исследования, изучающие эти схемы, — ICARIA (Isa-Pd), ELOQUENT-3 (Elo-Pd) и APOLLO (Dara(подкожно)-Pd). Характеристика пациентов, включенных в исследования ICARIA и ELOQUENT-3, схожа: около 70 % больных имели двойную рефрактерность. В исследовании APOLLO количество линий терапии было меньше, 42 % пациентов имели двойную рефрактерность. В настоящее время время популяции больных меняются в связи с широким применением VRd в 1-й линии и все схемы на основе помалидомида все чаще стремятся использовать при 1-м рецидиве заболевания как опции спасения. В исследовании APOLLO с включением пациентов с 2 линиями терапии в анамнезе медиана ВБП составила 12 мес против 7 мес при терапии Dara-Pd и Pd соответственно. Частота ответов при применении триплета оказалась выше: частота глубоких ответов составила 27 % против 6 % в группах Dara-Pd и Pd соответственно. В исследовании II фазы ELOQUENT-3 медиана ВБП составила 10 мес против 5 мес, частота общего ответа — 53 % против 26 % при терапии по схемам Elo-Pd и Pd соответственно. Последние данные исследования ICARIA были опубликованы в 2023 г.: медиана ВБП составила 11 мес против 6 мес в группах Isa-Pd и Pd соответственно. При применении терапии Pd было больше случаев прекращения терапии в связи с токсичностью, чем при использовании триплета, — 14 и 12 % соответственно. Пациентов с нарушенной функцией почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) в группе Isa-Pd было 32 и в группе Pd — 15. Частота полного ответа со стороны почек составила 72 % против 38 %, устойчивого полного ответа — 31 % против 19 % при терапии Isa-Pd и Pd соответственно, что подтверждает эффективность данной терапии для пациентов с нарушенной функцией почек.

Пациентов с тяжелым нарушением функции почек прицельно набирали в исследования ММ-007, ММ-013, изучающие помалидомид и дексаметазон. Результаты показали, что помалидомид и дексаметазон хорошо переносимы и не требуют коррекции дозы.

Результатов клинических исследований тройных комбинаций на основе помалидомида пока не

опубликовано, поэтому приходится ориентироваться на данные описания небольших когорт и клинических случаев. Так, опубликовано клиническое наблюдение пациента из Японии с ММ с иммунологическим типом IgD, диабетом, выраженной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации 5,3 мл/мин). В течение 3 лет пациент получал 5 различных линий терапии, включающих бортезомиб, леналидомид, помалидомид, элутузумаб. При очередном прогрессировании в рамках 6-й линии терапии больному была назначена комбинация Isa-Pd с быстрым достижением полного ответа. Преимуществом использования изатуксимаба у пациентов с ММ и тяжелым нарушением почечной функции, в том числе получающих заместительную почечную терапию, является возможность разведения изатуксимаба в 5 % растворе глюкозы вместо 0,9 % раствора NaCl, что не вызывает изменения тщательно подбираемого электролитного баланса у этих больных.

Как для схемы Isa-Kd, так и для Isa-Pd опубликованы данные об эффективности у пациентов с предсуществующими плазмочитомами мягких тканей, которые возникли при рецидиве заболевания. При использовании тройной комбинации Isa-Pd достигается 50 % ответов против 10 % при терапии по схеме Pd, что транслируется в лучшие показатели выживаемости (однолетняя ОВ 71 % против 23 % соответственно).

Данные реальной клинической практики могут отличаться от результатов исследований, поскольку около 30–40 % пациентов от общей популяции больных ММ по характеристикам не включаются в исследования (ECOG 3–4, неизмеримое заболевание, другие опухоли в анамнезе и др.). Поэтому интерес представляют результаты лечения по изучаемым схемам в реальной клинической практике. В исследование из Великобритании были включены 107 пациентов с медианой предшествующих линий терапии 3, получающих лечение по программе Isa-Pd. Медиана циклов терапии составила 7, медиана ВБП — 10,9 мес, что полностью соответствует данным исследования ICARIA (11,1 мес), также совпадали частота полных ответов и нежелательных ответов.

Еще более интересное исследование IMAGE проведено во Франции. В него были включены 300 больных ММ, получающих Isa-Pd в рамках раннего доступа. Особенности явились малое количество линий предшествующей терапии (медиана 2), резистентность к леналидомиду у 73 % пациентов, к даратумумабу — у 19 %. Общая медиана ВБП составила 12,4 мес, что больше, чем в исследовании ICARIA. При этом у пациентов с 1 линией терапии в анамнезе на момент анализа (медиана срока наблюдения 14,2 мес) медиана ВБП не была достигнута.

Интересно отметить, что резистентность к леналидомиду ухудшает результаты: анализ в подгруппах пациентов показал, что при наличии резистентности медиана ВБП составляет 9 мес, при отсутствии — 20 мес.

Также интересны результаты у пациентов, ранее получавших или не получавших даратумумаб: у больных, у которых ранее применялся даратумумаб, медиана ВБП составляла 16,6 мес, если препарат не использовался — 8 мес.

Механизм возникновения резистентности к анти-CD38-антителам — утрата экспрессии рецептора CD38. У разных препаратов различный механизм действия, но результаты клинических исследований сопоставимы. Из опыта клинической практики известно, что если у пациента не наблюдалось ответа на бортезомиб, то через какое-то время у него есть вероятность получить эффект от терапии. Есть исследования, в которых сразу после резистентности к даратумумабу назначался изатуксимаб в монорежиме. Если интервал между введениями препарата был менее 6 мес, ответ не будет получен, но через 6 мес чувствительность восстанавливалась, что давало возможность назначить последующую терапию и рассчитывать на эффект. В отношении нежелательных явлений в реальной клинической практике воспроизводятся результаты исследований. Вследствие нежелательных явлений отмена изатуксимаба потребовалась лишь у 1 % больных, всей комбинации — лишь у 3 %.

Терапия пациентов с рецидивами ММ — достаточно сложная задача в связи с их предлеченностью. Особенности больных является то, что достаточно быстро у них развивается резистентность к бортезомибу и леналидомиду — двойная рефрактерность. В соответствии с современными международными рекомендациями в случае двойной рефрактерности должны применяться схемы, построенные на карфилзомибе или помалидомиде с добавлением моноклональных терапевтических антител, либо на рецепторе CD38, либо на SLAMF7. В российских рекомендациях эти схемы также указаны. Схемы, построенные на моноклональных антителах, отличаются большей частотой полных ответов, более высокой выживаемостью.

Далее **Т.А. Митина** представила доклад «Новое в лечении рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы. Новые комбинации, новая эффективность». Определение «рефрактерная ММ» включает рефрактерную/рецидивирующую ММ, первично-рефрактерную ММ и двойную рефрактерность.

Сейчас в России зарегистрировано 5 режимов (но есть потребность в большем количестве) терапии пациентов с ММ с рефрактерностью к ингибиторам протеасом и иммуномодулирующим препаратам:

- даратумумаб в монорежиме;
- карфилзомиб в монорежиме;
- комбинация Pd;
- Isa-Pd;
- Elo-Pd.

Даратумумаб доступен для пациентов с ММ в программе «14 высокочувствительных нозологий» (14 ВЗН), но только в монорежиме. При его использовании противоопухолевый ответ составляет 31 %, медиана ВБП — 14 мес.

Монотерапия карфилзомибом изучалась в исследовании FOCUS, результаты которого показали некоторые предпочтения препарата по сравнению с циклофосфамидом и дексаметазоном.

Помалидомид доступен в программе «14 ВЗН» для пациентов, в том числе с двойной рефрактерностью, и назначается в виде схемы Pd. Помалидомид более эффективен, чем его предшественники талидомид и леналидомид, и имеет тройной механизм действия:

- прямой противоопухолевый ответ. Мишенью является белок цереброн, связь с этим белком вызывает дегидратацию факторов транскрипции, что в конечном итоге приводит к апоптозу и остановке клеточного цикла;
- активность в отношении ингибирования стромальных клеток, достигаемая путем антиангиогенеза, когда происходит уменьшение экспрессии VEGF (фактора роста эндотелия сосудов), и в определенном отношении активность в отношении ингибиторов остеокластов;
- противоопухолевый иммуномодулирующий эффект, который проявляется в усилении пролиферации эффекторных Т-клеток и натуральных киллеров, также параллельно происходит угнетение образования воспалительных цитокинов.

Доказан эффект синергизма помалидомида с дексаметазоном, что приводит к угнетению пролиферации клеток ММ, устойчивых к леналидомиду. Эффективность помалидомида в комбинации с низкими дозами дексаметазона (Pd) для лечения рефрактерной/рецидивирующей ММ доказана в клинических исследованиях ММ-003 (сравнение с высокодозным дексаметазоном) и STRATUS.

В исследовании ММ-003 комбинация Pd продемонстрировала эффективность на уровне 31 % противоопухолевых ответов против 10 % при использовании дексаметазона в высоких дозах. Медиана ВБП на фоне терапии Pd составила 4,0 мес против 1,9 мес в группе высокодозного дексаметазона, медиана ОВ — 13 мес против 8 мес соответственно. Следует отметить, что применение Pd одинаково эффективно в разных группах, в том числе высокого цитогенетического риска.

В исследовании STRATUS (ММ-010) около 80 % пациентов имели двойную рефрактерность. При терапии комбинацией Pd медиана ОВ составила 11,9 мес, медиана ВБП — 4,6 мес. Нежелательными явлениями были нейтропения, анемия и инфекции, что ожидаемо в связи с предлеченностью пациентов. Зафиксировано чуть более 32 % общих ответов. Частота общих ответов в группах с резистентностью к бортезомибу, леналидомиду или двойной рефрактерностью была сопоставима. Прекратили лечение только чуть более 1 % больных, что показывает возможность адекватного контроля над инфекционными осложнениями.

Результаты этих исследований показывают эффективность помалидомида при резистентности к леналидомиду и двойной рефрактерности. Комбинация Pd

продемонстрировала одинаковую эффективность в отношении различных цитогенетических рисков.

Применение помалидомида у больных с нарушением почек безопасно, поскольку препарат не обладает нефротоксичностью, что подтверждено данными большого количества исследований. Объединенный анализ 3 исследований помалидомида показал отсутствие разницы в его эффективности у пациентов с сохранной функцией почек и при почечной недостаточности. ВБП и ОВ у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ММ и почечной недостаточностью зависели от степени тяжести нарушения функции почек, снижаясь с ее нарастанием. Триплеты на основе помалидомида в терапии ММ лучше двойных комбинаций. Так, результаты исследования III фазы ELOQUENT показали, что добавление моноклонального антитела элутузумаба к Pd повышает ВБП до 10 мес против 4,7 мес и увеличивает противоопухолевый ответ до 53 % против 26 % при применении комбинации Pd. Данные по безопасности свидетельствуют о том, что добавление моноклонального антитела не приводит к тяжелым осложнениям, схема достаточно безопасна. Эффективность помалидомида выше в 3-й линии терапии. Комбинация с помалидомидом высокоэффективна в лечении рефрактерной/рецидивирующей ММ, при рефрактерности к леналидомиду и двойной рефрактерности.

Докладчик также представила данные о биоэквивалентности дженерика помалидомида.

Правовые аспекты оказания медицинской помощи в гематологии были освещены **У.Л. Джулакяном**. Получение качественной медицинской помощи (КМП) — основная цель пациента как потребителя медицинских услуг. Обеспечение КМП — основная задача здравоохранения. Эталонность при оказании медицинской помощи зафиксирована в статье 37 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 24.07.2023) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»: медицинская помощь оказывается в соответствии с порядками, стандартами, клиническими рекомендациями. Статья 2 того же закона определяет КМП как совокупность характеристик, которые отражают своевременность медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, а также степень достижения результата, который запланирован. В статье 10 указаны различные аспекты КМП, в том числе необходимость не только уровня квалификации врача, но и применения порядков, стандартов, клинических рекомендаций.

Нормативно-правовая документация, напрямую определяющая КМП в гематологии, — Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федеральный закон от 29.11.2010 № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации», Приказ Минздрава России от 15.11.2012 № 930н

«Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «гематология», а также стандарты оказания медицинской помощи, клинические рекомендации и другие нормативно-правовые акты, приказы и распоряжения. В Порядке оказания медицинской помощи по профилю «гематология» определены коды Международной классификации болезней: C81—C96, D45—D47, D50—D89, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, M31.1.

С 1 января 2022 г. существует новый порядок оказания медицинской помощи по профилю «онкология». Возникли определенные разночтения порядков по профилям «гематология» и «онкология». Есть определенные точки пересечения, поскольку заболевания с кодами C81—96 и D45—47 вошли в оба порядка. Это вызывает путаницу при требовании сертификата или свидетельства об аккредитации по онкологии у врача-гематолога при проведении медико-экономического контроля, а также уменьшает оплату стоимости случая. При медико-экономическом контроле эксперты проверяют наличие лицензии на оказание медицинской помощи по онкологии. В постановлении Правительства о государственных гарантиях и территориальных программах указаны услуги по онкологии. Эксперты считают, что поскольку пациентам оказываются услуги по онкологической клинико-статистической группе, то учреждение должно быть лицензировано по онкологии. В связи с этим врач-гематолог должен иметь сертификат онколога. Многие эксперты, которые проводят клинико-экономический контроль, ставят коды нарушений 1.8 и 1.9. В данном случае предлагается писать протокол разногласия и переводить экспертизу в экспертизу КМП. В протоколе разногласия можно указать, что медицинская помощь была оказана в соответствии с Приказом Минздрава России от 15.11.2012 № 930н и Приказом Минздрава России 19.03.2021 № 231н «Об утверждении Порядка проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения» и направить историю на экспертизу КМП врачом-гематологом. Можно сослаться также на Приказ Минтруда России 11.02.2019 № 68н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-гематолог». В нем указаны такие трудовые действия и необходимые умения, как назначение специфической таргетной, химио- и иммунотерапии пациентам с заболеваниями системы крови, т. е. врач-гематолог может назначать химиотерапию и для этого ему не нужно иметь сертификат онколога.

НМИЦ гематологии (Москва) обратился в Минздрав России с консолидированной позицией экспертов, подписанной главным гематологом совместно с главным онкологом, с просьбой направить соответствующие разъяснения в субъекты России, чтобы от врачей-гематологов не требовали прохождения

подготовки и получения сертификатов врачей-онкологов и наоборот.

В мае 2023 г. вышел Приказ Минздрава России № 206н «Об утверждении Квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием», который вступил в действие с 1 сентября. Новшеством является то, что гематолог может стать онкологом после прохождения специальной подготовки.

Следующий вопрос — необходимость наличия онкологического или гематологического консилиума. При медико-экономической экспертизе возникает вопрос о том, что в истории болезни нет онкологического консилиума. При этом снятие может быть вплоть до 50 % по коду дефекта 3.11 «Отсутствие в медицинской документации результатов обследований, осмотров, консультаций специалистов, дневниковых записей, позволяющих оценить динамику состояния здоровья застрахованного лица, объем, характер, условия предоставления медицинской помощи и провести оценку качества оказанной медицинской помощи». Если медицинская помощь оказывается в рамках программы государственных гарантий, то в истории болезни обязательно должен быть отражен консилиум.

Путаница между онкологическим и гематологическим консилиумами возникла с 2020 г., когда часть гематологических заболеваний была включена в федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями». Эти заболевания стали оплачиваться вместо профиля «гематология» по профилю «онкология». Поскольку эти клинико-статистические группы входят в онкологию, то многие эксперты считают, что необходимо требовать, чтобы все было исполнено в соответствии с порядком по онкологии.

Необходимость онкологического консилиума возникла в 2018 г. и связана с письмом Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 30.08.2018 № 10868/30/и «О направлении Методических рекомендаций по организации и проведению контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи, оказанной пациентам с подозрением на онкологическое заболевание и/или с установленным диагнозом онкологического заболевания». Впервые появилось требование эксперту проверить сведения о проведении консилиума. В то же время в соответствии с частью 1 статьи 37 Федерального закона № 323-ФЗ медицинская помощь оказывается согласно порядку, стандартам и клиническим рекомендациям. Если пациент получает лечение в гематологическом отделении, эти требования касаются порядка по профилю «гематология».

Оказание медицинской помощи за счет бюджетного финансирования регламентирует Постановление Правительства России от 29.12.2022 № 2497 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов». В нем

указано, что при онкологических заболеваниях оказание медицинской помощи в рамках указанных тарифов осуществляется при наличии медицинских показаний, решения соответствующей врачебной комиссии (консилиума) или рекомендаций профильной федеральной медицинской организации (национального медицинского исследовательского центра), в том числе по результатам консультации с использованием телемедицинских (дистанционных) технологий.

Соответственно, однозначного требования о наличии именно онкологического консилиума в руководящих документах не содержится, есть требование о необходимости определения коллективного решения о назначении лечения, оформленного в виде заключения либо врачебной комиссии, либо консилиума без конкретного перечня членов комиссии (консилиума). При этом решение комиссии (консилиума) не нужно оформлять при каждой госпитализации, целесообразно это делать только при назначении первичного лечения, констатировании ответа на лечение/резистентности/рецидива, смене линии терапии, назначении паллиативного лечения.

Еще одним вопросом является назначение лекарственных препаратов. В соответствии с Приказом Минздрава России 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» назначение лекарственных препаратов для медицинского применения должно проводиться с учетом инструкций по применению лекарственных препаратов, возраста пациента, пола пациента, тяжести заболевания, наличия осложнений основного заболевания (состояния) и сопутствующих заболеваний. Назначение лекарственного препарата рекомендуется записывать в дневнике-осмотре, не использовать «см. лист назначений». Приказ Минздрава России от 24.11.2021 № 1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты...» определяет, что сведения о назначенном лекарственном препарате (наименование лекарственного препарата, дозировка, способ введения и применения, режим дозирования, продолжительность лечения и обоснование назначения лекарственного препарата) вносятся медицинским работником в медицинскую документацию пациента. Назначение лекарственного препарата должно проводиться в соответствии с инструкцией по его применению, и именно это соответствие будут оценивать различные органы при проверке истории болезни.

Применимые коды дефектов при экономической экспертизе — 3.2.1 («не повлияло на состояние здоровья застрахованного лица»), 3.2.2 («приведшее к ухудшению состояния пациента (застрахованного) либо создавшее риск возникновения нового заболевания»), которым соответствуют разные коэффициенты снижения оплаты и штрафов. Эти коды составляют 80–90 % всей обоснованной дефектуры КМП. Когда эксперт проводит экспертизу КМП по жалобам для

следственных органов, Роспотребнадзора и др., необходимо убедиться в том, что причинно-следственная связь не только констатирована, но и обоснована с приведением патогенетического взаимодействия нарушений с неблагоприятным исходом. Есть также код дефекта 3.13. «Необоснованное назначение лекарственных препаратов; одновременное назначение лекарственных препаратов со схожим фармакологическим действием; нерациональная лекарственная терапия, в том числе несоответствие дозировок, кратности и длительности приема лекарственных препаратов с учетом стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций, связанные с риском для здоровья пациента».

Таким образом, лекарственные препараты следует назначать в соответствии с инструкцией по применению. Назначение вне зарегистрированных показаний для применения нужно оформлять протоколом врачебной комиссии. Пациент должен получать качественную и безопасную медицинскую помощь. Назначение терапии off-label подразумевает не только качество, но и безопасность применения лекарственного препарата. В истории болезни кроме решения врачебной комиссии должно быть информированное добровольное согласие пациента на применение данного препарата вне зарегистрированных показаний, поскольку судебные и следственные органы могут расценить это как нарушение инструкции производителя по безопасности его использования.

В настоящее время внесены изменения в правила обязательного медицинского страхования, которые позволяют использовать для лечения в стационаре лекарственные препараты, предоставленные самим пациентом или благотворительными фондами. Желательно, чтобы фонд предоставлял препарат через аптеку медицинской организации. При проведении медико-экономической экспертизы использование препаратов, приобретенных пациентом, может быть расценено как нарушение. Суды имеют иную точку зрения, говоря о праве пациента на основании решения врачебной комиссии использовать лекарственное средство, не указанное в стандарте медицинской помощи и перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, приобретенное за счет личных средств пациента.

Медицинская помощь должна оказываться на основе стандартов и клинических рекомендаций. Однако они имеются не для каждого заболевания, например их нет для орфанных болезней. Иногда стандарты и рекомендации для лечения взрослых и детей противоречат друг другу или есть стандарт, но нет клинических рекомендаций. В 2023 г. разработаны стандарты для лечения железодефицитной анемии и B_{12} -дефицитной анемии. Следует обратить внимание, что в стандартах указано на необходимость ежедневной записи врача в истории болезни. Нужно уделять внимание программе государственных гарантий, особен-

но в отношении сроков ожидания и получения медицинской помощи. При проведении экономической экспертизы рассматриваются эти вопросы. Также важно проводить поддерживающую терапию должным образом, иначе это может привести к ухудшению состояния пациента (код дефекта 3.2.2).

С 01.03.2023 вступил в силу Приказ Минздрава России от 05.08.2022 № 530н «Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, в условиях дневного стационара и порядков их ведения». Вся первичная медицинская документация должна вестись по этим формам. Если при проведении экспертизы не предоставляется история болезни, автоматически ставится код дефекта 2.12 с полным снятием оплаты.

Важно правильное заполнение информированного согласия с указанием фамилии, имени, отчества и должности медицинского работника. Если эта информация полностью не указана, информированное согласие будет признаваться дефектным и применяться код 2.13 – 10 % снятия оплаты. Нарушение, которому экспертом присвоен код дефекта 2.14 (различные искажения, исправления, «вклейки»), приводит к 50 % снятию оплаты. Оформление дневниковых записей должно быть ежедневным, даже в выходные и праздничные дни. В дневном стационаре должны быть 2 записи в день: утром при поступлении пациента и при уходе домой. В них отражается состояние пациента в течение дня. В дневниковых записях должно быть отражено достижение целей наблюдения, т. е. тяжесть состояния пациента, связанного с опухолью, отсутствие прогрессирования, показаний к скорой помощи, риска осложнений основного и сопутствующего заболеваний.

Заключительный доклад в секции и конференции «Место ингибиторов BCL-2 в терапии острых миелоидных лейкозов» был представлен **В.А. Шуваевым**. Механизм действия ингибитора BCL-2 венетоклакса в наибольшей степени связан с восстановлением эффективности апоптоза в опухолевых клетках. Большинство пациентов с ОМЛ, особенно пожилого возраста, не являются кандидатами на проведение стандартной химиотерапии и трансплантации, не будут включены в клинические исследования в связи с тяжестью состояния и сопутствующей патологией. В течение последних 10 лет существует устойчивый тренд на включение таргетных препаратов в терапию ОМЛ, снижение агрессивности лечения и перевод лечения части пациентов в амбулаторные условия.

Основной причиной смерти пациентов с ОМЛ остаются инфекционные осложнения. Их риск в стационарах в связи с полирезистентной флорой многократно выше, чем в амбулаторных условиях. В настоящее время появились возможности перевода в амбулаторные условия самой уязвимой категории

больных с ОМЛ — пациентов в возрасте старше 60 лет. Вариантами их лечения являются комбинации ингибиторов BCL-2 и гипометилирующих агентов, цитарабин. Использование этих комбинаций позволяет получать хорошие результаты. По сравнению со стандартной химиотерапией при использовании гипометилирующих препаратов и цитарабина отмечается невысокая частота полных ответов. Однако при добавлении к ним венетоклакса в стандартных дозах (исследования VIALE-A, VIALE-C) частота ответов повышается с 13–20 до 48–66 %. При этом удается получить ответ на лечение у пациентов не только с первичными острыми лейкозами, но и с предшествующими миелодиспластическими синдромами, бластными кризами, миелопролиферативными новообразованиями. Таким способом не достигается излечение, но увеличивается продолжительность жизни и обеспечивается ее хорошее качество.

Использование венетоклакса позволяет частично преодолеть неблагоприятное влияние наличия мутаций *TP53*, *FLT3*, *IDH1/2*. Результаты длительного наблюдения за пациентами с ОМЛ в исследованиях VIALE-A, VIALE-C показали, что при добавлении венетоклакса к азациитдину выживаемость увеличилась в 1,5 раза, а при наличии мутации *IDH1/2* — более чем в 3 раза. Нередко после получения даже полного ответа у больных ОМЛ сохраняются трансфузионная зависимость и необходимость в госпитализации. Венетоклакс позволяет уменьшить частоту зависимости от гемотрансфузий (с 37–58 до 16–34 %), что снижает необходимость в госпитализациях, риски инфекционных осложнений и выраженность перегрузки железом. Наиболее частым осложнением при лечении ОМЛ являются цитопении IV степени. При лечении венетоклаксом побочными эффектами являются цитопении и наиболее часто нейтропения IV степени, требующие снижения дозы и отсрочки начала очередного курса. Вместе с тем после достижения полной ремиссии или полной ремиссии с неполным восстановлением даже с эпизодом нейтропии IV степени переход большинства пациентов на укороченный цикл не пре-

пятствует повышению ОВ за счет интенсификации лечения. При применении комбинации венетоклак + азациитдин в связи с быстрым наступлением ответа важно его оценить с помощью исследования костного мозга к концу первого цикла, чтобы определить, является ли нейтропения результатом терапии или персистирующего заболевания. Нейтропения поддается коррекции посредством отсрочки следующего цикла (пока абсолютное число нейтрофилов не восстановится до $\geq 500/\text{мкл}$). Около 60 % пациентов, получивших ответ на терапию, в группе венетоклак + азациитдин в конечном итоге перешли на 21/28-дневный цикл лечения. Примечательно, что у таких пациентов было меньше трансфузий тромбоцитов и более длительная независимость от трансфузий тромбоцитов после исходного уровня, чем у пациентов, которые перешли на 21/28-дневный цикл позднее. Цитопения, развившаяся при применении комбинации венетоклак + азациитдин, поддается коррекции с помощью модификации дозирования венетоклакса и гранулоцитарных колониестимулирующих факторов без неблагоприятного влияния на исходы.

Методы лечения ОМЛ, особенно у пожилых пациентов, сейчас активно развиваются, благодаря чему появляются эффективные препараты. Использование новых технологий у больных этой группы позволяет значительно снизить затраты на поддерживающую терапию и необходимость стационарного лечения.

Материал подготовил

д.м.н. Василий Анатольевич Шуваев,
заведующий клинко-диагностическим отделением
гематологии и химиотерапии с дневным стационаром
ФГБУ «Российский научно-исследовательский
институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства»,
профессор кафедры гематологии и трансфузиологии
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России

Модераторы:

Митина Татьяна Алексеевна, д.м.н., руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии, профессор курса клинической трансфузиологии при кафедре анестезиологии и реанимации ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», главный внештатный специалист-гематолог Минздрава Московской области

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

Эксперты:

Фадеев Роман Сергеевич, к.б.н., заведующий лабораторией фармакологической регуляции клеточной резистентности ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН»

Румянцев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, профессор ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры нефрологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Чуксина Юлия Юрьевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Фадеева Ирина Сергеевна, к.б.н., заведующая лабораторией биомедицинских технологий ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН», г. Пушкино

Джулалян Унан Левонович, к.м.н., ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России

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

Шуваев Василий Анатольевич, д.м.н., заведующий клинко-диагностическим отделением гематологии и химиотерапии с дневным стационаром ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», профессор кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Захаров Сергей Геннадьевич, к.м.н., врач-гематолог, доцент кафедры гематологии и клинической трансфузиологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Митина Татьяна Алексеевна, д.м.н., руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии, профессор курса клинической трансфузиологии при кафедре анестезиологии и реанимации ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», главный внештатный специалист-гематолог Минздрава Московской области

Гальцева Ирина Владимировна, д.м.н., заведующая лабораторией иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России

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

Семочкин Сергей Вячеславович, д.м.н., профессор, врач-гематолог Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Желнова Евгения Ивановна, к.м.н., врач-гематолог, заведующая отделением гематологии и высокодозной химиотерапии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ»

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-51-57>

Клинический случай применения помалидомида в поддерживающей терапии после salvage аутологичной трансплантации гемопоэтических клеток у пациента с рецидивирующей множественной миеломой

С.В. Семочкин^{1,2}, В.В. Лунин¹, М.А. Вернюк¹, А.А. Феденко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Сергей Вячеславович Семочкин semochkin_sv@rsmu.ru

Единственным иммуномодулирующим препаратом (IMiD), одобренным в настоящее время для поддерживающей терапии пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, получивших высокодозную химиотерапию и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), является леналидомид. В серии рандомизированных исследований III фазы в данной когорте больных применение леналидомида показало преимущество по сравнению с плацебо или наблюдением в отношении как выживаемости без прогрессирования, так и общей выживаемости. В случае длительного ответа после 1-й трансплантации или, если эта опция вообще не была реализована, salvage ауто-ТГСК может быть выполнена после рецидива заболевания. Помалидомид представляет собой IMiD 3-го поколения, одобренный для лечения рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы, эффективный у пациентов с устойчивостью к леналидомиду и ингибиторам протеасом. Структурно леналидомид и помалидомид близки, в связи с чем последний также может рассматриваться в качестве препарата для поддерживающей терапии, однако соответствующих рандомизированных исследований III фазы не проводилось. В данной статье мы представляем клинический случай пациента 60 лет с впервые диагностированной множественной миеломой, у которого зафиксировано прогрессирование после 2 линий индукционной терапии, включавшей леналидомид и 2 ингибитора протеасом (бортезомиб, иксазомиб). Применение комбинации Pd (помалидомид, дексаметазон) позволило получить повторный ответ и реализовать опцию salvage ауто-ТГСК. В условиях текущей пандемии COVID-19 вторая ауто-ТГСК была реализована лишь через 12 мес после 1-й. Последующая длительная поддерживающая терапия помалидомидом позволила достичь полного ответа и негативного ответа по минимальной остаточной болезни. Полученный ответ сохраняется на момент подготовки статьи на протяжении более 2 лет. Для обсуждения представленного клинического случая привлечены данные французского исследования II фазы IFM 2013-01, в котором пациенты с нереализованной трансплантацией в 1-й линии в случае рецидива получали индукцию Pcd (помалидомид, циклофосфамид, дексаметазон), salvage ауто-ТГСК и поддерживающую терапию Pd до прогрессирования заболевания. Представленные данные позволяют рассматривать помалидомид в качестве приемлемой замены леналидомиду у пациентов с предшествующей непереносимостью или рефрактерностью к этому препарату.

Ключевые слова: множественная миелома, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, поддерживающая терапия, помалидомид

Для цитирования: Семочкин С.В., Лунин В.В., Вернюк М.А., Феденко А.А. Клинический случай применения помалидомида в поддерживающей терапии после salvage аутологичной трансплантации гемопоэтических клеток у пациента с рецидивирующей множественной миеломой. Онкогематология 2023;18(4):51–7. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-51-57>

Case report: pomalidomide as maintenance after salvage autologous stem cell transplantation in a patient with relapsed multiple myeloma

S. V. Semochkin^{1,2}, V. V. Lunin¹, M. A. Vernyuk¹, A. A. Fedenko¹

¹National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 ^{2nd} Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Sergey Vyacheslavovich Semochkin semochkin_sv@rsmu.ru

Currently, lenalidomide is the only immunomodulatory drug (IMiD) approved for maintenance therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma who have received high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). The maintenance with lenalidomide showed an advantage over placebo or observation for both progression-free and overall survival in a series of phase 3 randomized trials. Salvage ASCT can be performed after disease relapse in case of a long-term response after the first transplantation or if this option has not been performed before. Pomalidomide is a third-generation IMiD approved for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma, which is efficient in patients with resistance to lenalidomide and proteasome inhibitors. Structurally, lenalidomide and pomalidomide are similar, and therefore the latter can also be considered as a drug for maintenance, however, there are no relevant phase 3 randomized trials.

In this article, we present a clinical case of a 60-year-old patient with newly diagnosed multiple myeloma who progressed after 2 lines of induction therapy, which included lenalidomide and two proteasome inhibitors (bortezomib, ixazomib). The use of Pd combination (pomalidomide, dexamethasone) made it possible to achieve a repeated response and implement of salvage ASCT. The second ASCT was carried out only 12 months later after the first due to the COVID-19 pandemic. Subsequent long-term maintenance therapy with pomalidomide resulted in a complete response and minimal residual disease negativity. The resulting response has persisted at the time of this writing for over 2 years. To discuss the presented clinical case, the data of the French phase 2 IFM 2013-01 study were used, in which patients with failed first-line transplantation in case of relapse received PCd (pomalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone) induction, salvage ASCT, and maintenance by Pd until disease progression. Pomalidomide may be an acceptable substitute for lenalidomide in patients with prior intolerance or refractory to this IMiD.

Keywords: multiple myeloma, autologous hematopoietic stem cell transplantation, maintenance, pomalidomide

For citation: Semochkin S.V., Lunin V.V., Vernyuk M.A., Fedenko A.A. Case report: Pomalidomide as maintenance after salvage autologous stem cell transplantation in a patient with relapsed multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4):51–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-51-57>

Ведение пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой (ММ) традиционно подразумевает 2 подхода в зависимости от того, выполнима опция высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) или нет. Кроме того, ауто-ТГСК сохраняет свою значимость у пациентов с рецидивом после ранее проведенной ауто-ТГСК, даже несмотря на доступность инновационных методов лечения. Так, по данным австрийского регистра ММ, ауто-ТГСК во 2-й линии терапии была реализована у 5,6 % пациентов, внесенных в базу данных в 2000–2005 гг., у 13,2 % — в 2006–2010 гг. и у 18,7 % — в 2011–2014 гг. [1]. Условием для реализации данной опции является длительный безрецидивный интервал после 1-й ауто-ТГСК, который должен быть не менее 18 мес, если никакая дальнейшая терапия не проводилась, и не менее 36 мес, если пациент получал поддерживающее лечение леналидомидом [2]. Кроме этого, ауто-ТГСК при рецидиве ММ может быть реализована у пациентов, не получивших ее по каким-то причинам в 1-й линии терапии. Очевидным препятствием для проведения ауто-ТГСК может стать отсутствие или недостаточное количество гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), оставшихся после 1-й трансплантации. Вероятность успешной повторной мобилизации ГСК в случае рецидивирующей/рефрактерной ММ (р/р ММ) существенно ниже, чем у первичных больных.

После ауто-ТГСК пациенты могут получать консолидацию с помощью нескольких циклов химиотерапии, аналогичных использованным в индукционной программе, а затем поддерживающую терапию [3]. Завершающий этап терапии проводится вплоть до прогрессирования болезни или как минимум в течение минимум 1–2 лет после ауто-ТГСК. Последнее условие придает особую значимость хорошей переносимости препарата для поддерживающей терапии и удобства его применения. В настоящее время наилучшей опцией поддерживающей терапии после ауто-ТГСК, одобренной в США, Европе, России и ряде других стран, является применение леналидомида (уровень доказательности IA). Использование бортезомиба в поддерживающей терапии менее доказано и сопряжено с риском персистирования периферической нейропатии [4]. Еще одной недавно одобренной опцией поддерживающей терапии стало применение орального ингибитора протеасом иксазомиба (уровень доказательности IIb) [5]. Предполагается, что ингибиторы протеасом позволяют преодолеть известную резистентность у пациентов с del17p, поскольку в этой ситуации иммуномодуляторы менее эффективны [6].

У большинства пациентов с впервые диагностированной ММ возможно получить глубокий ответ на начальную индукционную терапию. Первая ремиссия обычно самая продолжительная и связана с лучшим качеством жизни. Целью поддерживающей терапии является пролонгирование ремиссии и общей выживаемости

(ОВ) [7]. Поддерживающее лечение направлено на максимальную эрадикацию резидуальных злокачественных клеток за счет прямой цитотоксичности и/или опосредованно — через стимуляцию противоопухолевого иммунного ответа.

Эффективность поддерживающей терапии после ВДХТ и ауто-ТГСК у пациентов с впервые диагностированной ММ хорошо изучена, и ее значимость не вызывает сомнения. В то же время оптимальная стратегия терапии после трансплантации, выполненной во 2-й линии у пациентов с р/р ММ, не определена. Доступная информация по данному вопросу ограничена.

В информационной базе Международного центра исследований по трансплантации крови и костного мозга (CIBMTR) в период с 2010 по 2018 г. было зарегистрировано 522 пациента с р/р ММ, получивших ауто-ТГСК после рецидива [8]. Ретроспективно больных разделили на получивших после salvage ауто-ТГСК поддерживающую терапию ($n = 342$) и завершивших лечение без нее ($n = 180$). В схеме поддерживающей терапии чаще всего использовали леналидомид (42 %), реже — карфилзомиб (14 %), помалидомид и бортезомиб (по 13 %), комбинацию бортезомиба и леналидомида (8 %), иксазомиб (5 %) и другие агенты (5 %). В части случаев препараты комбинировали с дексаметазоном. Медиана наблюдения составила 58,0 и 61,5 мес для 2 групп соответственно. Показатели 5-летней выживаемости были существенно лучше в группе поддерживающей терапии: выживаемость без прогрессирования (ВБП) 27,8 % против 9,8 % ($p < 0,01$); ОВ 54 % против 30,9 % ($p < 0,01$). При проведении многофакторного анализа поддерживающая терапия сохранила свою прогностическую значимость. Применение иммуномодуляторов (леналидомида, помалидомида) ассоциировалось с улучшением показателей 5-летней ВБП и ОВ (36,4 % и 62,5 %) по сравнению с использованием ингибиторов протеасом (10,5 % и 34,8 %) или их комбинации (26,2 % и 51,6 % соответственно) со статистической достоверностью $p < 0,01$. Авторы пришли к выводу, что поддерживающая терапия после salvage ауто-ТГСК при р/р ММ является обоснованной опцией.

Клинический случай

Мужчина, 60 лет, в сентябре 2018 г. начал жаловаться на редкий непродуктивный кашель, повышение температуры тела до фебрильных значений, боль в левой половине грудной клетки при глубоком вдохе, одышку при физической нагрузке и общую слабость. По поводу указанных проблем пациент обследовался в нескольких учреждениях терапевтического профиля и в конце концов оказался в гематологическом стационаре Городской клинической больницы № 52 ДЗМ, где был установлен диагноз ММ. Далее представлены данные основных лабораторных и инструментальных исследований, позволившие верифицировать диагноз.

Общий анализ крови: уровни гемоглобина 68 г/л, лейкоцитов $5,1 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула без отклонений, количество тромбоцитов 254×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов 74 мм/ч. В биохимическом анализе крови уровни общего белка 102 (нормальные значения 66–83) г/л, альбумина 28 (35–52) г/л, мочевины 32,7 (2,8–7,2) ммоль/л, креатинина 556 (74–110) мкмоль/л, лактатдегидрогеназы 360 (0–248) Ед/л, калия 6,0 (3,3–5,5) ммоль/л, β_2 -микроглобулина 11,7 (0,9–2,0) мг/л и С-реактивного белка 12,4 (0–6) мг/л. Расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI 9 мл/мин/1,73 м². Остальные биохимические показатели в норме. Популяция клональных плазматических клеток в аспирате костного мозга составила 5,2 %. Флуоресцентная гибридизация *in situ* генетических аберраций не выполнена ввиду малого количества выделенных с помощью магнитной селекции CD138⁺-клеток. Морфологически диагноз подтвержден с помощью гистологического исследования трепанобиоптата очага деструкции подвздошной кости. При иммунохимическом исследовании выявлены моноклональная секреция иммуноглобулина Gk (IgGk) 58 г/л в сыворотке крови и протеинурия белка Бенс-Джонса к (ВЖ) 1,03 г за 24 ч. Исследование свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке не проводилось по техническим причинам. На рентгеновских снимках были обнаружены остеолитические очаги в костях свода черепа и правой подвздошной кости. При компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены ателектазы сегментов S3–S5 левого легкого и сопутствующий плевральный выпот объемом около 200 мл, трактованные как результат перенесенной пневмонии. Таким образом, пациенту была диагностирована ММ, протекающая с секрецией IgGk и протеинурией ВЖ, IIIB стадия по классификации Durie–Salmon, III стадия по ISS и R-ISS (Международной системе стадирования и пересмотренной Международной системе стадирования), осложненная остеодеструктивным процессом и миеломной нефропатией.

Объем проведенной терапии и оценка ответа представлены на рис. 1.

Инициальная индукционная терапия включала 4 цикла VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон). Полученный ответ оказался неудовлетворительным и соответствовал лишь стабилизации со снижением секреции IgGk на 48 % с 58 до 30 г/л. Далее было проведено 3 цикла Ixa-Rd (иксазомиб, леналидомид, дексаметазон) с достижением в итоге частичного ответа (снижение секреции IgGk на 70 % с 58 до 17,5 г/л). Мобилизация периферических ГСК была выполнена с использованием циклофосфамида в дозе 4 г/м² с последующей стимуляцией гемопоэза с помощью гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора. За 2 сеанса афереза собрано $1,73$ и $3,29 \times 10^6$ /кг CD34⁺-клеток соответственно. Противоопухолевый ответ оказался нестабильным и был утрачен в ближайшие 60 дней (повышение секреции IgGk на 37 % с 17,5 до 24 г/л). ВДХТ и ауто-ТГСК были отложены.

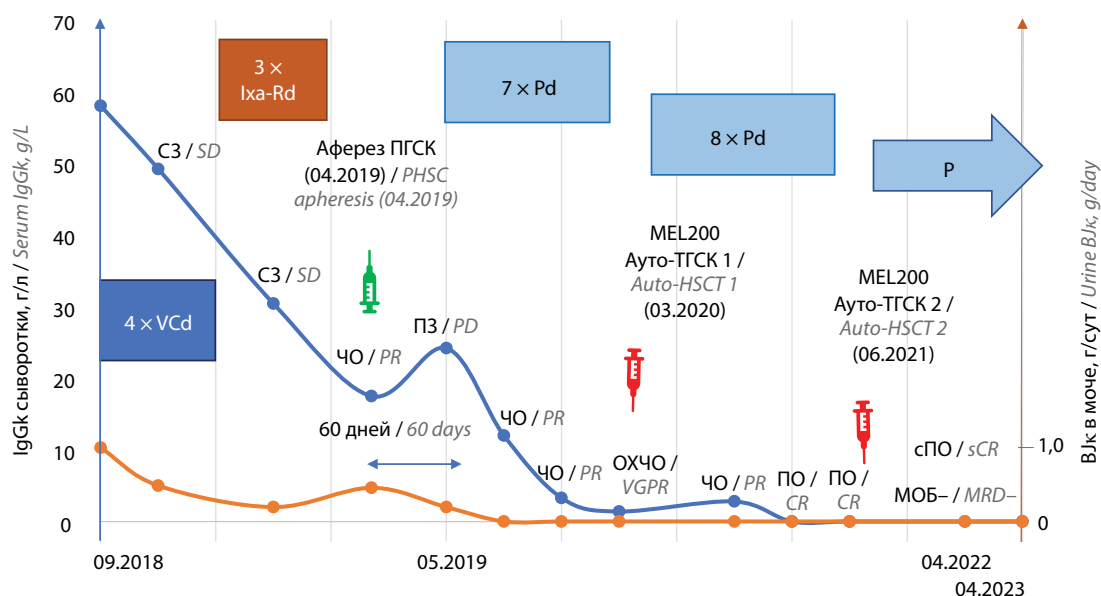


Рис. 1. Динамика противоопухолевого ответа в процессе лечения (клиническое наблюдение). IgGk — иммуноглобулин Gk; BJk — белок Бенс-Джонса κ; VCD — бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон; Ixa-Rd — иксазомиб, леналидомид, дексаметазон; P — помалидомид; Pd — помалидомид, дексаметазон; ПГСК — периферические гемопоэтические стволовые клетки; МОБ — минимальная остаточная болезнь; MEL200 — мелфалан 200 мг/м²; ауто-ТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; СЗ — стабилизация заболевания; ЧО — частичный ответ; ПЗ — прогрессирование заболевания; ОХЧО — очень хороший частичный ответ; ПО — полный ответ; сПО — строгий полный ответ

Fig. 1. Antitumor response dynamics during treatment (case report). IgGk — immunoglobulin Gk; BJk — Bence Jones protein κ; VCD — bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone; Ixa-Rd — ixazomib, lenalidomide, dexamethasone; P — pomalidomide, dexamethasone; PHSC — peripheral hematopoietic stem cells; MRD — minimal residual disease; MEL200 — melphalan 200 mg/m²; auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation; SD — stable disease; PR — partial response; PD — progression disease; VGPR — very good partial response; CR — complete response; sCR — strong complete response

В качестве 3-й линии пациенту было проведено 7 циклов терапии Pd (помалидомид, дексаметазон) (16.09.2019–11.03.2020) с достижением очень хорошего частичного ответа (снижение секреции IgGk на 95 % с 24 до 1,4 г/л) и последующей консолидацией высокодозным мелфаланом с ауто-ТГСК (20.03.2020). Пациент находился на лечении в МНАОИ им. П.А. Герцена с октября 2020 г. В связи со сложной эпидемиологической обстановкой в период пандемии COVID-19 вторая ауто-ТГСК была реализована только через 1 год (04.06.2021). В промежутке между трансплантациями было выполнено еще 8 циклов Pd (18.06.2020–03.03.2021). Терапию пациент перенес удовлетворительно. Снижения дозы препаратов не требовалось. Через 3 мес после 2-й ауто-ТГСК была инициирована поддерживающая терапия помалидомидом в стандартной дозе 4 мг (по схеме 1–21/28), которая продолжалась на момент подготовки этой статьи.

По данным обследования в апреле 2022 г. и апреле 2023 г. с помощью проточной цитофлуориметрии (10⁻⁴) аспирата костного мозга и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой дважды подтверждался негативный ответ по минимальной остаточной болезни. Представленный случай демонстрирует эффективность помалидомидомид как противомиеломного агента, применяемого при рефрактерности к леналидомиду.

Обсуждение

Помалидомид — иммуномодулирующий препарат 3-го поколения, зарегистрированный для лечения пациентов с р/р ММ, которые получили по крайней мере 2 курса терапии, включавших леналидомид и бортезомиб (двойная рефрактерность) и у которых отмечалось прогрессирование заболевания непосредственно на фоне последней линии терапии или в пределах 60 дней после ее окончания. В настоящее время сочетание помалидомидомид и дексаметазона (Pd) стало основой для тройных схем (триплетов) для лечения р/р ММ, включая комбинации с моноклональными антителами элутумабом (Elo-Pd), изатуксимабом (Isa-Pd), даратумумабом (DPd) [9].

Детально поддерживающая терапия помалидомидом была изучена в одгрупповом проспективном исследовании II фазы IFM 2013-01 у пациентов с первым рецидивом ММ, до этого участвовавших в исследовании IFM 2009 [10]. Протокол IFM 2009 предусматривал для всех больных индукцию в объеме 3 циклов RVd (леналидомид, бортезомиб, дексаметазон), мобилизацию ГСК и далее (группа А) еще 5 циклов RVd и поддерживающую терапию леналидомидом в течение 12 мес с потенциально возможной реализацией ауто-ТГСК в 1-м рецидиве, либо (группа В) ауто-ТГСК, 2 цикла консолидации RVd и также 12 мес поддерживающей терапии леналидомидом. В обсуждаемое

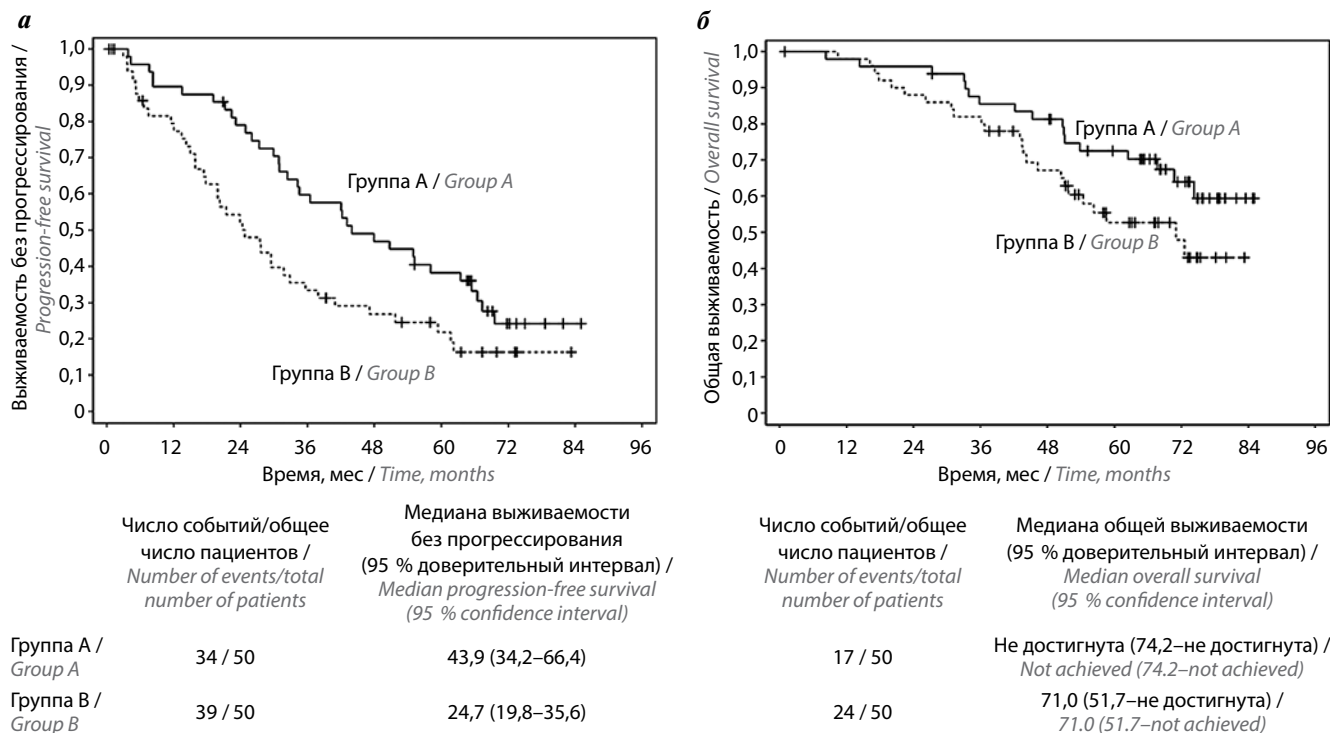


Рис. 2. Показатели выживаемости без прогрессирования (а) и общей выживаемости (б) от момента инициации терапии PCd (помалидомид, циклофосфамид, дексаметазон) (сравнение между группами А и В)

Fig. 2. Progression-free survival (a) and overall survival (b) from PCd (pomalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone) initiation (comparison of groups A and B)

исследование IFM 2013-01 были включены 100 пациентов с 1-м рецидивом ММ по 50 пациентов из групп А и В протокола IFM 2009. Пациенты группы А получили 4 цикла индукции PCd (помалидомид, циклофосфамид, дексаметазон), затем ауто-ТГСК и еще 2 цикла консолидации PCd. В группе В проводили 9 циклов PCd. Завершившим основную фазу лечения 75 пациентам была начата поддерживающая терапия Pd, которую проводили до начала прогрессирования. Цель состояла в том, чтобы определить безопасность и эффективность помалидомида в качестве поддерживающей терапии.

Длительное применение помалидомида позволило увеличить частоту полных и строгих полных ответов с 9,5 до 33,3 %. Медиана ВБП, рассчитанная от начала терапии PCd, составила 33,2 мес. При медиане наблюдения 72,7 мес умерли 40 пациентов в результате прогрессии миеломы и еще 1 — от колоректального рака. Медиана ОВ не была достигнута. При этом для пациентов группы А медиана ВБП составила 43,9 мес, ОВ не была достигнута. В группе В аналогичный показатель медианы ВБП составил 24,7 мес, ОВ — 71,0 мес (рис. 2).

В среднем пациенты получили 26 (1–80) циклов поддерживающей терапии Pd. Снижение дозы помалидомида со стандартных 4 мг/сут потребовалось 75 % больных. Токсичность в основном была гематологической, поэтому, по мнению исследователей, наиболее подходящей является доза помалидомида 3 мг/сут. Вторые первичные опухоли в процессе терапии помалидомидом были выявлены у 11 (11 %) пациентов, включая 2 случая колоректального рака, 1 — острого

миелоидного лейкоза, 1 — меланомы, 1 — базального клеточного рака и 6 — других вариантов рака кожи. Частота вторых опухолей составила $2,3 \pm 0,69$ случая на 100 пациенто-лет. Данное исследование подтверждает рациональность применения помалидомида в качестве поддерживающей терапии у пациентов, получивших salvage ауто-ТГСК. Спектр нежелательных явлений приемлем.

Исследователи из Университета Канзаса (США) применили схему DPd в качестве salvage-терапии после ВДХТ и ауто-ТГСК у 18 пациентов с р/р ММ. В обсуждаемой когорте 72 % больных были с двойной рефрактерностью и медианой линий предшествующего лечения в анамнезе 2 (1–4). Частота общего ответа на 100-й день после ауто-ТГСК достигла 100 %, включая 67 % полных и строгих полных ответов. Показатели 2-летней ВБП и ОВ составили 83,3 и 94,4 % соответственно. Самыми частыми нежелательными явлениями $\geq$ III степени были лихорадка (67 %), нейтропения и тромбоцитопения (все пациенты) [11].

В другом американском исследовании сравнили индукцию DPd с последующей ВДХТ и ауто-ТГСК с завершением терапии против стандартной тактики проведения DPd до прогрессии или чрезмерной токсичности в группе из 83 пациентов с р/р ММ [12]. ВДХТ и ауто-ТГСК были реализованы у 21 пациента, 62 больных продолжили получать DPd без трансплантации. Все пациенты, получившие ауто-ТГСК, на момент трансплантации были как минимум с частичной ремиссией. Обе группы были сбалансированы по

возрасту, стадии заболевания и цитогенетическому риску. В результате терапии строгого полного ответа достигли 57 % пациентов группы DPd + ауто-ТГСК против 16 % в группе DPd без трансплантации. Медиана ВБП составила 42,2 мес против 17,5 мес ($p = 0,006$); медиана ОВ не была достигнута против 38,1 мес ($p = 0,009$) соответственно. Интерпретация данных нерандомизированных исследований всегда сложна, но тем не менее очевидно, что опция salvage ауто-ТГСК вполне может рассматриваться у отдельных пациентов с р/р ММ.

Одним из возражений, связанных с длительным применением иммуномодулирующих препаратов (леналидомид, помалидомид), является повышенный риск возникновения вторых первичных опухолей [13]. При этом ММ относится к заболеваниям, для которых при любых способах лечения существует риск вторых

опухолей. Так, в одном из популяционных исследований, охватывающих данные по 14,5 тыс. пациентов с ММ из 49 крупных медицинских центров США, при сроке наблюдения 5 лет вторые первичные злокачественные опухоли были диагностированы у 22,4 % пациентов, получивших ВДХТ и ауто-ТГСК, и у 16,6 % пациентов, не получивших трансплантации ($p < 0,0001$) [14]. У пациентов, проживших 10 лет и более, данная проблема возникла уже в 42,3 и 40,8 % случаев соответственно ($p = 0,0279$). Большинство исследователей в настоящее время придерживаются мнения, что рост частоты вторых опухолей скорее связан с увеличением продолжительности жизни пациентов, получающих эффективное лечение иммуномодуляторами и ингибиторами протеасом. Таким образом, длительная терапия помалидомидом в обсуждаемой клинической ситуации выглядит оправданной.

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

- Willenbacher E., Weger R., Rochau U. et al. Real-world use of 3rd line therapy for multiple myeloma in Austria: an Austrian Myeloma Registry (AMR) analysis of the therapeutic landscape and clinical outcomes prior to the use of next generation myeloma therapeutics. *PLoS One* 2016;11(3):e0147381. DOI: 10.1371/journal.pone.0147381
- Ziogas D.C., Terpos E., Dimopoulos M.A. When to recommend a second autograft in patients with relapsed myeloma? *Leuk Lymphoma* 2017;58(4):781–7. DOI: 10.1080/10428194.2016.1246729
- Cowan A.J., Green D.J., Kwok M. et al. Diagnosis and management of multiple myeloma: a review. *JAMA* 2022;327(5):464–77. DOI: 10.1001/jama.2022.0003
- Goldschmidt H., Lokhorst H.M., Mai E.K. et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia* 2018;32(2):383–90. DOI: 10.1038/leu.2017.211
- Dimopoulos M.A., Špička I., Quach H. et al. Ixazomib as post-induction maintenance for patients with newly diagnosed multiple myeloma not undergoing autologous stem cell transplantation: the phase III TOURMALINE-MM4 trial. *J Clin Oncol* 2020;38(34):4030–41. DOI: 10.1200/JCO.20.02060
- Семочкин С.В. Новые ингибиторы протеасомы в терапии множественной миеломы. *Онкогематология* 2019;14(2):29–40. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-29-40
Semochkin S.V. New proteasome inhibitors in the management of multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(2):29–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-29-40
- Dimopoulos M.A., Jakubowiak A.J., McCarthy P.L. et al. Developments in continuous therapy and maintenance treatment approaches for patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2020;10(2):17. DOI: 10.1038/s41408-020-0273-x
- Pasvolsky O., Yeshurun M., Fraser R. et al. Maintenance therapy after second autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. A CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant* 2022;57(1):31–7. DOI: 10.1038/s41409-021-01455-y
- Fotiou D., Gavriatopoulou M., Terpos E., Dimopoulos M.A. Pomalidomide- and dexamethasone-based regimens in the treatment of refractory/relapsed multiple myeloma. *Ther Adv Hematol* 2022;13:20406207221090089. DOI: 10.1177/20406207221090089
- Garderet L., Kuhnowski F., Berge B. et al. Pomalidomide and dexamethasone until progression after first salvage therapy in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2023;201(6):1103–15. DOI: 10.1111/bjh.18772
- Abdallah A.O., Mohyuddin G.R., Mahmoudjafari Z. et al. Outcomes of daratumumab, pomalidomide, and dexamethasone, followed by high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021;21(2):e212–9. DOI: 10.1016/j.clml.2020.08.026
- Hashmi H., Atrash S., Jain J. et al. Daratumumab, pomalidomide, and dexamethasone (DPd) followed by high dose chemotherapy – autologous stem cell transplantation leads to superior outcomes when compared to DPd-alone for patients with relapsed refractory multiple myeloma. *Transplant Cell Ther* 2023;29(4):262.e1–6. DOI: 10.1016/j.jctct.2023.01.013
- Musto P., Anderson K.C., Attal M. et al. Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus. *Ann Oncol* 2017;28(2):228–45. DOI: 10.1093/annonc/mdw606
- Miles B., Mackey J.D. Increased risk of second primary malignancy and mortality at ten years after stem cell transplant for multiple myeloma: an analysis of 14,532 patients. *Cureus* 2021;13(7):e16372. DOI: 10.7759/cureus.16372

Вклад авторов

С.В. Семочкин, В.В. Лунин, М.А. Вернюк, А.А. Феденко: разработка концепции статьи, обзор литературы по теме статьи, предоставление материалов исследования, анализ результатов исследования, написание текста статьи, окончательное одобрение текста рукописи.

Authors' contributions

S.V. Semochkin, V.V. Lunin, M.A. Vernyuk, A.A. Fedenko: article concept development, review of publications of the article topic, provision of research materials, analysis of the research results, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Семочкин / S.V. Semochkin: <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>

М.А. Вернюк / M.A. Vernyuk: <https://orcid.org/0000-0003-1497-2436>

А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. 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: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-58-63>

CC BY 4.0

Клинический случай гигантской экстрамедуллярной плазмоцитомы у пациентки с множественной миеломой

Г.Ш. Сафуанова¹, Ю.Р. Мансурова¹, А.А. Латыпова², А.У. Багаутдинова², Т.Ю. Роженькова²,
Ч.Х. Валиахметова²

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3;

²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова»; Россия 450005 Уфа, ул. Достоевского, 132

Контакты: Гузьяль Шагбановна Сафуанова safuanova@bk.ru

Одним из возможных проявлений множественной миеломы может быть экстрамедуллярная плазмоцитома, представляющая собой инфильтрацию плазматических клеток за пределами костного мозга. В дебюте заболевания наиболее часто диагностируются костные плазмоцитомы, в отличие от экстрамедуллярных, которые относятся к редким явлениям. По данным литературы, наличие экстрамедуллярной плазмоцитомы считается неблагоприятным фактором, характеризующимся агрессивным течением заболевания, отсутствием противоопухолевого ответа на проводимую стандартную терапию и низкими показателями общей выживаемости. Поэтому патогенез, клиника, диагностика и лечение этого варианта заболевания требуют дополнительного изучения. В настоящей статье представлен клинический случай агрессивного течения обширной экстрамедуллярной плазмоцитомы у пациентки с множественной миеломой с оценкой эффективности различных схем комбинированной терапии.

Ключевые слова: множественная миелома, экстрамедуллярная плазмоцитома, противоопухолевая терапия, агрессивное течение

Для цитирования: Сафуанова Г.Ш., Мансурова Ю.Р., Латыпова А.А. и др. Клинический случай гигантской экстрамедуллярной плазмоцитомы у пациентки с множественной миеломой. Онкогематология 2023;18(4):58–63. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-58-63>

Clinical case of giant extramedullary plasmacytoma in a patient with multiple myeloma

G.Sh. Safuanova¹, Yu.R. Mansurova¹, A.A. Latypova², A.U. Bagautdinova², T.Yu. Rozhenkova², Ch.Kh. Valiakhmetova²

¹Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia;

²G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital; 132 Dostoevskogo St., Ufa 450005, Russia

Contacts: Guzyal Shagbanovna Safuanova safuanova@bk.ru

One possible manifestation of multiple myeloma may be extramedullary plasmacytoma, manifested by infiltration of plasma cells outside the bone marrow. In the debut of the disease, bone plasmacytomas are most often diagnosed, in contrast to extramedullary ones, which are rare. According to the literature, the presence of extramedullary plasmacytoma is an unfavorable factor characterized by an aggressive disease course, the absence of an antitumor response to standard therapy, and low overall survival rates. Therefore, the pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment of this variant of the disease require additional study. This article presents a clinical case of an aggressive course of extensive extramedullary plasmacytoma in a patient with multiple myeloma with an assessment of various combination therapy regimens efficacy.

Keywords: multiple myeloma, extramedullary plasmacytoma, antitumor therapy, aggressive course

For citation: Safuanova G.Sh., Mansurova Yu.R., Latypova A.A. et al. Clinical case of giant extramedullary plasmacytoma in a patient with multiple myeloma. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(4):58–63. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-58-63>

Введение

Множественная миелома (ММ) — злокачественная В-клеточная опухоль, при которой в костном мозге вырабатываются патологические плазматические клетки,

продуцирующие нефункциональный моноклональный иммуноглобулин [1]. Одно из проявлений ММ — плазмоцитома, которая может быть костной и экстрамедуллярной. Экстрамедуллярная плазмоцитома

представляет собой инфильтрацию плазматических клеток за пределами костного мозга и относится к более редким явлениям [2, 3].

В настоящее время активно проводятся исследования в области изучения патогенеза экстрамедуллярной плазмоцитомы при ММ [2, 4]. По данным литературы, наличие экстрамедуллярной плазмоцитомы является неблагоприятным фактором, характеризующимся агрессивным течением заболевания, отсутствием противоопухолевого ответа на проводимую стандартную терапию и низкими показателями общей выживаемости [5, 6]. Однако благодаря полихимиотерапии с использованием современных таргетных препаратов и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) можно добиться длительной ремиссии и увеличения продолжительности жизни пациентов [1, 4].

Представляем клинический случай ММ с гигантской экстрамедуллярной плазмоцитомой и анализ эффективности различных схем химиотерапии.

Клинический случай

Пациентка Ш., 63 лет, предъявляла жалобы на слабость, утомляемость, снижение массы тела, наличие и увеличение опухолевого образования над левой ключицей, отек и чувство тяжести в левой руке, боль в ребрах, ключицах, лопатках, шейном, поясничном отделах позвоночника. Из анамнеза известно, что хронических заболеваний пациентка не имеет, перенесла оперативные

вмешательства: аппендэктомию (1979 г.) и холецистэктомию (2002 г.). Считает себя больной с июля 2022 г., когда произошел перелом ключицы (во сне).

Больная была направлена на дообследование в Республиканский клинический онкологический диспансер (РКОД) г. Уфы, где по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (от 09.11.2022) обнаружено объемное образование грудины, при рентгенографии черепа (от 24.11.2022) — множественные очаги деструкции в костях черепа. По данным биопсии левой ключицы под контролем КТ (от 30.11.2022) выявлена гистологическая картина ММ, при иммуногистохимическом исследовании — $CD38^+$, $CD138^+$, легкие цепи λ , κ . Онкологом РКОД был установлен предварительный диагноз ММ.

В декабре 2022 г. пациентка была направлена к гематологу в Республиканскую клиническую больницу им. Г.Г. Куватова (Уфа). При поступлении в общем анализе крови выявлены увеличение скорости оседания эритроцитов до 26 мм/ч и анемия легкой степени тяжести (табл. 1). В биохимическом анализе крови все показатели были в пределах нормальных значений (табл. 2).

Анализ на β_2 -микроглобулин выявил повышение его уровня в крови до 6,3 мг/л. Белковые фракции методом электрофореза: альбумин 62,8 %, α_2 -глобулин 13,3 %, β_2 -глобулин 4,7 %, α_1 -глобулин 5,5 %, β_1 -глобулин 6,5 %, λ -глобулин 7,2 %. В миелограмме плазматических клеток 70,8 %. Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи в дебюте не было выполнено. Предполагался диагноз несекретирующей миеломы, истинные

Таблица 1. Общий анализ крови в динамике

Table 1. Complete blood count dynamics

Показатель Parameter	12.12.2022	01.02.2023	22.03.2023	19.04.2023	27.04.2023	23.05.2023
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л Leukocytes, $\times 10^9$ /L	7,5	5,04	3,12	15,2	0,7	3,17
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л Erythrocytes, $\times 10^{12}$ /L	3,87	3,42	3,18	3,35	4,07	4,31
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	117	104	91	91	113	120
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л Platelets, $\times 10^9$ /L	307	343	259	294	93	368
Сегментоядерные нейтрофилы, % Segmented neutrophils, %	78	52	52	66	—	55
Палочкоядерные нейтрофилы, % Band neutrophils, %	1	10	7	28	—	2
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	17	27	30	3	19	22
Моноциты, % Monocytes, %	2	7	8	3	2	17
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	26	34	18	17	20	36

Таблица 2. Биохимический анализ крови в динамике

Table 2. Biochemical blood analysis dynamics

Показатель Parameter	12.12.2022	01.02.2023	02.03.2023	22.03.2023	Референсное значение Reference value
Общий белок, г/л Total protein, g/L	67,2	49,28	56,75	45,36	66–83
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	6,0	9,89	6,15	5,56	4,1–5,9
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/L	75	63,2	58,7	45,7	58–96
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/L	5,4	7,45	6,9	7,0	1,8–6,4
Мочевая кислота, мкмоль/л Uric acid, μmol/L	360	451,5	352,1	238,5	154–357
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л Lactate dehydrogenase, IU/L	310	273,9	841,4	413,5	25–247

случаи которой могут встречаться до 1 %. Однако после полихимиотерапии было получено заключение иммунохимического анализа (от 26.04.2023): при иммунофиксации выявлен следовый клон Gk в y3-зоне, белок Бенс-Джонса не обнаружен, что было расценено как положительный ответ на проводимое лечение ММ.

По данным флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с ДНК-зондами в 20 % ядер выявлена транслокация с вовлечением локуса гена *IGH/14q32*, делеция регионов *13q14.2* и *13q34* и *TP53/17p13* не обнаружена.

Таким образом, пациентке установлен диагноз: ММ, вариант G, IIIA стадия по классификации Durie–Salmon, III стадия по R-ISS (пересмотренной Международной системе стадирования). Осложнения: диффузный остеопороз плоских костей; очаги деструкции черепа, ребер, грудины, лопаток, верхних отделов подвздошных костей, тел и отростков позвонков, правой плечевой кости с мягкотканым замещением, левой ключицы (общими размерами 36 × 50 × 36 мм); патологические переломы тел позвонков Th4, L1; хронический болевой синдром 6–7 баллов по визуальной аналоговой шкале.

Поскольку пациентка по возрасту являлась кандидатом на выполнение аутологичной ТГСК, ей была проведена I-я линия химиотерапии по протоколу VCD (бортезомиб, циклофосфамид, преднизолон) с 12.12.2022 по 19.12.2022.

С 20.12.2022 по 30.12.2022 пациентка находилась на лечении в центральной районной больнице по месту жительства по поводу внегоспитальной двусторонней полисегментарной интерстициальной вирусной пневмонии средней степени тяжести (дыхательная недостаточность I степени). По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ) (от 14.01.2023), выявлено множество литических очагов в костях с гиперфиксацией и низкой фиксацией фтордезоксиглюкозы (часть очагов с мягкотканым компонентом, наибольший у левой ключицы с компрессией плечевого сплетения) — проявления ММ (рис. 1).

Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга показали многоочаговое поражение костей черепа, очаги глиоза в веществе головного мозга, участок кистозно-глиозных изменений в лобно-теменной области справа, умеренные атрофические изменения больших полушарий головного мозга. В РКОД был проведен онкоконсилиум, от лучевой терапии решено воздержаться из-за диссеминированного процесса, обширности поражения, рекомендовано продолжить химиотерапию в Республиканской клинической больнице им. Г.Г. Куватова.

Поскольку пациентка отказалась от выполнения аутологичной ТГСК, в гематологическом отделении с 31.01.2023 по 11.02.2023 ей была проведена химиотерапия по протоколу VMP (мелфалан, бортезомиб, преднизолон). Сопроводительная терапия включала омепразол 0,02 г 2 раза сутки, аллопуринол 0,1 г 1 раз в сутки, ацикловир 0,2 г по 2 таблетки 2 раза в сутки, фолиевую кислоту 0,001 г 3 раза в сутки, с обезболивающей целью трамадол 2 г внутримышечно 2 раза в сутки.

Однако с учетом возраста, тяжести состояния, практически отсутствия противоопухолевого ответа, клинически неблагоприятного течения заболевания, прогрессии опухоли с поражением мягких тканей, левой молочной железы, левой ключицы с прорастанием в левую лопатку, левой плечевой кости, наличия плазмцитомы грудины, левой ключицы с компрессией плечевого сплетения пациентке была назначена 2-я линия терапии с включением даратумумаба DaraVRD (даратумумаб, леналидомид, дексаметазон, бортезомиб).

С 01.03.2023 по 15.03.2023, затем с 21.03.2023 по 06.04.2023 были проведены 2 курса по схеме DaraVRD. С учетом данных иммунохимического анализа и отсутствия значимого ответа по экстрамедуллярной плазмцитоме на 2-ю линию терапии по схеме DaraVRD была оформлена телемедицинская консультация с федеральным центром в целях определения дальнейшей тактики ведения пациентки. На момент госпитализации больной

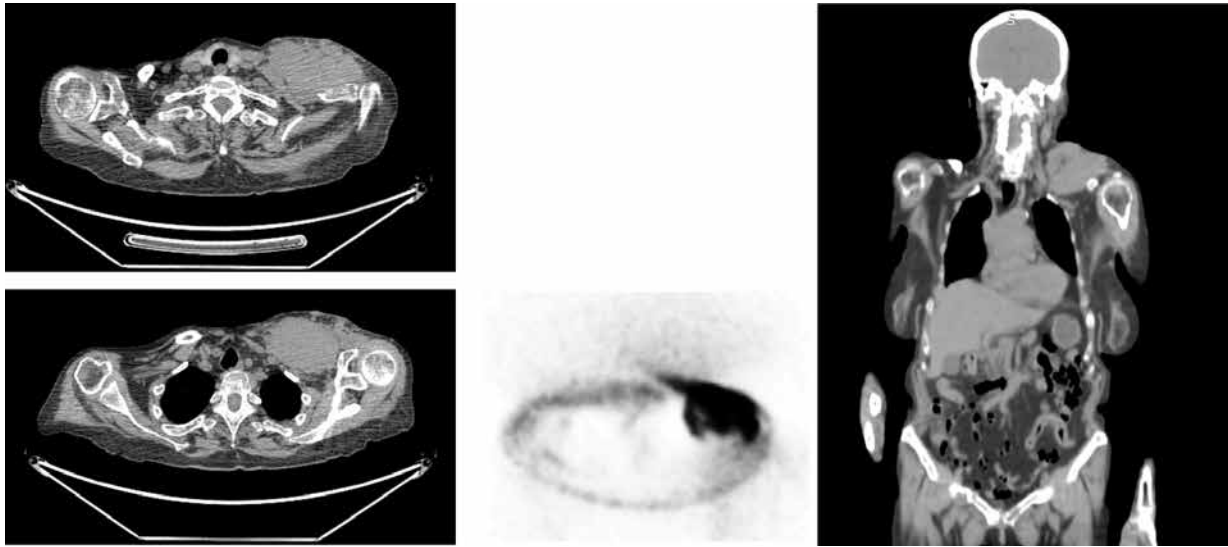


Рис. 1. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (от 14.01.2023)

Fig. 1. Positron emission tomography combined with computed tomography (14.01.2023)



Рис. 2. Внешний вид плазмоцитомы (11.04.2023)

Fig. 2. Appearance of plasmacytoma (11.04.2023)

для выполнения 3-го курса химиотерапии по схеме DaraVRD (11.04.2023) плазмоцитома увеличилась в размере распространением на левую руку и левую молочную железу, развитием отека и ограничением подвижности левой руки (рис. 2).

Телемедицинское заключение НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой (от 14.04.2023): с учетом возраста, характера течения заболевания пациентке показано проведение комбинированной таргетной и цитостатической терапии. Ввиду отсутствия нефропатии возможно добавление платиносодержащих препаратов (DaraVRD-PACE, DaraKRD-PACE). При наличии ответа и улучшении состояния пациентки повторно рассмотреть вопрос о проведении лучевой терапии на область плазмоцитомы в целях консолидации эффекта.

С 18.04.2023 пациентке было назначено лечение по схеме DaraVRD-PACE. Продолжая терапию по схеме DaraVRD в сочетании с PACE (даратумумаб, бортезомиб, леналидомид, дексаметазон, цисплатин, циклофосфамид, этопозид), мы учитывали разнонаправленную динамику ответа: положительный результат иммунохимического исследования, стабильное состояние пациентки, показатели крови и отсутствие клинического эффекта по плазмоцитоме. Также учитывали последние рекомендации литературы и федерального центра [7, 8]. На фоне проводимой терапии были отмечены значительное уменьшение в объеме опухолевого образования левой ключицы и снижение отека левой кисти, левой молочной железы (рис. 3).

Однако после лечения у больной развились фебрильная нейтропения, тромбоцитопения (см. табл. 1), двусторонняя



Рис. 3. Внешний вид плазмцитомы (05.05.2023)
Fig. 3. Appearance of plasmacytoma (05.05.2023)

полисегментарная пневмония средней степени тяжести (дыхательная недостаточность I степени). Проводилось лечение: меропенем 1 г внутривенно капельно 3 раза в сутки, вориконазол 200 мг 2 раза в сутки, сульфаметоксазол + триметоприм 480 мг 2 раза в сутки, ацикловир 0,2 г по 2 таблетки 2 раза в сутки, филгратим 300 мкг/кг внутривенно капельно с 5 % раствором глюкозы 250 мл, плазмафузол 500 мл внутривенно капельно. На фоне лечения состояние пациентки стабилизировалось. По данным КТ органов грудной клетки (от 03.05.2023) отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения размеров зон мягкой тканной плотности в костях и мягких тканях на фоне множественных разнокалиберных остеолитических очагов с нарушением кортикальной пластины.

Таким образом, в данном случае стандартное лечение 1-й и 2-й линий не было эффективным даже при добавлении таргетного препарата. Только после использования комбинации таргетной и цитостатической терапии с платиносодержащими препаратами по протоколу DaraVRD-PACE наблюдалась быстрая положительная динамика в виде значимого уменьшения размера плазмцитомы, болевой синдром был купирован полностью. Планируется продолжение лечения до полной стабилизации состояния и нормализации клинико-лабораторных данных. От аутологичной ТГСК больная по-прежнему отказывается.

Пациентка была консультирована руководителем отдела радиационной онкологии РКОД профессором Ф.Ф. Муфазаловым. Проведение лучевой терапии на область плазмцитомы в целях консолидации эффекта было назначено на 20.07.2023 после оценки данных ПЭТ/КТ в динамике. Однако при повторном осмотре у больной клинически и по результатам ПЭТ/КТ (от 06.07.2023) отмечена положительная динамика со значительным снижением активности фтордезоксиглюкозы; болевой синдром отсутствует, признаков компрессии спинного мозга нет, поэтому лучевая терапия не показана. Больной рекомендовано наблюдение и лечение у гематолога.

В гематологическом отделении пациентке была продолжена химиотерапия по схеме DaraVRD. Состояние

больной стабильное, лабораторные данные в пределах нормальных значений.

Обсуждение

Стандарты терапии рефрактерной/рецидивирующей ММ с экстрамедуллярным компонентом в настоящее время не разработаны. Наличие экстрамедуллярной плазмцитомы при ММ требует тщательного подбора противоопухолевой терапии. Многие исследователи считают PACE-режимы вариантами лечения этих пациентов [7, 8]. По данным Е.С. Фокиной и соавт., при использовании такой терапии показатель общей выживаемости составил 82 %, но был кратковременным (2-летняя общая выживаемость — 10 %) [7]. При наличии экстрамедуллярных очагов при ММ интенсификация лечения с применением режимов с включением платиносодержащих препаратов (PACE) в качестве bridge-терапии перед аутологичной ТГСК обеспечивает высокие безрецидивную выживаемость и безопасность [8].

Приведенный клинический случай демонстрирует агрессивное течение ММ с развитием экстрамедуллярной плазмцитомы огромного размера с быстрой прогрессией опухоли, вовлечением костных и мягкотканых структур, значительным снижением качества жизни пациентки и отсутствием полного ответа на терапию 1-й, 2-й линий даже при добавлении таргетного препарата. ММ может протекать с выраженной геномной гетерогенностью, которая играет важную роль в онкогенезе, приводя к генному дисбалансу и вследствие этого к нарушению регуляции клеточного цикла и дифференцировки клеток, когда опухоль становится наиболее пролиферативно активной и менее зависимой от стромального микроокружения. В данном случае была выявлена транслокация с вовлечением локуса гена *IGH/14q32*, которая может обнаруживаться более чем у 45–50 % больных, чаще с неблагоприятным течением ММ [9]. Только терапия по схеме DaraVRD-PACE в нашем наблюдении позволила получить быстрый и значимый положительный эффект по клиническому течению ММ с гигантской экстрамедуллярной плазмцитомой, лабораторным и инструментальным показателям, улучшив состояние и качество жизни пациентки.

Заключение

Дальнейшее изучение ММ, вариантов ее проявлений, характера резистентно-рецидивирующего течения и ответа на различные схемы и линии полихимиотерапии, в том числе с комбинацией таргетных препаратов и цитостатических средств, позволит дополнить имеющиеся знания и предложить наиболее эффективное противоопухолевое лечение пациентов этой категории [2]. Представленный клинический случай еще раз подтверждает, что наличие быстро прогрессирующей плазмцитомы при ММ свидетельствует о необходимости раннего переключения на 2-ю, 3-ю линии комбинированной терапии с включением препаратов с биологическим механизмом действия.

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

1. Клинические рекомендации «Множественная миелома», 2020. Clinical recommendations "Multiple myeloma", 2020.
2. Фирсова М.В., Рисинская Н.В., Соловьев М.В. и др. Множественная миелома с экстрамедуллярной плазмцитомой: аспекты патогенеза и клиническое наблюдение. Онкогематология 2022;17(4):67–80. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-67-80 Firsova M.V., Risinskaya N.V., Solov'ev M.V. et al. Multiple myeloma with extramedullary plasmacytoma: pathogenesis and clinical case. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(4):67–80. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-67-80
3. Thais Rodrigues da Cunha Fischer, Higashi F., de Queiroz Crusoe E., de Moraes Hungria V.T. Bilateral breast plasmacytoma: a clinical case report. Rev Bras Hematol Hemoter 2016;38(2): 166–9. DOI: 10.1016/j.bjhh.2016.03.003
4. Rosiñol L., Beksac M., Zamagni E. et al. Expert review on soft tissue plasmacytomas in multiple myeloma: definition, disease assessment and treatment considerations. Br J Haematol 2021;194(3):496–507. DOI: 10.1111/bjh.17338
5. Parrondo R.D., Roy V., Sher T. et al. Use of KRd-PACE as salvage therapy in aggressive, relapsed/bortezomib-refractory extramedullary multiple myeloma: a report of two cases and literature review. Case Rep Hematol 2020;2020:4360926. DOI: 10.1155/2020/4360926
6. Mangiacavalli S., Pompa A., Ferretti V. et al. The possible role of burden of therapy on the risk of myeloma extramedullary spread. Ann Hematol 2017;96(1):73–80. DOI:10.1007/s00277-016-2847-z
7. Фокина Е.С., Лагунова О.Р., Докшина И.А. и др. Опыт терапии множественной миеломы с экстрамедуллярным компонентом с применением платиносодержащих режимов PACE. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии», посвященная 90-летию Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии. Вестник гематологии 2022;91. Fokina E.S., Lagunova O.R., Dokshina I.A. et al. Experience in the treatment of multiple myeloma with an extramedullary component using platinum-containing PACE regimens. All-Russian scientific and practical conference with international participation "Topical issues of hematology and transfusiology" dedicated to the 90th anniversary of the Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology. Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology 2022;91. (In Russ.).
8. Накастоев И.М., Новикова А.А., Грачев А.Е. и др. Эффективность VRD-PACE режимов химиотерапии у больных множественной миеломой с резистентностью к первой линии терапии. Гематология и трансфузиология 2020;65(S1):187. Nakastoev I.M., Novikova A.A., Grachev A.E. et al. Effectiveness of VRD-PACE chemotherapy regimens in patients with multiple myeloma with resistance to first-line therapy. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology 2020;65(S1):187. (In Russ.).
9. https://meduniver.com/Medical/gematologia/xromosomnie_anomalii_pri_ostrom_limfoblastnom_leikoze.html MedUniver.

Вклад авторов

Г.Ш. Сафуанова: разработка концепции статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование текста статьи, консультирование пациентки, анализ данных, утверждение финального варианта текста статьи;
 Ю.Р. Мансурова: сбор и обработка материала, написание текста статьи, подбор литературы, перевод на английский язык;
 А.А. Латыпова, А.У. Багаутдинова: ведение пациентки в клинике, описание клинического случая, интерпретация и анализ данных, редактирование статьи;
 Т.Ю. Роженькова: описание клинического случая, интерпретация и анализ данных, редактирование статьи;
 Ч.Х. Валиахметова: консультирование пациентки, интерпретация и анализ данных, редактирование статьи.

Authors' contributions

G.Sh. Safuanova: article concept development, verification of critical intellectual content, article editing, patient consultations, data analysis, final article approval;
 Yu.R. Mansurova: analysis of the obtained data, article writing, review of publications on the article's topic, English translation;
 A.A. Latypova, A.U. Bagautdinova: patient management, clinical case report, data analysis and interpretation, article editing;
 T.Yu. Rozhenkova: clinical case report, data analysis and interpretation, article editing;
 Ch.Kh. Valiakhmetova: patient consultations, data analysis and interpretation, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.Ш. Сафуанова / G.Sh. Safuanova: <https://orcid.org/0000-0003-2627-0626>
 Ю.Р. Мансурова / Yu.R. Mansurova: <https://orcid.org/0000-0002-4503-8200>
 А.А. Латыпова / A.A. Latypova: <https://orcid.org/0000-0002-9508-3878>
 А.У. Багаутдинова / A.U. Bagautdinova: <https://orcid.org/0000-0002-7021-7470>
 Т.Ю. Роженькова / T.Yu. Rozhenkova: <https://orcid.org/0009-0009-1956-3034>
 Ч.Х. Валиахметова / Ch.Kh. Valiakhmetova: <https://orcid.org/0009-0000-7156-7280>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 10.07.2023. Принята к публикации: 08.09.2023.

Article submitted: 10.07.2023. Accepted for publication: 08.09.2023.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-64-69>

CC BY 4.0

Сочетание лимфопролиферативных заболеваний и беременности

А.Л. Чернышова¹, А.А. Черняков¹, Н.О. Попова¹, Т.Л. Кравчук¹, Ю.М. Трущук¹, О.С. Диль¹,
С.Э. Красильников², В.А. Антипов², А.О. Шумейкина²

¹Научно-исследовательский институт онкологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5;

²ФГБУ «Национальный медицинский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Контакты: Алена Леонидовна Чернышова alacher@list.ru

В статье представлен анализ современного состояния проблемы сочетания лимфопролиферативных заболеваний, ассоциированных с беременностью. Результаты большинства исследований демонстрируют благоприятный прогноз в отношении исхода лимфопролиферативных заболеваний у беременных. В НИИ онкологии Томского НИМЦ имеется достаточный опыт лечения данной патологии, в том числе на фоне беременности. В статье представлены 2 клинических случая, в которых продемонстрировано успешное лечение лимфопролиферативных процессов у беременных женщин.

Ключевые слова: беременность, лимфома Ходжкина, лечение, прогноз

Для цитирования: Чернышова А.Л., Черняков А.А., Попова Н.О. и др. Сочетание лимфопролиферативных заболеваний и беременности. Онкогематология 2023;18(4):64–9. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-64-69>

Combination of lymphoproliferative diseases and pregnancy

A.L. Chernyshova¹, A.A. Chernyakov¹, N.O. Popova¹, T.L. Kravchuk¹, Yu.M. Trushchuk¹, O.S. Dil¹, S.E. Krasil'nikov²,
V.A. Antipov², A.O. Shumeykina²

¹Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

²E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia

Contacts: Alena Leonidovna Chernyshova alacher@list.ru

The article presents an analysis of the current state of the problem of the combination of lymphoproliferative diseases associated with pregnancy. Analysis of literature sources has shown that despite the seemingly obvious unfavorable relationship between pregnancy and lymphoproliferative diseases, most studies demonstrate a favorable prognosis regarding the prognosis and outcome of this oncological pathology in combination with pregnancy. The Research Institute of Oncology of the Tomsk SRI has sufficient experience in the treatment of this pathology, including on the background of pregnancy. We have presented two clinical cases in which successful treatment of lymphoproliferative processes in pregnant women has been demonstrated.

Keywords: pregnancy, Hodgkin's lymphoma, treatment, prognosis

For citation: Chernyshova A.L., Chernyakov A.A., Popova N.O. et al. Combination of lymphoproliferative diseases and pregnancy. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(4):64–9. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-64-69>

Введение

Лимфопролиферативные заболевания, или лимфомы, — разнообразная группа злокачественных заболеваний, основой которых является клональная экспансия лимфоидных клеток различной степени дифференци-

ровки, которые проходят созревание, пролиферацию и дифференцировку в лимфоидных органах и тканях, таких как лимфатические узлы, костный мозг, селезенка, тимус, а также лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками. Общепринятым

является подразделение всех лимфом на лимфому Ходжкина (ЛХ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ). Отличительная черта ЛХ — персистенция в пораженных лимфатических узлах клеток Березовского—Рид—Штернберга. Это гигантские клетки, возникшие из В-лимфоцитов, которые претерпели мутационные изменения и избежали иммунологического надзора. НХЛ включают около 80 различных морфологических вариантов, подразделяющиеся, в свою очередь, на Т- и В-клеточные.

В настоящее время в России распространенность лимфопролиферативных заболеваний неуклонно растет. Так, в 2016 г. она составляла 135,6 на 100 тыс. населения, а в 2021 году — 153,3 на 100 тыс. населения. В 2021 г. в России было зарегистрировано 15 144 новых случая заболевания лимфомами, при этом на I стадии выявлено лишь около 10 % от общего числа, доля остальных стадий была примерно одинаковой. Необходимо отметить, что лимфомы занимают 4-е ранговое место среди злокачественных новообразований, встречающихся во время беременности [1].

Достоверно известно, что риск возникновения лимфом увеличивается у лиц, подвергшихся ионизирующему облучению, воздействию некоторых химических, вирусных агентов, а также страдающих аутоиммунными заболеваниями и находящихся в состоянии иммуносупрессии. Тем интереснее связь возникновения лимфом в период беременности. Ведь, как известно, у женщин в период гестации наблюдается физиологическая иммуносупрессия. Доказано, что во время гестации снижаются популяции естественных киллеров, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, особенно в I и III триместрах. Помимо этого, беременность сопровождается также снижением уровней фактора некроза опухолей α и интерлейкинов 2, 4, 10. Происходит резкий сдвиг в сторону иммунного ответа с участием Т-хелперов 2-го типа [2, 3]. Вкупе все эти изменения способствуют ускользанию опухолевых клеток от иммунологического надзора. К тому же опухолевые клетки сами по себе снижают положительный потенциал противоопухолевого иммунитета путем уменьшения экспрессии или утраты антигенов главного комплекса гистосовместимости 1-го и 2-го типов, а также выработки и презентации иммуносупрессивных молекул PD-L1 на поверхности опухолевых клеток [4, 5]. Таким образом, иммуносупрессия, вызванная физиологическими изменениями иммунной системы матери, опосредованно способствует росту опухолевого клеточного пула, тем более имеющего ту же локализацию и морфологическое представительство.

В ряде исследований было показано, что беременность сопровождается воспалительными реакциями в I и III триместрах, однако во II триместре преобладает противовоспалительный профиль иммунных реакций [6]. В период гестации на первый план выходит воспалительная реакция с доминирующим участием Th2-типа и увеличенным числом Т-регуляторных

клеток, оказывающих иммуносупрессивное влияние [7]. Данный механизм, безусловно, крайне важен для исключения иммунного ответа матери на антигены плода, однако дает потенциальную «почву» для возникновения различных злокачественных новообразований, в том числе лимфом.

Связь злокачественных новообразований лимфатической системы с беременностью была показана в ряде статей, в первую очередь для больных ЛХ. В исследованиях, касающихся этиологии данного заболевания, считается, что смещение ответа Т-клеток в сторону микросреды Th2-типа поддерживает выживание В-клеток и, таким образом, индуцирует пролиферацию опухолевых клеток при ЛХ. В свою очередь, считается, что регуляторные Т-клетки, количество которых увеличивается у беременных женщин, подавляют защитные от опухоли цитотоксические Т-лимфоциты, необходимые для раннего выведения клеток-предшественников ЛХ [8]. Несмотря на, казалось бы, очевидную негативную взаимосвязь между беременностью и ЛХ, результаты большей части исследований демонстрируют благоприятный прогноз в отношении исхода этой онкологической патологии в сочетании с беременностью. Так, в работе итальянских исследователей F. Gaudio и соавт. подтверждается данное заключение. Авторы провели ретроспективное исследование, включившее 89 женщин в возрасте до 50 лет в период с 2006 по 2015 г. Среди них у 8 (10 %) пациенток была ЛХ во время беременности или в первые 12 мес после рождения ребенка. Было показано, что беременность является протективным фактором в отношении неблагоприятного исхода у больных ЛХ. Все рецидивы онкологического процесса, возникшие в исследовательской группе, встречались только среди небеременных женщин. Любопытен тот факт, что рецидивы и плохая чувствительность к химиотерапевтическим препаратам 1-й линии коррелировали с первыми родами в более позднем возрасте. В результате чего авторами был сделан вывод о благоприятном влиянии родов в раннем возрасте на течение и исход ЛХ у пациенток [9].

Обширное ретроспективное мультицентровое исследование было опубликовано группой ученых из разных стран, включающих Россию. С. Maggen и соавт. проанализировали 134 случая ЛХ, которая была ассоциирована с беременностью. В исследование включались женщины, которым проводились химиотерапия по схеме ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) и лучевая терапия, а также не получавшие какого-либо лечения. Исследовательская группа включала как онкологов, так и акушеров-гинекологов, поэтому были досконально оценены не только онкологические, но и акушерские исходы. География пациенток была крайне обширной: Бельгия, Чехия, Израиль, Россия, США, Италия, Испания, Дания, Мексика, Нидерланды. Временной промежуток занимал период с 1 января 1969 г. по 1 августа 2018 г. Помимо

исследовательской группы также была включена группа контроля, состоявшая из 211 небеременных женщин с ЛХ. Авторы получили заслуживающие внимания данные. Так, было установлено, что у женщин, получавших специфическое в отношении лимфомы лечение (химиотерапевтическое или лучевое), наблюдался высокий риск развития акушерских осложнений, таких как преждевременные роды (12 %), маловодие (6 %), предродовой разрыв плодных оболочек (5 %). В то же время было достоверно продемонстрировано отсутствие значимых различий в показателях общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в обеих группах [10]. Таким образом, авторы заявляют о целесообразности начала специфического лечения в послеродовом периоде, что позволяет минимизировать осложнения со стороны матери и плода, одновременно не влияя на показатели выживаемости.

Данная парадигма меняет позицию клиницистов в отношении тактики лечения и сдвигает ориентир на наблюдение и назначение лечения в послеродовом периоде без ущерба здоровью матери и плода. Данное суждение, однако, характерно только для лимфом, так как промедление со специфическим лечением в случаях онкологического процесса других локализаций чревато быстрым прогрессированием и высокой вероятностью летального исхода как для матери, так и для плода [11].

Все же большинство коллег придерживаются традиционного подхода к терапии ЛХ — назначения преимущественно химиотерапевтического лечения по схеме ABVD по завершении I триместра беременности, а некоторые даже рекомендуют рассмотреть возможность проведения дополнительной терапии кортикостероидами или винбластином в I триместре [12–15].

Схожие наблюдения демонстрируют и работы, включающие НХЛ, ассоциированные с беременностью. P.R. Di Ciaccio и соавт. в ретроспективном мультицентровом исследовании, проведенном в период с 2009 по 2020 г. и охватывающем территорию Австралии и Новой Зеландии, показали отсутствие значимых различий в акушерских и неонатальных исходах среди 73 пациенток с разными подтипами НХЛ и ХЛ по сравнению с данными здоровых женщин в том же регионе. Единственное достоверное различие между группами — это высокая частота тромбоэмболических осложнений среди беременных женщин исследуемой группы [16].

В крупном популяционном исследовании, включившем 427 пациенток с НХЛ, ассоциированной с беременностью, сообщается о высокой заболеваемости и смертности матери и плода по сравнению с 7916388 пациентками контрольной группы: преэклампсия (6,3 %), кесарево сечение (39,8 %), преждевременные роды (17,1 %), послеродовые переливания крови (15,7 %) и материнские инфекции (1,17 %). Однако в этом исследовании нет данных о сроке беременности, стадии постановки диагноза или ведении пациентки [17].

Результаты другого исследования, основанного на данных 80 пациенток из Бельгии, проведенного в период с 1986 по 2019 г., подтвердили большое количество осложнений с высокой частотой преждевременных родов (52 %), но не смогли продемонстрировать повышенный риск неблагоприятных исходов у пациенток, получавших родовое лечение, по сравнению с пациентками с отсроченным лечением [18].

В последние два десятилетия для лечения лимфо-пролиферативных заболеваний появился широкий спектр новых терапевтических агентов, таких как моноклональные антитела, ингибиторы контрольных точек, иммуномодулирующие агенты, а также открытые совсем недавно Т-клетки с химерным рецептором антигена (CAR-Ts) [19]. Эти препараты произвели революцию в давно устоявшихся протоколах лечения, обеспечив лучшие результаты за счет целенаправленного воздействия и хороших профилей безопасности.

Однако все не так однозначно в отношении группы беременных пациенток. Текущие данные о потенциальной фетотоксичности этих препаратов скудны и основаны главным образом на доклинических моделях. Имеющиеся данные, полученные на моделях на животных, свидетельствуют о значительной токсичности большинства этих агентов. В единичных исследованиях также продемонстрированы высокие показатели эмбрио- и фетотоксического действия. Среди спектра нежелательных явлений наиболее часто фигурируют пороки развития, респираторные и гематологические осложнения [20, 21].

Данные обстоятельства указывают на то, что применение перечисленных агентов, вероятно, будет ограничено очень немногими случаями и только в тех ситуациях, когда польза для матери будет значимо превышать риски для плода [20].

Таким образом, на основании всех указанных данных складывается впечатление о неоднозначном течении ЛХ и НХЛ во время гестации.

Мы проанализировали опыт НИИ онкологии Томского НИМЦ и выявили, что за последние 10 лет была пролечена 21 пациентка с различными лимфо-пролиферативными заболеваниями, ассоциированными с беременностью.

Представляем наиболее показательные случаи лечения данной патологии в клинике НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Клинический случай 1

Пациентка М., 24 лет, на фоне беременности 27 нед обратилась к онкологу по месту жительства с жалобами на одышку, отек лица, головокружение, периодическую ночную потливость и однократный эпизод обморочного состояния. Наличие лихорадки или озноба отрицала. Получала амбулаторное лечение от пневмонии азитромицином без эффекта. За неделю до этого пациентка отметила ухудшение дыхания, особенно после коротких прогулок, усиление отеков на ногах и увеличение

шейных лимфатических узлов. На приеме: температура тела 38,1 °С, частота сердечных сокращений 113 ударов в минуту, частота дыхания 26 вдохов в минуту, сатурация 99 %, артериальное давление 99/70 мм рт. ст. Сердечно-сосудистая и бронхолегочная системы без патологии. Отмечалась шейная и паховая лимфаденопатия. Онкологический анамнез неотягощен. Результаты лабораторного обследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма) без патологии. При эхокардиографии наблюдался небольшой перикардальный выпот с сохраненной фракцией выброса. На рентгенограммах грудной клетки отмечалось большое правостороннее уплотнение. Пациентке была назначена компьютерная томография органов грудной клетки, чтобы исключить тромбоэмболию легочной артерии. Однако в ходе исследования было обнаружено образование в средостении справа от средней линии размером 11,1 × 8,2 см. Больная была направлена в НИИ онкологии Томского НИМЦ для консультации онколога-химиотерапевта в связи с подозрением на лимфому.

Пациентка была госпитализирована в НИИ онкологии для проведения биопсии правого шейного лимфатического узла. Результат биопсии: смешанно-клеточный вариант ЛХ. Выставлен диагноз: ЛХ стадии IВ.

На базе Томского областного перинатального центра им. И.Д. Евтушенко был проведен консилиум с участием врачей акушеров-гинекологов, онкологов-химиотерапевтов, неонатологов, психолога. По результатам заключения консилиума и с учетом пожеланий пациентки было принято решение пролонгировать настоящую беременность с одновременным назначением химиотерапевтического лечения злокачественного заболевания.

Пациентке начато химиотерапевтическое лечение по схеме ABVD. Результаты контрольного обследования после 2 курсов лечения показали рассасывание правостороннего плеврального выпота. Лечение было прервано ввиду необходимости восстановления системы гемопоза перед родами.

Далее было проведено родоразрешение путем операции кесарева сечения в сроке 37 нед. Родился здоровый мальчик с оценкой по шкале Апгар 8 баллов, ростом 48 см, массой 3800 г. Пациентка выписана из акушерского стационара на 7-й день.

В условиях НИИ онкологии пациентка продолжила получать химиотерапевтическое лечение (всего 4 курса). После окончания курсов полихимиотерапии по результатам контрольного обследования, в том числе спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, был отмечен полный регресс инфильтрата. Пациентке был проведен курс лучевой терапии в суммарной очаговой дозе 30 Гр на зоны исходного поражения в режиме стандартного фракционирования (разовая очаговая доза 2 Гр 5 дней в неделю).

В настоящее время пациентка находится под динамическим наблюдением, отмечается состояние стойкой ремиссии на протяжении 3 лет.

Клинический случай 2

Пациентка Р., 32 лет, находилась под наблюдением врача-онколога НИИ онкологии Томского НИМЦ с 12-й недели беременности, когда обратилась с жалобами на учащенное сердцебиение и периодические боли в груди, однако В-симптомы отсутствовали. Единственной особенностью при физикальном осмотре был выявленный систолический шум, локализующийся в левой верхней части грудины. Эхокардиограмма без особенностей. В анализах крови нормальные показатели крови и химический состав, за исключением повышенного уровня лактатдегидрогеназы — 1627 Ед/л. При первичной рентгенографии грудной клетки и последующей компьютерной томографии органов грудной клетки было выявлено большое образование в средостении размером 11 × 13 см, распространяющееся в левую часть шеи и сдавливающее главную легочную артерию.

Пациентка была госпитализирована в онкологический стационар, где ей была проведена биопсия средостения, по данным которой обнаружены клетки большого размера, CD20⁺, CD30⁺, CD45⁺, но отрицательные в отношении CD3, CD10, CD15, CD34, TdT, CD23. Результаты биопсии костного мозга не выявили иммунофенотипических признаков злокачественного поражения. Из-за беременности пациентке была проведена диагностика с помощью магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости и таза, при которой также не обнаружено отклонений.

Был установлен диагноз: первичная медиастинальная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома IА стадии с объемным поражением средостения.

На базе Томского областного перинатального центра им. И.Д. Евтушенко был проведен консилиум с участием врачей акушеров-гинекологов, онкологов-химиотерапевтов, гематолога, неонатологов, психолога. По результатам заключения консилиума и с учетом пожеланий пациентки было принято решение пролонгировать настоящую беременность с одновременным назначением химиотерапевтического лечения злокачественного заболевания.

Пациентке было начато лечение по схеме R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) в стандартных дозах каждые 3 нед, в общей сложности 6 циклов. Лечение началось на 13-й неделе беременности, а последний курс химиотерапии был проведен на 31-й неделе. При эхокардиографии плода на 28-й неделе беременности не выявлено признаков структурного или функционального заболевания сердца у плода. Лечение завершено без осложнений.

На 34-й неделе беременности пациентка поступила в областной перинатальный центр с преждевременным излитием околоплодных вод. Проведено родоразрешение путем операции кесарева сечения. Родилась здоровая девочка с оценкой по шкале Апгар 9 баллов, ростом 40 см, массой 3000 г.

Через неделю после родов пациентке была проведена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная

с компьютерной томографией, результаты которой показали полное рассасывание опухоли средостения. Затем пациентке была проведена консолидирующая лучевая терапия на область средостения в общей сложности в дозе 36 Гр за 20 фракций.

После 20 мес наблюдения у пациентки по-прежнему нет признаков заболевания. У ее годовалой дочери не выявлено задержек в развитии или физических отклонений.

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод о том, что лимфома является одним из наиболее частых злокачественных новообразований, выявляемых во время беременности, при этом ЛХ встречается чаще, чем НХЛ. Решение о выборе тактики лечения должно принимать-

ся коллегиально и с учетом индивидуальных особенностей пациентки. При этом должны быть сопоставлены риски антенатальной терапии с потенциально нежелательным эффектом отсрочки радикального лечения. Особо следует обратить внимание на пациенток в I триместре беременности (до 12 нед); в некоторых случаях, когда показана комбинированная химиотерапия, желательно предпочесть проведение медикаментозного аборта ввиду высокого риска тератогенности. Во II и III триместрах беременности применение стандартных режимов химиотерапии сопряжено с минимальными осложнениями у матери или рисками для плода. При лечении лимфом на фоне беременности следует помнить о том, что главная цель ведения всех беременностей состоит в обеспечении доношенной беременности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
2. Zhang J., Shynlova O., Sabra S. et al. Immunophenotyping and activation status of maternal peripheral blood leukocytes during pregnancy and labour, both term and preterm. *J Cell Mol Med* 2017;21(10):2386–402. DOI: 10.1111/jcmm.13160
3. Abu-Raya B., Michalski C., Sadarangani M., Lavoie P.M. Maternal immunological adaptation during normal pregnancy. *Front Immunol* 2020;11:575197. DOI: 10.3389/fimmu.2020.575197
4. Mehta A.K., Kadel S., Townsend M.G. et al. Macrophage biology and mechanisms of immune suppression in breast cancer. *Front Immunol* 2021;12:643771. DOI: 10.3389/fimmu.2021.643771
5. Jungles K.M., Holcomb E.A., Pearson A.N et al. Updates in combined approaches of radiotherapy and immune checkpoint inhibitors for the treatment of breast cancer. *Front Oncol* 2022;12:1022542. DOI: 10.3389/fonc.2022.1022542
6. Ruocco M.G., Chaouat G., Florez L. et al. Regulatory T-cells in pregnancy: historical perspective, state of the art, and burning questions. *Front Immunol* 2014;5:389. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00389
7. Kushekhar K., van den Berg A., Nolte I. et al. Genetic associations in classical hodgkin lymphoma: a systematic review and insights into susceptibility mechanisms. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2014;23(12):2737–47. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0683
8. Gaudio F., Perrone T., Mestice A. et al. Peripheral blood CD4/CD19 cell ratio is an independent prognostic factor in classical Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2014;55(7):1596–601. DOI: 10.3109/10428194.2013.854889
9. Gaudio F., Nardelli C., Masciandaro P. et al. Pregnancy rate and outcome of pregnancies in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2019;98(8):1947–52. DOI: 10.1007/s00277-019-03684-0
10. Maggen C., Dierickx D., Lugtenburg P. et al. International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy. Obstetric and maternal outcomes in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma during pregnancy: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Haematol* 2019;6(11):e551–61. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30195-4
11. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Черняков А.А. и др. Особенности течения меланомы на фоне беременности. *Вопросы онкологии* 2023;69(2):322–7. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-322-327
12. Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Chernyakov A.A. et al. Features of the course of melanoma during pregnancy. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2023;69(2):322–7. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-322-327
13. Dell'Aquila K., Hodges H., Moshiri M. et al. Imaging evaluation of lymphoma in pregnancy with review of clinical assessment and treatment options. *Abdom Radiol (NY)* 2023;48(5):1663–78. DOI: 10.1007/s00261-022-03779-9
14. Moshe Y., Bentur O.S., Lishner M., Avivi I. The management of Hodgkin lymphomas in pregnancies. *Eur J Haematol* 2017;99(5):385–91. DOI: 10.1111/ejh.12956
15. Shah M.R., Brandt J.S., David K.A., Evens A.M. Lymphoma occurring during pregnancy: current diagnostic and therapeutic approaches. *Curr Oncol Rep* 2020;22(11):113. DOI: 10.1007/s11912-020-00972-1
16. Aviles A., Nambo M.J., Neri N. Lymphoma and pregnancy. *Jpn J Clin Oncol* 2017;47(5):467–8. DOI: 10.1093/jjco/hyx004
17. Di Ciaccio P.R., Mills G., Shipton M.J. et al. The clinical features, management and outcomes of lymphoma in pregnancy: a multicentre study by the Australasian Lymphoma Alliance. *Br J Haematol* 2023;201(5):887–96. DOI: 10.1111/bjh.18727
18. El-Messidi A., Patenaude V., Abenhaim H.A. Incidence and outcomes of women with non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy: a population-based study on 7.9 million births. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41(4):582–9. DOI: 10.1111/jog.12597
19. Maggen C., Dierickx D., Cardonick E. et al. International Network on Cancer Infertility Pregnancy (INCIP). Maternal and neonatal outcomes in 80 patients diagnosed with non-Hodgkin lymphoma during pregnancy: results from the International Network of Cancer, Infertility and Pregnancy. *Br J Haematol* 2021;193(1):52–62. DOI: 10.1111/bjh.17103
20. Flint T.R., Jones J.O., Ferrer M. et al. A comparative analysis of immune privilege in pregnancy and cancer in the context of checkpoint blockade immunotherapy. *Sem Oncol* 2018;45(3):170–5. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2018.03.005
21. Luttwak E., Gurevich-Shapiro A., Azem F. et al. Novel agents for the treatment of lymphomas during pregnancy: a comprehensive literature review. *Blood Rev* 2021;49:100831. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100831
22. On S., Chang A. Treatment of lymphoma with rituximab and chemotherapy during pregnancy. *Leuk Lymphoma* 2022;63(12):2897–904. DOI: 10.1080/10428194.2022.2100368

Вклад авторов

А.Л. Чернышова: формулировка концепции статьи, написание статьи, обзор литературы по теме статьи;

А.А. Черняков: написание статьи, обзор литературы по теме статьи;

Н.О. Попова, Т.Л. Кравчук: формулировка концепции статьи, внесение ценных замечаний;

Ю.М. Трушук, О.С. Диль: обзор литературы по теме статьи;

С.Э. Красильников, В.А. Антипов: обзор литературы по теме статьи, анализ полученных результатов;

А.О. Шумейкина: обзор литературы по теме статьи, анализ и перевод статей.

Authors' contributions

A.L. Chernyshova: formulation of article concept, article writing, review of publications on the article topic;

A.A. Chernyakov: article writing, review of publications on the article topic;

N.O. Popova, T.L. Kravchuk: formulation of article concept, making valuable comments;

Yu.M. Trushchuk, O.S. Dil': review of publications on the article topic;

S.E. Krasil'nikov, V.A. Antipov: review of publications on the article topic, analysis of the results obtained;

A.O. Shumeykina: review of publications on the article topic, articles analysis and translation.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Л. Чернышова / A.L. Chernyshova: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>

А.А. Черняков / A.A. Chernyakov: <https://orcid.org/0000-0003-0829-0340>

Н.О. Попова / N.O. Popova: <https://orcid.org/0000-0001-5294-778X>

Т.Л. Кравчук / T.L. Kravchuk: <https://orcid.org/0000-0002-2048-3404>

О.С. Диль / O.S. Dil': <https://orcid.org/0000-0001-6562-7574>

С.Э. Красильников / S.E. Krasil'nikov: <https://orcid.org/0000-0003-0687-0894>

В.А. Антипов / V.A. Antipov: <https://orcid.org/0000-0003-3522-4920>

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. Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-70-77>

Элотузумаб в терапии пациентов с рефрактерной и рецидивирующей множественной миеломой. Опыт отделения онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино»

Ю.Е. Рябухина¹, П.А. Зейналова^{1,2}, Ф.М. Аббасбейли¹, О.Л. Тимофеева¹, Н.А. Купрышина³, Т.Т. Валиев²

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

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

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

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

Несмотря на достигнутые успехи в терапии, во многом обусловленные изучением молекулярной биологии, множественная миелома остается неизлечимым заболеванием, а рефрактерное течение или рецидивы значимо ухудшают прогноз. В связи с этим разработка эффективных терапевтических агентов с принципиально новыми механизмами действия, обеспечивающих увеличение выживаемости, является в настоящее время актуальной задачей. Одна из потенциальных мишеней для иммунотерапевтического воздействия – сигнальные молекулы активации лимфоцитов (signaling lymphocytic activation molecule, SLAM). Моноклональное антитело элотузумаб, направленное против SLAMF7, применяется в комбинации либо с леналидомидом и дексаметазоном (режим Elo-Rd) после 1 предшествующей линии терапии, либо с помалидомидом и дексаметазоном (режим Elo-Pd) после 2 и более линий терапии. Результаты проведенных исследований продемонстрировали преимущество в выживаемости во всех подгруппах пациентов с рецидивами или рефрактерным течением множественной миеломы при применении элотузумаба. Отмечены управляемый профиль безопасности и небольшая частота эпизодов индуцированной миелосупрессии III–IV степеней, что позволяет применять элотузумаб в комбинации с леналидомидом или помалидомидом и дексаметазоном у пожилых и ослабленных больных.

Представлен собственный опыт использования элотузумаба в терапии больных рефрактерной/рецидивирующей множественной миеломой. Приведено клиническое наблюдение пациента, которому лечение элотузумабом было инициировано на раннем этапе (после 1 линии предшествующей терапии), оценены эффективность и безопасность использования моноклонального антитела. Значимое улучшение клинического состояния больного и положительная динамика по лабораторным данным отмечены уже в процессе проведения 1-го цикла лечения в режиме Elo-Rd с дальнейшим прогрессивным углублением противоопухолевого ответа наряду с удовлетворительной переносимостью и отсутствием значимых нежелательных явлений.

Ключевые слова: рефрактерная/рецидивирующая множественная миелома, элотузумаб, леналидомид, дексаметазон, стабилизация, углубление противоопухолевого ответа

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Аббасбейли Ф.М. и др. Элотузумаб в терапии пациентов с рефрактерной и рецидивирующей множественной миеломой. Опыт отделения онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино». Онкогематология 2023;18(4):70–7. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-70-77>

Elotuzumab in the treatment of patients with refractory and relapsed multiple myeloma Experience of the Lapino Clinical Hospital Oncohematology Department

Yu. E. Ryabukhina¹, P. A. Zeynalova^{1,2}, F. M. Abbasbeyli¹, O. L. Timofeeva¹, N. A. Kupryshina³, T. T. Valiev²

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

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

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

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

Despite the therapy advances, largely due to the study of molecular biology, multiple myeloma remains an incurable disease, and refractory course or relapses significantly worsen the prognosis. In this regard, the development of effective therapeutic agents with fundamentally new mechanisms of action that provide increased survival is currently an urgent task. One potential immunotherapeutic target is signaling lymphocyte activation molecules (SLAMs), and the anti-SLAMF7 monoclonal antibody elotuzumab is used in combination with either lenalidomide and dexamethasone (Elo-Rd regimen) after 1 prior line of therapy, or with pomalidomide and dexamethasone (Elo-Pd regimen) after 2 or more lines of therapy. The results of studies demonstrated a survival benefit in all subgroups of patients with refractory or relapsed multiple myeloma when using elotuzumab. A manageable safety profile and a low frequency of grade III–IV induced myelosuppression were noted, which allows the use of elotuzumab in combination with lenalidomide or pomalidomide and dexamethasone in elderly and debilitated patients.

We present our own experience of using elotuzumab in the treatment of patients with refractory/recurrent multiple myeloma. A clinical case of a patient in whom treatment with elotuzumab was initiated at an early stage (after 1 line of previous therapy) is presented; the effectiveness and safety of using the monoclonal antibody are assessed. A significant improvement in the patient's clinical condition and positive dynamics according to laboratory data were noted already during the 1st cycle of Elo-Rd regimen with a further progressive deepening of the antitumor response along with satisfactory tolerability and the absence of significant adverse events.

Keywords: refractory/relapsed multiple myeloma, elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone, stabilization, deepening of antitumor response

For citation: Ryabukhina Yu. E., Zeynalova P. A., Abbasbeyli F. M. et al. Elotuzumab in the treatment of patients with refractory and relapsed multiple myeloma. Experience of the Lapino Clinical Hospital Oncohematology Department. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4):70–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-70-77>

Введение

Несмотря на достигнутые успехи в терапии, во многом обусловленные изучением молекулярной биологии, множественная миелома (ММ) остается неизлечимым заболеванием. Прогноз значимо ухудшается при рефрактерном течении или развитии рецидивов [1], в связи с чем разработка эффективных терапевтических агентов с принципиально новыми механизмами действия, обеспечивающих увеличение выживаемости, является в настоящее время актуальной задачей.

Понимание патофизиологических характеристик ММ, включающих супрессию иммунитета, повышение уровня интерлейкина 6, нарушение микроокружения костного мозга и повышенную активность остеокластов, привело к появлению таких новых классов противоопухолевых агентов, как иммуномодуляторы, ингибиторы протеасомы, моноклональные антитела (МКА).

В течение нескольких лет применение режимов лекарственной противоопухолевой терапии в комбинации с МКА значимо увеличило общую выживаемость (ОВ) пациентов с В-клеточными неходжкинскими лимфомами, что привело к дальнейшему изучению возможности их использования у пациентов как с впервые диагностированной ММ, так и с рефрактерной/рецидивирующей ММ (p/p ММ).

В качестве потенциальных мишеней для иммуно-терапевтических агентов при ММ рассматривают поверхностные антигены, сигнальные молекулы и ме-

диаторы адгезии, вовлекающие стромальные клетки костного мозга [2].

Сигнальные молекулы активации лимфоцитов (signaling lymphocyte activation molecule, SLAM) обеспечивают регуляцию иммунной системы. Одним из белков-рецепторов, входящих в семейство SLAM, является SLAMF7 (CS1, CD319), экспрессия которого обнаруживается на иммунных (NK-клетках, активированных Т-клетках, моноцитах, дендритных и В-клетках) и опухолевых плазматических клетках [3–6].

Структура SLAMF представляет собой дистальный вариативный Ig-подобный (IgV) и проксимальный C2-подобный (IgC2) домены во внеклеточной части, а также один или несколько иммунорецепторных тирозинсоставляющих (ITSM) в цитоплазматической части. Взаимодействия между рецепторами SLAMF происходят в их IgV-доменах между идентичными или разными типами гемопоэтических клеток. Рецепторы SLAMF7 опосредуют регуляторные эффекты в присутствии SLAM-ассоциированного белка семейства адаптеров (SAP) EAT-2 [3, 5].

Элотузамаб — гуманизированное МКА IgG1, направленное против SLAMF7. Эффект элотузамаба определяется двойным механизмом действия, включающим прямую активацию NK-клеток и антителозависимую клеточную цитотоксичность, опосредованную взаимодействием с Fc-рецепторами CD16, находящимися на поверхности NK-клеток (рис. 1) [5].

SAP способствует стабилизации адгезии между NK-клетками и клетками-мишенями за счет связывания

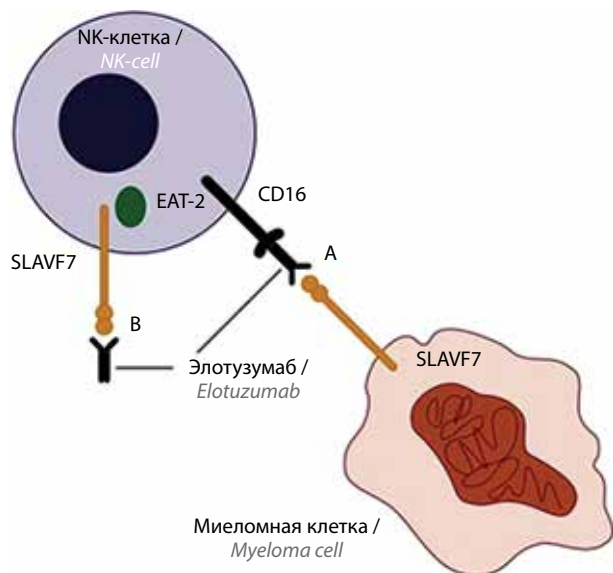


Рис. 1. Механизм действия элотузумаба [5]
Fig. 1. Elotuzumab mechanism of action [5]

SLAMF с протеинтирозинкиназой и предотвращения взаимодействия SLAMF с ингибирующими сигналами (SHIP и SHP-1). EAT-2 контролирует функцию NK-клеток через кальциевые каналы и путь MAPK/Erk. Элотузумаб активирует NK-клетки, что приводит к ускоренной секреции интерлейкина 2 и фактора некроза опухолей, которые индуцируют цитотоксичность NK-клеток [3, 7].

Эффективность и безопасность элотузумаба в терапии больных р/р ММ были оценены как при использовании в монорежиме, так и в составе триплетов.

Применение элотузумаба в монорежиме показало ограниченную активность. Из 35 больных, включенных в исследование, в 26,5 % наблюдений отмечалась стабилизация, которая была наилучшим противоопухолевым ответом [8].

В доклинических исследованиях (на моделях ксенотрансплантатов) был обнаружен синергизм элотузумаба и иммуномодулятора леналидомид. Показано, что применение элотузумаба в комбинации с леналидомидом приводит к снижению секреции интерлейкина 2, увеличению экспрессии CD25 на NK-клетках, что дополнительно стимулирует активацию NK-клеток, усиливает продукцию интерферона γ , в результате чего наблюдается большее уничтожение опухолевых клеток, чем при использовании этих противоопухолевых агентов в монорежиме [9].

В рандомизированном исследовании III фазы ELOQUENT-2, в которое были включены 646 пациентов с р/р ММ, получивших от 1 до 3 линий терапии, оценены эффективность и безопасность элотузумаба в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном (режим Elo-Rd) по сравнению с использованием комбинации леналидомид с дексаметазоном (режим Rd).

При первичном анализе (медиана наблюдения 24,5 мес) выживаемость без прогрессирования (ВБП)

в группе пациентов, получавших элотузумаб, составила 19,4 мес, в другой — 14,9 мес ($p < 0,001$), риск прогрессирования или смерти был снижен на 30 %. Частота общего ответа была значимо выше в группе Elo-Rd по сравнению с Rd — 79 и 66 % соответственно ($p < 0,001$). При этом очень хорошая частичная ремиссия и более глубокий ответ наблюдались в 33 и 28 % случаев с продолжительностью ответа 21 и 17 мес соответственно [10].

Результаты окончательного анализа (медиана наблюдения более 70 мес) [11] показали, что добавление элотузумаба к леналидомиду и дексаметазону приводит к значимому увеличению ОБ (на 8,7 мес) в большинстве подгрупп пациентов (в том числе высокого цитогенетического риска, пожилого возраста), составляя 48,3 мес против 39,6 мес в группе Rd ($p = 0,0408$). Риск смерти снижается на 18 % (рис. 2).

У больных, получивших 2–3 предшествующие линии терапии, использование режима Elo-Rd привело к увеличению медианы ОБ на 17,4 мес по сравнению с группой Rd.

При длительном наблюдении в группе Elo-Rd сохранялось преимущество и в показателях ВБП — 19,4 и 14,9 мес соответственно ($p = 0,0005$) (рис. 3).

Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) в обеих группах пациентов были диарея, утомляемость, лихорадка. Негематологическая токсичность проявлялась преимущественно инфекциями различной степени тяжести (84 % в группе Elo-Rd, 75 % в группе Rd), основную долю которых составили пневмонии. При этом инфекционные эпизоды III–IV степеней были отмечены с одинаковой частотой в обеих группах. Гематологическая токсичность представлена анемией (44 % в группе Elo-Rd и 38 % в группе Rd), нейтропенией (36 и 43 % соответственно). При этом эпизоды анемии III–IV степеней наблюдались в обеих группах с одинаковой частотой (18 и 17 % соответственно), а нейтропении III–IV степеней — чаще в группе Rd по сравнению с Elo-Rd (34 и 27 % соответственно).

В случае рефрактерности к леналидомиду в настоящее время применяется иммуномодулятор 3-го поколения помалидомид, мишенью воздействия которого также является белок цереброн (CRBN), однако антипролиферативный эффект более выражен (по данным исследований на доклинических моделях, в 10 раз) [12].

Эффективность помалидомида в комбинации с элотузумабом и дексаметазоном (режим Elo-Pd) по сравнению с режимом Pd (помалидомид, дексаметазон) изучена в исследовании II фазы ELOQUENT-3 [13], в которое были включены 117 больных р/р ММ, получивших 2 и более линий предшествующей терапии, в том числе ингибиторы протеасом и леналидомид. Рефрактерность к леналидомиду в группе Elo-Pd отмечена у 90 % пациентов, в группе Pd — у 84 %. Двойная рефрактерность зафиксирована в 68 и 72 % случаев соответственно.

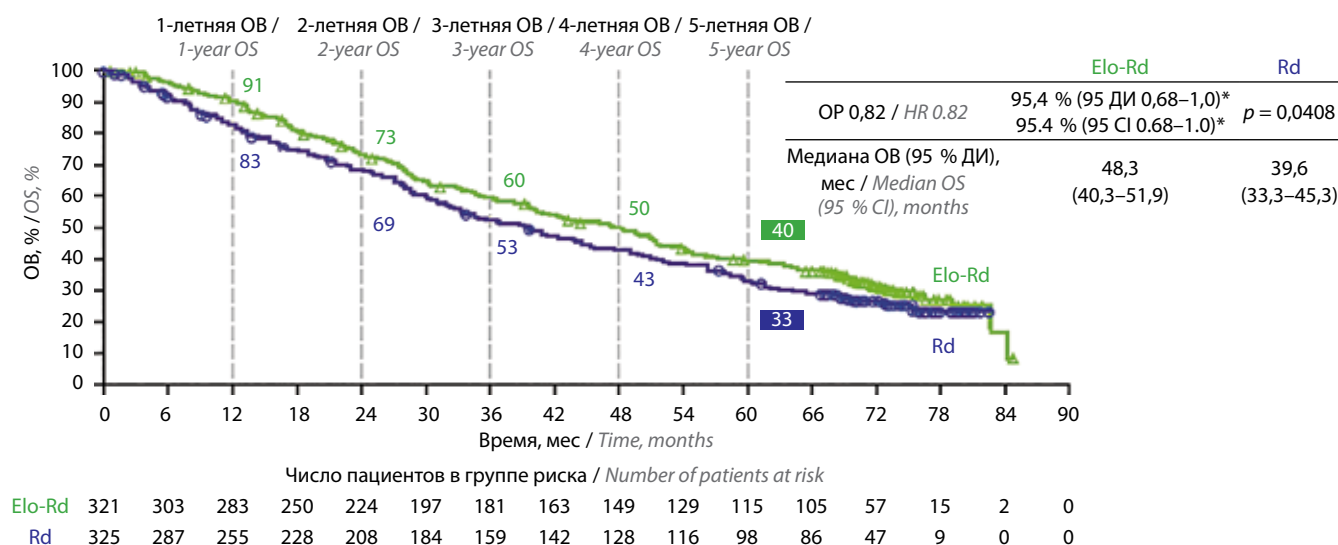


Рис. 2. Исследование III фазы ELOQUENT-2. Результаты окончательного анализа. Общая выживаемость (ОВ) [11]. Здесь и на рис. 3: Elo-Rd – элутузумаб, леналидомид, дексаметазон; Rd – леналидомид, дексаметазон; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал. *Верхний предел 95,4 % ДИ составляет <1 при расчете до 3 знаков после запятой: ОР 0,820; 95,4 % ДИ 0,676–0,995; $p = 0,0408$

Fig. 2. Phase III ELOQUENT-2 study. Final analysis results. Overall survival (OS) [11]. Here and in fig. 3: Elo-Rd – elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone; Rd – lenalidomide, dexamethasone; HR – hazard ratio; CI – confidence interval. *Upper limit of the 95.4 % CI is <1 when calculated to 3 decimal places: HR 0.820; 95.4 % CI 0.676–0.995; $p = 0.0408$

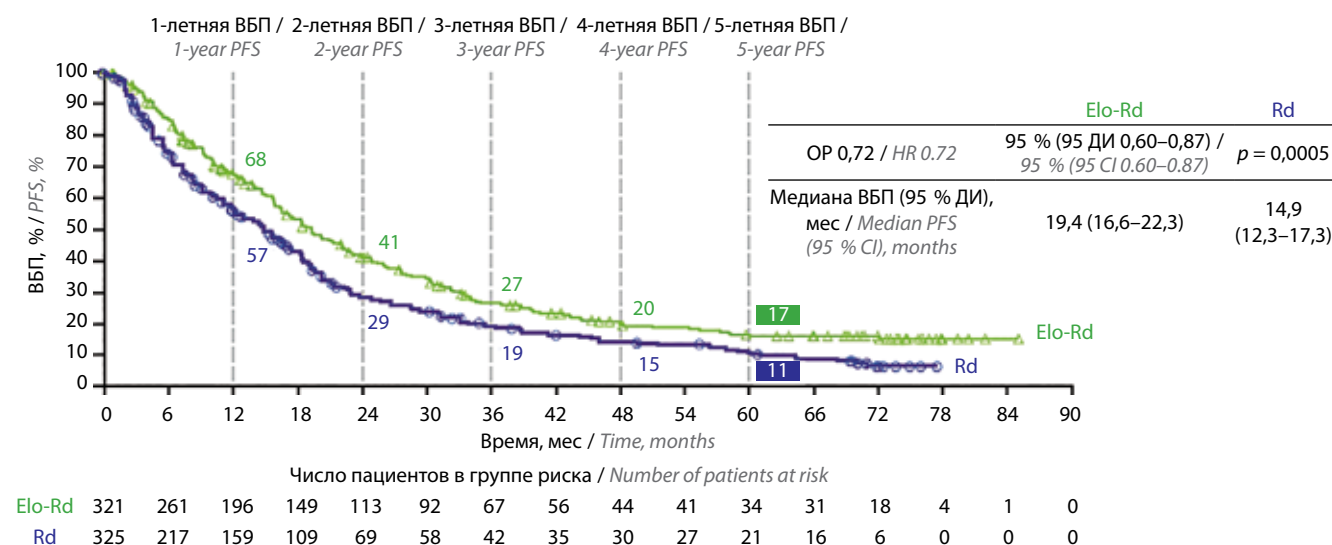


Рис. 3. Исследование III фазы ELOQUENT-2. Результаты окончательного анализа. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) [11]

Fig. 3. Phase III ELOQUENT-2 study. Final analysis results. Progression-free survival (PFS) [11]

При первичном анализе медиана ВБП составила 10,3 мес в группе Elo-Pd и 4,7 мес в группе Pd ($p = 0,008$), при этом преимущество наблюдалось во всех подгруппах пациентов. Риск прогрессирования или смерти в группе Elo-Pd оказался ниже на 46 % по сравнению с группой Pd. Важным результатом исследования оказалось сохраняющееся преимущество добавления элутузумаба к комбинации Pd у пациентов, получивших 4 и более линий предшествующей терапии: медиана ВБП составила 10,3 и 4,3 мес соответственно. Общий ответ в группе Elo-Pd наблюдался в 53 % случаев, в группе Pd – в 26 %, при этом очень хорошая частич-

ная ремиссия и более глубокий ответ – у 20 и 9 % пациентов соответственно.

Результаты представленного окончательного анализа II фазы ELOQUENT-3 [14] демонстрируют, что при минимальном периоде наблюдения 45 мес медиана ОВ в группе Elo-Pd составила 29,8 мес, а в группе Pd – 17,4 мес. Преимущество в показателях ОВ при лечении элутузумабом сохранялось как через 1 год (79 % против 68 %), так и через 2 года (63 % против 44 %) и 3 года (39 % против 29 %) наблюдения во всех подгруппах пациентов. Показано, что тенденция к увеличению ОВ в группе Elo-Pd по сравнению с группой Pd

наблюдалась у больных старше 75 лет, пациентов с двойной рефрактерностью, а также получивших 4 линии предшествующей терапии и леналидомид в последнем режиме.

Наиболее распространенными НЯ оказались анемия, нейтропения, диарея, назофарингиты. При этом эпизоды гематологической токсичности III–IV степеней в 2 раза чаще отмечались в группе Pd по сравнению с Elo-Pd. Среди инфекционных эпизодов преимущественно выявлялись заболевания верхних отделов дыхательных путей легкой степени тяжести и пневмонии с одинаковой частотой (10 %) в обеих группах.

Длительная и устойчивая эффективность наряду с управляемым профилем безопасности позволила применять режим Elo-Rd у пациентов с р/р ММ, получивших 1 и более линий предшествующей терапии, а Elo-Pd – у больных после 2 и более режимов лекарственной противоопухолевой терапии.

В статье представлен собственный опыт применения элутузумаба. В отделении онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» терапия этим МКА проводится 4 больным р/р ММ (см. таблицу): 2 паци-

Характеристика пациентов с рефрактерной/рецидивирующей множественной миеломой (n = 4)
Characteristics of patients with relapsed/refractory multiple myeloma (n = 4)

Показатель Parameter	Значение Value
Средний возраст, лет Median age, years	59,7
Цитогенетический риск, n: Cytogenetic risk, n:	
стандартный standard	2
высокий high	0
не оценен not assessed	2
Стадия по Durie–Salmon, n: Durie–Salmon stage, n:	
I	0
II	0
III	4
Количество линий предшествующей терапии, n: Number of previous therapy lines, n:	
1	1
2	1
4	2
Предшествующая терапия, n: Previous therapy, n:	
бортезомиб bortezomib	4
иксазомиб ixazomib	2
леналидомид lenalidomide	3
даратумумаб daratumumab	2

ента получают режим Elo-Rd и 2 – Elo-Pd. Среди наблюдаемых больных 2 пациента получили 4 линии предшествующей терапии (ингибиторы протеасом, леналидомид, МКА даратумумаб), 1 пациент – 2 линии (ингибиторы протеасом 2 поколений и леналидомид), 1 больной – только 1 режим терапии, включающий бортезомиб в комбинации с циклофосфаном и дексаметазоном (VCD).

Противоопухолевый эффект, согласно критериям Международной рабочей группы по множественной миеломе (IMWG) [15], оценен у 2 пациентов, получающих лечение в режиме Elo-Rd. У 1 больной на фоне терапии по программе Elo-Pd зафиксирована иммунотоксическая стабилизация наряду со значительным уменьшением болевого синдрома в костях, в ближайшее время ей планируется выполнение исследования костного мозга и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ). Четвертому больному, которому также проводится режим Elo-Pd, контрольное обследование планируется выполнить в течение 1–2 мес.

Из 2 больных, у которых оценен эффект проводимой терапии в режиме Elo-Rd, у 1 пациента (получившего ранее 2 линии терапии) после 2 циклов (6 введений элутузумаба) зафиксирована стабилизация заболевания наряду с усилением болевого синдрома в костях и значительным увеличением секреции свободных легких цепей κ-типа, в связи с чем была проведена смена программы терапии. В настоящее время больной получает лечение изатуксимабом, помалидомидом, дексаметазоном (режим Isa-Pd) с положительным противоопухолевым эффектом (достигнута частичная ремиссия).

Представляем клиническое наблюдение пациента с р/р ММ, которому инициирована терапия в режиме Elo-Rd после 1 линии предшествующего лечения. Оценены эффективность и безопасность проводимой терапии.

Клинический случай

Пациент М., 67 лет, обратился за консультацией гематолога в Клинический госпиталь «Лапино» в декабре 2022 г. с жалобами на выраженную слабость, болевой синдром в области позвоночника. Из анамнеза известно, что пациенту в одном из медицинских учреждений в августе 2022 г. был установлен диагноз: ММ с секрецией патологического IgG (pIgG) λ-типа, протеинурией Бенс-Джонса λ-типа, распространенным остеодеструктивным процессом, компрессионными патологическими переломами позвонков Th6–8, стадия IIIA (по классификации Durie–Salmon). В костном мозге по данным миелограммы определялось 44,8 % плазматических клеток, секреция pIgG λ-типа в крови составляла 72 г/л, белка Бенс-Джонса λ-типа в моче – 0,05 г/сут. По данным ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ отмечались множественные очаги литической деструкции в костях с гиперфиксацией

радиофармацевтического препарата и компрессионные патологические переломы тел позвонков Th6–8.

Больному проведено 3 курса противоопухолевой лекарственной терапии в режиме VCD, однако улучшения самочувствия отмечено не было, секреция rIgG λ -типа уменьшилась на 31 %. В процессе проводимого обследования в Клиническом госпитале «Лапино» были выявлены нормохромная анемия (уровень гемоглобина 70 г/л), гиперпротеинемия (уровень общего белка 137 г/л), нарушение функции почек (уровень креатинина 122 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI 40 мл/мин/1,73 м²). При исследовании аспирата костного мозга количество плазматических клеток составило 22 %, aberrантных по экспрессии антигенов CD19 и CD45 (рис. 4–6).

Пациенту была инициирована терапия в режиме Elo-Rd. После 2 курсов отмечено улучшение клинического состояния, а по данным лабораторных исследований — увеличение уровня гемоглобина до 100 г/л, нормализация уровня общего белка (84 г/л) и креатинина (86 мкмоль/л), скорость клубочковой фильтрации увеличилась до 81 мл/мин/1,73 м². При иммунохимическом исследовании секреция rIgG λ -типа в сыворотке крови составила 26,8 г/л. Согласно результатам проведенной ПЭТ/КТ в выявленных ранее очагах литической деструкции отмечен регресс гиперфиксации радиофармацевтического препарата.

При повторной оценке противоопухолевого эффекта, выполненной после 6-го курса Elo-Rd (14 введений эло-

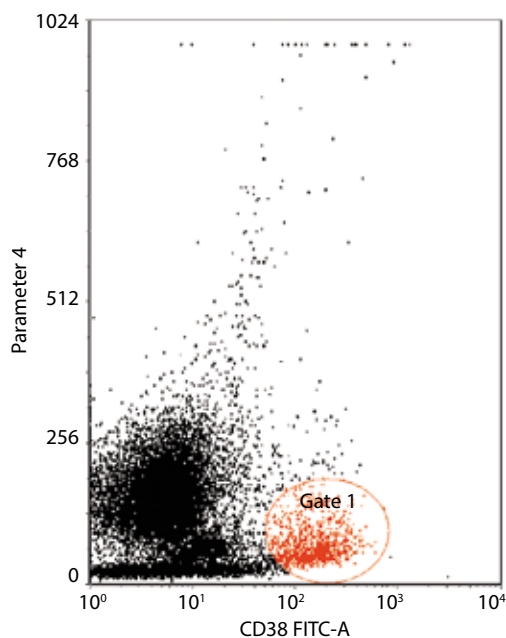


Рис. 4. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38⁺⁺SSC⁺ (выделены красным цветом). По оси абсцисс — экспрессия антигена CD38 на плазмоцитах; по оси ординат — показатели бокового светорассеяния SSC

Fig. 4. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of plasma cells using flow cytometry. Gate of plasma cells CD38⁺⁺SSC⁺ (highlighted in red). The abscissa axis is the CD38 expression on plasma cells; along the ordinate — side light scattering SSC

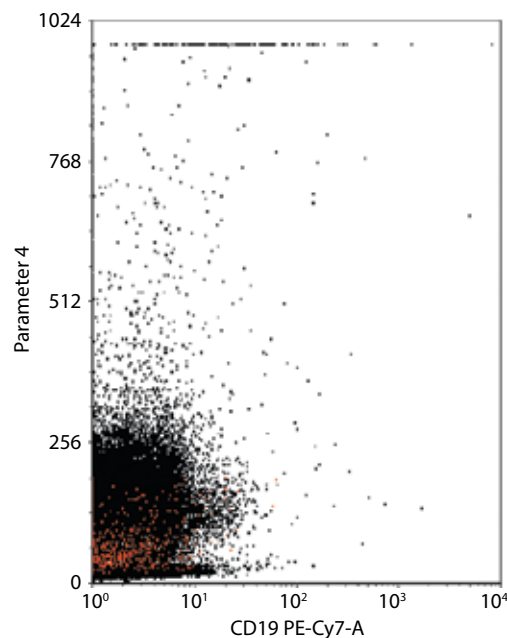


Рис. 5. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38⁺⁺SSC⁺ (выделены красным цветом). По оси абсцисс — экспрессия антигена CD19 на плазмоцитах; по оси ординат — показатели бокового светорассеяния SSC

Fig. 5. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of plasma cells using flow cytometry. Gate of plasma cells CD38⁺⁺SSC⁺ (highlighted in red). The abscissa axis is the CD19 expression on plasma cells; along the ordinate — side light scattering SSC

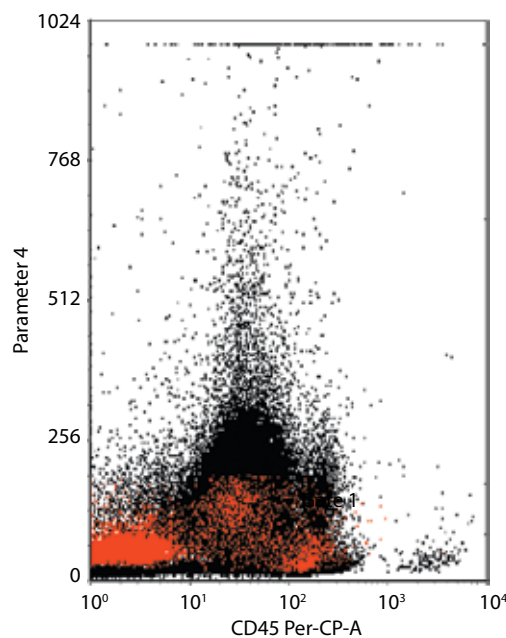


Рис. 6. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38⁺⁺SSC⁺ (выделены красным цветом). По оси абсцисс — экспрессия антигена CD45 на плазмоцитах; по оси ординат — показатели бокового светорассеяния SSC

Fig. 6. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of plasma cells using flow cytometry. Gate of plasma cells CD38⁺⁺SSC⁺ (highlighted in red). The abscissa axis is the CD45 expression on plasma cells; along the ordinate — side light scattering SSC

тузумаба), отмечены дальнейшее уменьшение секреции рIgG λ-типа до 21,5 г/л, купирование болевого синдрома в костях и общей слабости. Восстановление уровня гемоглобина до нормальных значений было зафиксировано уже после 3 курсов. Пациент отмечает удовлетворительную переносимость лечения, отсутствие значимых НЯ и эпизодов индуцированной миелосупрессии III–IV степеней. Гематологическая токсичность проявлялась нейтропенией I–II степеней в период проведения 1-го курса лечения.

В настоящее время терапия в режиме Elo-Rd продолжается, планируется повторная оценка противоопухолевого эффекта.

Обсуждение

Результаты исследования III фазы ELOQUENT-2, свидетельствующие о преимуществе в показателях выживаемости во всех подгруппах пациентов с р/р ММ, получавших режим Elo-Rd, а также управляемый профиль безопасности и небольшая частота эпизодов индуцированной миелосупрессии III–IV степеней обосновывают целесообразность применения элотузамаба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном у пожилых и ослабленных больных.

В нашем наблюдении терапия в режиме Elo-Rd была инициирована больному пожилого возраста после 1 предшествующей линии терапии по схеме VCD. На момент начала лечения элотузамабом у пациента отмечались клиническая картина анемического синдрома, выраженные оссалгии, в связи с чем значительно ухудшилось качество жизни. Результаты лабораторных исследований подтвердили нормохромную анемию III степени. В процессе проведения 1-го цикла терапии было отмечено выраженное улучшение общего состояния больного, а после 3 циклов – восстановление уровня гемоглобина. Эпизодов индуцированной миелосупрессии III–IV степеней, а также значимых

негематологических НЯ за весь период лечения не зафиксировано, что позволило проводить запланированную терапию без увеличения межкурсовых интервалов, сохранив удовлетворительное качество жизни. Прогрессивное уменьшение секреции парапротеина наряду со значимой положительной динамикой по клинко-лабораторным данным предполагает дальнейшее углубление противоопухолевого ответа при соблюдении рекомендованных доз вводимых лекарственных агентов. Большое значение может иметь раннее назначение элотузамаба пациенту группы высокого риска.

Полученные нами результаты полностью согласуются с данными литературы и подтверждают целесообразность применения элотузамаба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном у пациентов пожилого возраста.

Заключение

В настоящее время механизмы развития резистентности ММ к проводимой терапии до конца не изучены. Большую роль, по данным многих исследователей, играет опухолевое микроокружение, иммуносупрессивное влияние которого приводит к дисфункции эффекторных клеток.

Результаты применения элотузамаба обосновывают необходимость в дальнейших исследованиях специфических путей активации SLAMF7 и его роли в пролиферации опухолевых клеток в целях оптимизации использования SLAMF7-таргетной терапии, способствующей улучшению прогноза пациентов с р/р ММ. Дальнейший глубокий анализ, направленный на изучение совместного применения элотузамаба с другими МКА, их влияния на стойкое ослабление иммуносупрессивного действия опухолевого микроокружения, позволит надеяться на длительную выживаемость пациентов с р/р ММ всех подгрупп.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kumar S.K., Dimopoulos M.A., Kastritis E. et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia* 2017;31(11):2443–8. DOI: 10.1038/leu.2017.138
2. Varga C., Maglio M., Ghobrial I.M., Richardson P.G. Current use of monoclonal antibodies in the treatment of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2018;181(4):447–59. DOI: 10.1111/bjh.15121
3. Taniwaki M., Yoshida M., Matsumoto Y. et al. Elotuzumab for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma, with special reference to its modes of action and SLAMF7 signaling. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2018;10(1):e2018014. DOI: 10.4084/MJHID.2018.014
4. Hsi E.D., Steinle R., Balasa B. et al. CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2008;14(9):2775–84. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4246
5. Ritchie D., Colonna M. Mechanisms of action and clinical development of elotuzumab. *Clin Transl Sci* 2018;11(3):261–6. DOI: 10.1111/cts.12532
6. Chu E., Wu J., Kang S.S. et al. SLAMF7 as a promising immunotherapeutic target in multiple myeloma treatments. *Curr Oncol* 2023;30(9):7891–903. DOI: 10.3390/curroncol30090573
7. Pazina T., James A.M., MacFarlane A.W. 4th et al. The anti-SLAMF7 antibody elotuzumab mediates NK cell activation through both CD16-dependent and -independent mechanisms. *Oncoimmunology* 2017;6(9):e1339853. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1339853
8. Zonder J.A., Mohrbacher A.F., Singhal S. et al. A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab

- in patients with advanced multiple myeloma. *Blood* 2012;120(3): 552–9. DOI: 10.1182/blood-2011-06-360552
9. Balas B., Yun R., Belmar N. et al. Natural killer (NK) cell activation, cytokine production, and cytotoxicity in human PBMC/myeloma cell co-culture exposed to elotuzumab (Elo) alone or in combination with lenalidomide (Len). *J Clin Oncol* 2012;30(15_suppl):8087. DOI: 10.1200/jco.2012.30.15_suppl.8087
 10. Lonial S., Dimopoulos M., Palumbo A. et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373(7):621–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1505654
 11. Dimopoulos M.A., Lonial S., White D. et al. Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. *Blood Cancer J* 2020;10(9):91. DOI: 10.1038/s41408-020-00357-4
 12. Lopez-Girona A., Mendy D., Ito T. et al. Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. *Leukemia* 2012;26(11):2326–35. DOI: 10.1038/leu.2012.119
 13. Dimopoulos M.A., Dytfield D., Grosicki S. et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2018;379(19):1811–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1805762
 14. Dimopoulos M.A., Dytfield D., Grosicki S. et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: final overall survival analysis from the randomized phase II ELOQUENT-3 trial. *J Clin Oncol* 2023;41(3):568–78. DOI: 10.1200/JCO.21.02815
 15. Kumar S., Paiva B., Anderson K.C. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17(8):e328–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6

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;

Ф.М. Аббасбейли, О.Л. Тимофеева: выполнение диагностических процедур, анализ полученных данных, наблюдение пациентов;

Н.А. Купрышина: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование;

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

Authors' contributions

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

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

F.M. Abbasbeyli, O.L. Timofeeva: diagnostic procedures, data analysis, patient monitoring;

N.A. Kupryshina: diagnostics, expert data assessment, scientific consulting;

T.T. Valiev: review of publications on the article 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>

Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>

О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>

Н.А. Купрышина / N.A. Kupryshina: <https://orcid.org/0000-0001-8509-0954>

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.

Статья поступила: 13.10.2023. **Принята к публикации:** 08.11.2023.

Article submitted: 13.10.2023. **Accepted for publication:** 08.11.2023.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-78-89>

Таргетная терапия продвинутых форм системного мастоцитоза в реальной клинической практике

Д.И. Шихбабаева¹, О.Ю. Виноградова^{1, 2, 3}, А.Л. Неверова¹, М.М. Панкрашкина¹, М.В. Черников¹,
Е.О. Деткина¹, Ю.Н. Кобзев¹, С.Г. Малахов¹, В.В. Птушкин^{1, 2, 3, 4}

¹Московский городской гематологический центр ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5, корп. 17;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

³кафедра онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴кафедра гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Джарият Исмаиловна Шихбабаева djeri.shih@mail.ru

Введение. Мастоцитоз – гетерогенная группа заболеваний, которые характеризуются чрезмерной пролиферацией и накоплением клональных (неопластических) тучных клеток в одном или нескольких органах. Продвинутые варианты системного мастоцитоза (агрессивный системный мастоцитоз, системный мастоцитоз, ассоциированный с гематологическим новообразованием, и тучноклеточный лейкоз) отличаются инфильтрацией органов тучными клетками, которая ведет к нарушению функции органов. Для таких пациентов требуются более активный подход и применение циторедуктивной терапии. Доступные терапевтические варианты включают иматиниб, интерферон α , кладрибин. В России зарегистрирован только один из таргетных препаратов – мидостаурин. Мидостаурин является мощным мультикиназным ингибитором, активным в отношении *KIT* независимо от мутационного статуса. Мидостаурин показал свою эффективность в клинических исследованиях. Однако данные реальной клинической практики зачастую отличаются от результатов исследований в связи с особенностями пациентов, традиционно включаемых в клинические исследования (сохранный коморбидный статус, стабильные показатели заболевания).

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность мидостаурина у пациентов с продвинутыми вариантами системного мастоцитоза в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Проанализированы данные 13 пациентов (7 (54 %) мужчин и 6 (46 %) женщин), получавших терапию мидостаурином по поводу системного мастоцитоза: агрессивного системного мастоцитоза – 9 (69 %), системного мастоцитоза, ассоциированного с гематологическим новообразованием, – 4 (31 %). Медиана возраста пациентов при верификации диагноза составила 73 (61–87) года, медиана возраста при назначении мидостаурина – 74 (61–88) года. Согласно Международной прогностической шкале оценки мастоцитоза (International prognostic scoring system for mastocytosis, IPSM) на основе клинических переменных пациенты отнесены к следующим группам: SM1 – 1 (8 %) пациент, SM2 – 3 (23 %), SM3 – 8 (61 %), SM4 – 1 (8 %).

Результаты. На фоне терапии у 10 (77 %) пациентов достигнуто клиническое улучшение, у 3 (23 %) – стабилизация состояния. При терапии мидостаурином нежелательные явления I–II степеней были отмечены со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота – у 5 (38 %) пациентов, рвота – у 2 (15 %), диарея – у 6 (46 %). Также наблюдали гематологическую токсичность I–II степеней: анемию – у 6 (46 %) больных, тромбоцитопению – у 5 (38 %). Медиана общей выживаемости в группе не достигнута. Общая 2-летняя выживаемость составила 75 %.

Заключение. Результаты настоящего исследования позволяют предположить потенциальную эффективность и безопасность применения мидостаурина у пациентов с агрессивным системным мастоцитозом и системным мастоцитозом, ассоциированным с гематологическими новообразованиями.

Ключевые слова: системный мастоцитоз, агрессивный системный мастоцитоз, *KIT* D816V, мидостаурин, реальная клиническая практика, таргетная терапия

Для цитирования: Шихбабаева Д.И., Виноградова О.Ю., Неверова А.Л. и др. Таргетная терапия продвинутых форм системного мастоцитоза в реальной клинической практике. Онкогематология 2023;18(4):78–89. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-78-89>

Targeted therapy for advanced forms of systemic mastocytosis in real clinical practice

D.I. Shikhbabaeva¹, O. Yu. Vinogradova^{1, 2, 3}, A.L. Neverova¹, M.M. Pankrashkina¹, M.V. Chernikov¹, E.O. Detkina¹,
Yu.N. Kobzev¹, S.G. Malakhov¹, V.V. Ptushkin^{1, 2, 3, 4}

¹Moscow City Hematology Center, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Build 17, 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia;

³Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, Faculty of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁴Department of Hematology and Transfusiology named after. acad. I.A. Kassirskiy and A.I. Vorobyov, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Dzhariyat Ismailovna Shikhbabaeva djeri.shih@mail.ru

Background. Mastocytosis is a heterogeneous group of diseases that are characterized by excessive proliferation and accumulation of clonal (neoplastic) mast cells in one or more organs. Advanced variants of systemic mastocytosis (aggressive systemic mastocytosis, systemic mastocytosis associated with hematological neoplasm, and mast cell leukemia) are characterized by infiltration of organs by mast cells, which leads to organs dysfunction. Such patients require a more active approach and the use of cytoreductive therapy. Available therapeutic options include imatinib, interferon-alpha, cladribine. Only one of the targeted drugs is registered in Russia – midostaurin. Midostaurin is a potent multikinase inhibitor that is active against *KIT* regardless of mutation status. Midostaurin has shown its effectiveness in clinical trials, however, we know that data from real clinical practice often differ from clinical studies due to the characteristics of patients (preserved comorbid status, stable disease parameters) traditionally included in clinical trials.

Aim. To evaluate the effectiveness and safety of midostaurin in patients with advanced variants of systemic mastocytosis in real clinical practice.

Materials and methods. This work analyzed 13 patients (7 (54 %) men and 6 (46 %) women) who received midostaurin therapy for systemic mastocytosis (aggressive systemic mastocytosis – 9 (69 %), systemic mastocytosis associated with a hematological neoplasm – 4 (31 %)). The median age of patients when the diagnosis was verified was 73 (61–87) years, the median age when midostaurin was prescribed was 74 (61–88) years. According to the International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM) based on clinical variables, patients are classified as follows groups: SM1 – 1 (8 %) patient, SM2 – 3 (23 %), SM3 – 8 (61 %), SM4 – 1 (8 %).

Results. As a result of therapy, clinical improvement was achieved in 10 (77 %) patients, and stabilization in 3 (23 %) patients. During midostaurin therapy, grade I–II adverse events were noted from the gastrointestinal tract: nausea in 5 patients (38 %), vomiting in 2 (15 %), diarrhea in 6 (46 %). Hematological toxicity of grade I–II was also observed: anemia in 6 (46 %) patients, thrombocytopenia in 5 (38 %) patients. The median overall survival in the group was not achieved. The 2-year overall survival rate was 75 %.

Conclusion. The study results suggest the potential efficacy and safety of midostaurin in patients with aggressive systemic mastocytosis and systemic mastocytosis associated with hematological malignancies.

Keywords: systemic mastocytosis, aggressive systemic mastocytosis, *KIT* D816V, midostaurin, real clinical practice, targeted therapy

For citation: Shikhbabaeva D.I., Vinogradova O.Yu., Neverova A.L. et al. Targeted therapy for advanced forms of systemic mastocytosis in real clinical practice. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4):78–89. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-78-89>

Введение

Мастоцитоз — гетерогенная группа заболеваний, которые характеризуются чрезмерной пролиферацией и накоплением клональных (неопластических) тучных клеток в одном или нескольких органах [1].

Первое описание кожной сыпи, типичной для системного мастоцитоза, у девочки 2 лет опубликовали E. Nettleship и W. Tay в 1869 г. [2]. Несколькими годами позднее был введен термин «пигментная крапивница». В 1879 г. P. Ehrlich впервые описал тучные клетки на основе их уникальной морфологии и характерной окраски [3]. В 1887 г. P.G. Unna обозначил тучные клетки как основной субстрат при кожных поражениях, характерных для пигментной крапивницы [4].

Последующие несколько десятков лет мастоцитоз расценивался как кожное заболевание. В 1949 г., основываясь на данных аутопсии, J.M. Ellis опубликовал случай кожного мастоцитоза с накоплением тучных

клеток во внутренних органах [5]. В следующие десятилетия с учетом поражения помимо кожи других органов и систем была разработана классификация мастоцитоза, в результате которой мастоцитоз был разделен на кожный мастоцитоз и системный мастоцитоз [6] и которая стала основой для последующих классификаций.

С 1991 по 2000 г. международным консорциумом специалистов (гематологи, дерматологи, патологи, иммунологи) из Европы и США разрабатывались диагностические критерии и проводилось определение важных биомаркеров. В 2000 г. диагностические критерии были сформулированы, обсуждены и утверждены на рабочей конференции по мастоцитозу, в которой участвовали не только представители консенсусных групп Европы и США, но и эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [7]. Предложенные критерии были утверждены ВОЗ в 2001 г. [8]. Классификация ВОЗ

системного мастоцитоза (2001) на последующих заседаниях ВОЗ в 2008 и 2016 гг. совершенствовалась и дополнялась [9, 10]. В настоящее время актуальной является классификация ВОЗ, обновленная в 2022 г. [11]. Варианты мастоцитоза согласно классификации ВОЗ (2022) представлены в табл. 1.

Критерии постановки диагноза системного мастоцитоза также были обновлены в 2022 г. [11] (табл. 2).

Таблица 1. Классификация мастоцитоза Всемирной организации здравоохранения 2022 г.
Table 1. World Health Organization 2022 classification of mastocytosis

1. Кожный мастоцитоз 1. Cutaneous mastocytosis
Пигментная крапивница/пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз Urticaria pigmentosa/maculopapular cutaneous mastocytosis
Диффузный кожный мастоцитоз Diffuse cutaneous mastocytosis
Солитарная мастоцитомы кожи Solitary cutaneous mastocytoma
2. Системный мастоцитоз 2. Systemic mastocytosis
Индолентный системный мастоцитоз Indolent systemic mastocytosis
Тлеющий системный мастоцитоз Smoldering systemic mastocytosis
Изолированный мастоцитоз с поражением костного мозга Isolated mastocytosis with bone marrow involvement
Системный мастоцитоз, ассоциированный с гематологическими неоплазиями Systemic mastocytosis associated with hematological malignancies
Агрессивный системный мастоцитоз Aggressive systemic mastocytosis
Тучноклеточный (мастоцитарный) лейкоз Mast cell (mastocytic) leukemia
3. Тучноклеточная саркома 3. Mast cell sarcoma

Вариант системного мастоцитоза определяется с учетом наличия или отсутствия В- (burden of disease) и С- (cytoreduction requiring) критериев [11]. В- и С- критерии с учетом поправок ВОЗ 2022 г. представлены в табл. 3.

При наличии менее 2 В-критериев пациента относят к группе индолентного системного мастоцитоза (ИСМ), 2 и более симптомов — к группе тлеющего системного мастоцитоза (ТСМ). Достаточно наличия 1 из С-симптомов, чтобы диагностировать у пациента агрессивный системный мастоцитоз (АСМ). Обнаружение ≥20 % тучных клеток в костном мозге позволяет установить диагноз тучноклеточного лейкоза (ТКЛ).

АСМ, системный мастоцитоз, ассоциированный с гематологическими неоплазиями (СМ-АГН), и ТКЛ относят к продвинутым вариантам системного мастоцитоза. Эти варианты системного мастоцитоза отличаются инфильтрацией органов тучными клетками, которая ведет к нарушению функций органов. Такие пациенты нуждаются в циторедуктивной терапии.

Крайне важно при диагностике определить вариант системного мастоцитоза, так как его формы отличаются друг от друга характером течения и общей выживаемостью. Выживаемость пациентов с ИСМ превосходит таковую у пациентов с АСМ и СМ-АГН [12]. Системный мастоцитоз с изолированным поражением костного мозга и ТСМ в предыдущих классификациях относились к ИСМ. В последней классификации они выделены в группу в связи с их клиническими особенностями и отличающимся прогнозом. При ТСМ прогноз более благоприятный по сравнению с АСМ, но менее благоприятный, чем при ИСМ [13]. При системном мастоцитозе с изолированным поражением костного мозга прогноз наиболее благоприятный, даже по сравнению с ИСМ. Однако для этого варианта системного мастоцитоза характерны частые эпизоды анафилаксии, особенно если течение сопровождается аллергией на укусы перепончатокрылых насекомых [14].

Более чем у 90 % пациентов с ИСМ, ТСМ и СМ-АГН выявляется мутация D816V в гене *KIT* [15]. Также есть описания других мутаций в гене *KIT*, расположенных за пределами кодона 816 (F522C, K509I, V560G, V559G и del419) [16,17]. Наиболее известная из них — K509I, при наличии которой эффективны иматиниб. При этом часть этих мутаций описываются как герминальные [18–20].

У пациентов с системным мастоцитозом неопластические (стволовые) клетки обычно имеют множественные мутации. В патогенетических механизмах опухолевых процессов задействованы как *KIT*-зависимые, так и *KIT*-независимые сигнальные пути [15, 21]. Наиболее частым ассоциированным гематологическим новообразованием является хронический миеломоноцитарный лейкоз, следующими по частоте — острый миелобластный лейкоз, миелодиспластический синдром, миелопролиферативные новообразования и миелодиспластический синдром/миелопролиферативные новообразования [22, 23].

Для оценки прогноза используются различные шкалы, одна из которых ориентируется на клинические показатели, — Международная прогностическая шкала оценки мастоцитоза (International prognostic scoring system for mastocytosis, IPSM) (табл. 4). Две другие включают и молекулярные маркеры: Mayo Alliance Prognostic System (MAPS) и Mutation Adjusted Risk Score for advanced mastocytosis (MARS) [23–25].

Терапия вялотекущих вариантов системного мастоцитоза (ИСМ и ТСМ) нацелена на профилактику и лечение анафилактических реакций и контроль

Таблица 2. Диагностические критерии системного мастоцитоза Всемирной организации здравоохранения 2022 г.

Table 2. World Health Organization 2022 diagnostic criteria for systemic mastocytosis

Критерий Parameter	Описание Description
Большой Major	Мультифокальные плотные инфильтраты, состоящие из тучных клеток (кластеры ≥ 15 % тучных клеток), определяемые при морфологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга и/или других органов Multifocal dense infiltrates consisting of mast cells (clusters ≥ 15 % of mast cells), determined by morphological examination of trephine biopsy of bone marrow and/or other organs
Малые Minor	В трепанобиоптатах костного мозга или других органов обнаруживают >25 % тучных клеток, расположенных в инфильтрате, имеющих веретеновидную форму или атипичную морфологию. Или в мазках, полученных из аспирата костного мозга, более 25 % тучных клеток имеют незрелую или атипичную морфологию In trephine biopsy samples of bone marrow or other organs, >25 % of mast cells are found located in the infiltrate, having a spindle shape or atypical morphology. Or in smears obtained from bone marrow aspirate, more than 25 % of mast cells have immature or atypical morphology
	Выявление активирующей точечной мутации кодона 816 (или другого участка) гена <i>KIT</i> в клетках костного мозга, крови или других органов Detection of an activating point mutation at codon 816 (or other region) of the <i>KIT</i> gene in cells of the bone marrow, blood or other organs
	Тучные клетки костного мозга, крови или других органов экспрессируют один или более из 3 антигенов: CD2, CD25 и CD30 Mast cells in the bone marrow, blood, or other organs express one or more of 3 antigens: CD2, CD25, and CD30
	Базальный уровень триптазы в сыворотке крови постоянно превышает 20 нг/мл (за исключением случаев мастоцитоза, ассоциированного с клональным заболеванием других клеточных гемопоэтических линий, при которых данный параметр не учитывается) Basal serum tryptase level consistently exceeds 20 ng/mL (except in cases of mastocytosis associated with clonal disease of other hematopoietic cell lines, in which this parameter is not taken into account)

Примечание. Диагноз правомочен при наличии 1 большого и 1 малого или 3 малых критериев.

Note. The diagnosis is valid if there are 1 major and 1 minor or 3 minor criteria.

Таблица 3. В- и С-критерии системного мастоцитоза

Table 3. B- and C-criteria for systemic mastocytosis

Критерий Parameter	Описание Description
В	>30 % тучных клеток в биоптате костного мозга и общий уровень сывороточной триптазы >200 нг/мл >30 % mast cells in bone marrow biopsy and total serum tryptase >200 ng/mL
	Признаки дисплазии/миелопролиферации со стороны ростков, не относящихся к тучным клеткам, но недостаточных для постановки диагноза мастоцитоза, ассоциированного с гематологическим новообразованием, при нормальных или слегка измененных гематологических показателях Signs of dysplasia/myeloproliferation from non-mast cell lineages, but insufficient to make a diagnosis of mastocytosis associated with a hematological malignancies, in the presence of normal or slightly altered hematological parameters
	Пальпируемая гепатомегалия, спленомегалия без гиперспленизма и/или лимфаденопатия без нарушения функции органов Palpable hepatomegaly, splenomegaly without hypersplenism and/or lymphadenopathy without organ dysfunction
	Аллельная нагрузка D816V в клетках костного мозга или лейкоцитах периферической крови >10 % D816V allelic burden in bone marrow cells or peripheral blood leukocytes >10 %
С	Цитопении (абсолютное число нейтрофилов $<1,0 \times 10^9$ /л, и/или концентрация гемоглобина <100 г/л, и/или количество тромбоцитов крови $<100 \times 10^9$ /л) Cytopenia (absolute neutrophil count $<1.0 \times 10^9$ /L, and/or hemoglobin concentration <100 g/L, and/or blood platelet count $<100 \times 10^9$ /L)

Критерий Parameter	Описание Description
C	Гепатомегалия с нарушением функции печени, асцитом и/или портальной гипертензией Hepatomegaly with liver dysfunction, ascites and/or portal hypertension
	Крупные остеолитические очаги (≥ 2 см) + патологические переломы $\pm$ боли в костях Large osteolytic lesions (≥ 2 cm) + pathological fractures $\pm$ bone pain
	Пальпируемая спленомегалия с гиперспленизмом Palpable splenomegaly with hypersplenism
	Мальабсорбция с гипоальбуминемией и снижением массы тела Malabsorption with hypoalbuminemia and weight loss

Таблица 4. Международная прогностическая шкала оценки мастоцитоза (IPSM)

Table 4. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM)

Критерий Parameter	Балл Score
Возраст ≥ 60 лет Age ≥ 60 years	1
Триптаза ≥ 125 нг/мл Tryptase ≥ 125 ng/mL	1
Лейкоциты $\geq 16 \times 10^9$ /л Leukocytes $\geq 16 \times 10^9$ /L	1
Гемоглобин ≤ 110 г/л Hemoglobin ≤ 110 g/L	1
Тромбоциты $\leq 100 \times 10^9$ /л Platelets $\leq 100 \times 10^9$ /L	1
Вовлечение кожи Skin involvement	-1
Группы риска Risk groups	
Распространенный системный мастоцитоз: Advanced systemic mastocytosis:	
CM1	0
CM2	1
CM3	2-3
CM4	4

симптомов активации тучных клеток (кожные симптомы, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, анафилаксии, остеопороз, неврологические симптомы). Если симптомы не поддаются коррекции с помощью симптоматической терапии (антигистаминными препаратами, ингибиторами протонной помпы, глюкокортикоидами, бисфосфонатами и др.), рассматривается вопрос о циторедуктивной терапии.

Для пациентов с продвинутыми вариантами системного мастоцитоза требуются более активный подход и применение циторедуктивной терапии. Подходы и методы циторедуктивного лечения при агрессивных

вариантах системного мастоцитоза исторически претерпели много изменений. До сих пор не существует высокоэффективных препаратов для лечения продвинутых форм системного мастоцитоза. Доступные терапевтические варианты включают интерферон α , гидроксикарбамид и кладрибин, из доступных в мире таргетных препаратов — иматиниб, мидостаурин и авапритиниб. В России для лечения системного мастоцитоза зарегистрирован только один из таргетных препаратов — мидостаурин. У части пациентов применяется гидроксикарбамид, чаще всего это пациенты с ассоциированным гематологическим заболеванием из группы миелоидных новообразований. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток применяется крайне редко, как правило, у молодых пациентов [26].

Мидостаурин является мощным мультикиназным ингибитором, активным в отношении *KIT* независимо от мутационного статуса. Регистрационным для этого препарата при системном мастоцитозе явилось международное многоцентровое открытое однокрупное исследование II фазы #CPKC412D2201, в которое были включены 116 пациентов с продвинутыми вариантами системного мастоцитоза (эффективность лечения оценена у 89 пациентов, из них только у 16 — с «чистым» АСМ). Пациенты получали терапию мидостаурином в дозе 100 мг 2 раза в день, согласно данным предварительного отчета об эффективности частота общего ответа составила 60 %. В группе пациентов, у которых получен ответ на лечение, медиана продолжительности ответа составила 24,1 мес. В зависимости от варианта системного мастоцитоза частота ответа составила 75, 58 и 50 % для пациентов с АСМ, СМ-АГН и ТКЛ соответственно. Ответы были достигнуты независимо от статуса мутации *KIT* D816V. Медиана общей выживаемости составила 28,7 мес, медиана выживаемости без прогрессирования — 14,1 мес [27]. На основании данных этого исследования Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило мидостаурин для лечения продвинутых форм системного мастоцитоза.

О долгосрочных результатах лечения 26 пациентов с продвинутыми вариантами системного мастоцитоза сообщалось в другом многоцентровом исследовании II фазы, в котором пациенты получили терапию мидостаурином по 100 мг 2 раза в день в течение 12 циклов и более в случае ответа. При этом общая частота ответа составила 69 %, у 5 пациентов достигнута стабилизация заболевания, у 3 пациентов наблюдалось прогрессирование. Наилучшая частота ответа была отмечена у пациентов с СМ-АГН (76 %) и ТКЛ (67 %), при АСМ результаты были хуже — 33 %. Медиана выживаемости без прогрессирования составила в этом исследовании 41 мес [28].

В одной из работ польской группы авторов были представлены данные о применении мидостаурина в реальной клинической практике. В этом исследовании были пролечены 13 пациентов. При средней продолжительности лечения 9 (1–21) мес клинический эффект был констатирован у 77 % пациентов. При медиане периода наблюдения 19 мес продолжили терапию 7 пациентов. От прогрессирования заболевания умерли 3 больных [29].

По данным опубликованных исследований, основными нежелательными явлениями лечения мидостаурином были тошнота, рвота, диарея, повышение активности трансаминаз и цитопении. Выраженность желудочно-кишечных симптомов обычно уменьшалась после первых месяцев лечения.

Гематологическая токсичность, такая как нейтропения, анемия и тромбоцитопения, III или IV степени наблюдалась у 24, 41 и 29 % пациентов соответственно, в основном у пациентов с уже имеющейся ранее цитопенией [27]. Цитопения и нарушение функции печени купировались путем прекращения приема препарата и снижения дозы в соответствии со степенью токсичности [27–29].

На конгрессе Американского общества гематологов в 2019 г. А. Gajra и соавт. представили данные реальной клинической практики по применению мидостаурина у пациентов с системным мастоцитозом. В группе из 38 пациентов, получавших мидостаурин, у 33 был диагностирован АСМ. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 63 (27–79) года, большинство больных были женщинами. Мидостаурин в 1-й линии применялся у 63 % больных, во 2-й — у 32 %, в 3-й — у 5 %. При медиане наблюдения 13,4 мес от начала терапии мидостаурином медиана продолжительности лечения мидостаурином составила всего 2,4 мес (95 % доверительный интервал 1,1–4,6). Авторы указали на потенциальные препятствия для правильного использования мидостаурина при системном мастоцитозе, такие как недостаточная осведомленность врачей, отсутствие доступа к препарату и трудности диагностики системного мастоцитоза ввиду ограниченной встречаемости заболевания [30].

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность мидостаурина у пациентов с продвинутыми

вариантами системного мастоцитоза в реальной клинической практике.

Материалы и методы

Проанализированы данные 13 пациентов (7 (54 %) мужчин и 6 (46 %) женщин), получавших терапию мидостаурином по поводу системного мастоцитоза в Московском городском гематологическом центре Городской клинической больницы им. С.П. Боткина. У всех пациентов были диагностированы продвинутые формы системного мастоцитоза: АСМ — у 9 (69 %), СМ-АГН — у 4 (31 %). У 3 пациентов системный мастоцитоз был ассоциирован с хроническим миеломоноцитарным лейкозом, у 1 — с первичным миелофиброзом (табл. 5)

Верификацию диагноза проводили согласно критериям ВОЗ (2016) [10]. Всем пациентам для подтверждения диагноза выполняли трепанобиопсию костного мозга.

Мутация *KIT* D816V обнаружена у 10 (77 %) пациентов, не выявлена — у 3 (23 %). Для исследования мутации *KIT* D816V использовали периферическую кровь и пунктат костного мозга. У 2 пациентов с отсутствием мутации *KIT* D816V выявлена мутация *JAK2*.

Таблица 5. Варианты системного мастоцитоза
Table 5. Clinical variants of systemic mastocytosis

Вариант системного мастоцитоза Systemic mastocytosis variant	n (%)
Агрессивный системный мастоцитоз Aggressive systemic mastocytosis	9 (69)
Системный мастоцитоз, ассоциированный с гематологическим новообразованием: Systemic mastocytosis associated with hematological malignancies:	4 (31)
с хроническим миеломоноцитарным лейкозом with chronic myelomonocytic leukemia	3
с первичным миелофиброзом with primary myelofibrosis	1

Медиана возраста пациентов при верификации диагноза составила 73 (61–87) года, медиана времени с момента появления первого симптома до постановки диагноза — 24 (0–120) мес, медиана возраста при назначении мидостаурина — 74 (61–88) года. Характеристика пациентов представлена в табл. 6.

Согласно прогностической шкале IPSM для распространенных форм мастоцитоза на основе клинических переменных пациенты отнесены к следующим группам: СМ1 — 1 (8 %) пациент, СМ2 — 3 (23 %), СМ3 — 8 (61 %), СМ4 — 1 (8 %).

До начала лечения мидостаурином часть пациентов получали предшествующую циторедуктивную терапию: гидроксикарбамид — 3 пациента, гидроксикарбамид и иматиниб — 1. В 1-й линии терапию мидостаурином получали 9 (69 %) пациентов.

Таблица 6. Характеристика пациентов (n = 13)
Table 6. Patient characteristics (n = 13)

Показатель Parameter	Значение Value
Пол, n (%): Gender, n (%):	
мужской male	7 (54)
женский female	6 (46)
Медиана возраста на момент постановки диагноза (диапазон), лет Median age at diagnosis (range), years	73 (61–87)
Медиана возраста на момент начала лечения (диапазон), лет Median age at start of treatment (range), years	74 (61–88)
Медиана длительности терапии мидостаурином (диапазон), мес Median duration of midostaurin therapy (range), months	6 (2–26)
Статус по шкале IPSM: IPSM status:	
CM1	1 (8 %)
CM2	3 (23 %)
CM3	8 (61 %)
CM4	1 (8 %)
Статус на момент проведения анализа: Status at the time of analysis:	
продолжают терапию continue therapy	10 (77 %)
прекратили терапию (по причине смерти) discontinued therapy (due to death)	3 (23 %)
Причина смерти: Cause of death:	
COVID-19	2
неизвестна unknown	1

Примечание. IPSM – Международная прогностическая шкала оценки мастоцитоза.
Note. IPSM—International prognostic scoring system for mastocytosis.

Инициальная доза мидостаурина составила 100 мг 2 раза в сутки. Медиана продолжительности терапии соответствовала 6 (2–26) мес.

Характеристику исследуемых групп, длительность терапии, частоту достижения ответов оценивали с помощью методов описательной статистики. Для построения кривой общей выживаемости продолжительность жизни больных рассчитывали от даты начала терапии до смерти по любой причине. Кривая выживаемости построена методом Каплана–Майера. Сбор и анализ данных проводили в программе Microsoft Excel 14 в составе пакета Microsoft Office 2010.

Результаты

Перед началом терапии мидостаурином у всех пациентов наблюдали клиническую симптоматику.

Поражение кожи отмечали у 8 (62 %) пациентов, симптомы активации тучных клеток (кожный зуд, покраснение кожи, диспепсические расстройства) имели место у 10 (70 %) больных. В 1 случае были проблемы, связанные с еженедельными реакциями идиопатической анафилаксии.

Распределение больных в соответствии с В-критериями было следующим: увеличение концентрации триптазы >200 нг/мл – у 8 (62 %) пациентов, недостаточные для постановки диагноза СМ-АГН признаки дисплазии/миелопролиферации ростков гемопоэза, не включающих тучные клетки, – у 3 (23 %), пальпируемые гепатомегалия, спленомегалия или лимфаденопатия без нарушения функции органов – у 10 (77 %). С-критерии были представлены в следующем соотношении: цитопении – 9 (69 %), гепатомегалия в сочетании с нарушением функции печени, асцитом и/или портальной гипертензией – 8 (62 %), пальпируемая спленомегалия с гиперспленизмом – 1 (8 %), литические очаги и/или патологические переломы – 9 (69 %), синдром мальабсорбции с гипоальбуминемией в сочетании со снижением массы тела – 8 (62 %). Выраженность В- и С-критериев представлена в табл. 7.

Оценку ответа проводили в соответствии с критериями IWG-MRT-ECNM (International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment and European Competence Network on Mastocytosis) [31].

На фоне терапии у 10 (77 %) пациентов достигнуто клиническое улучшение, у 3 (23 %) – стабилизация состояния. У всех пациентов с симптомами активации тучных клеток отмечена положительная динамика по уменьшению выраженности симптоматики. У пациентки с идиопатической анафилаксией отмечено снижение частоты анафилаксий с еженедельных до ежемесячных. С учетом того, что повторно трепанобиопсия была выполнена не всем больным, частичный ответ на терапию не оценивался.

Привлекает внимание течение заболевания пациента с системным мастоцитозом, ассоциированным с хроническим миеломоноцитарным лейкозом, которому с учетом отрицательного статуса по *KIT* D816V до терапии мидостаурином была предпринята попытка лечения иматинибом, однако ответ достигнут не был. У этого же пациента еще до начала терапии мидостаурином развилась трансформация в острый миеломонобластный лейкоз. Пациенту начаты комбинированная терапия азациитидином и венетоклаксом по поводу острого миелобластного лейкоза и параллельно лечение системного мастоцитоза мидостаурином. Достигнуты ремиссия острого миелобластного лейкоза и клиническое улучшение системного мастоцитоза.

К моменту проведения анализа данных продолжают терапию 10 пациентов, 3 пациента умерли. Причина смерти 2 больных связана с инфекцией COVID-19, у пациента 88 лет причина смерти неизвестна (со слов родственников имели место кишечная инфекция и последующее нарушение ритма сердца).

Таблица 7. Распределение пациентов в соответствии с наличием В- и С- критериев

Table 7. Distribution of patients according to the presence of B- and C-criteria

Показатель Parameter	n (%)
В-критерии B-criteria	
Увеличение концентрации триптазы >200 нг/мл Increase in tryptase concentration >200 ng/mL	8 (62)
Признаки дисплазии/миелопролиферации со стороны ростков, не относящихся к тучным клеткам, но недостаточные для постановки диагноза мастоцитоза, ассоциированного с гематологическим новообразованием Signs of dysplasia/myeloproliferation from non-mast cell lineages, but insufficient to make a diagnosis of mastocytosis associated with a hematological malignancies	3 (23)
Пальпируемая гепатомегалия, спленомегалия или лимфаденопатия без нарушения функции органов Palpable hepatomegaly, splenomegaly or lymphadenopathy without organ dysfunction	10 (77)
С-критерии C-criteria	
Цитопении Cytopenia	9 (69)
Гепатомегалия в сочетании с нарушением функции, асцитом и/или портальной гипертензией Hepatomegaly with liver dysfunction, ascites and/or portal hypertension	8 (62)
Пальпируемая спленомегалия с гиперспленизмом Palpable splenomegaly with hypersplenism	1 (8)
Литические очаги и/или патологические переломы Lytic lesions and/or pathological fractures	9 (69)
Синдром мальабсорбции с гипоальбуминемией в сочетании со снижением массы тела Malabsorption with hypoalbuminemia and weight loss	8 (62)

У всех пациентов с наличием асцита до начала и в процессе лечения мидостаурином отмечена положительная динамика. У 3 больных, получающих мидостаурин в течение 7 мес, наблюдался полный регресс асцита (рис. 1).

У 10 пациентов до начала терапии мидостаурином наблюдалось повышение уровня щелочной фосфатазы в крови. Средний уровень щелочной фосфатазы до начала терапии составил 455 ЕД/л (норма 40–150 ЕД/л). На фоне терапии у всех больных, достигших как минимум клинического улучшения, отмечено снижение уровня щелочной фосфатазы в динамике (рис. 2).

Уровень триптазы до начала терапии мидостаурином у 8 пациентов составлял >200 нг/мл (лаборатория, в которой выполнялось исследование, не рассчитывала показатели выше этого значения), у 1 пациента

с СМ-АГН (хроническим миеломоноцитарным лейкозом) он был в норме, у 4 больных показатель триптазы был >90 нг/мл. В процессе лечения у 4 пациентов отмечено снижение уровня триптазы, у 5 больных он остался прежним (>200 нг/мл), в 2 случаях уровень триптазы увеличился, несмотря на клиническое улучшение общей симптоматики (рис. 3).

Медиана общей выживаемости в группе не достигнута. Общая 2-летняя выживаемость составила 75 % (рис. 4).

При терапии мидостаурином нежелательные явления I–II степеней были отмечены со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота — у 5 (38 %) пациентов, рвота — у 2 (15 %), диарея — у 6 (46 %). Также наблюдали гематологическую токсичность I–II степеней: анемию — у 6 (46 %) больных, тромбоцитопению — у 5 (38 %). Нежелательные явления не требовали снижения дозы или отмены терапии. Нежелательных явлений III–IV степеней не зарегистрировано.

Обсуждение

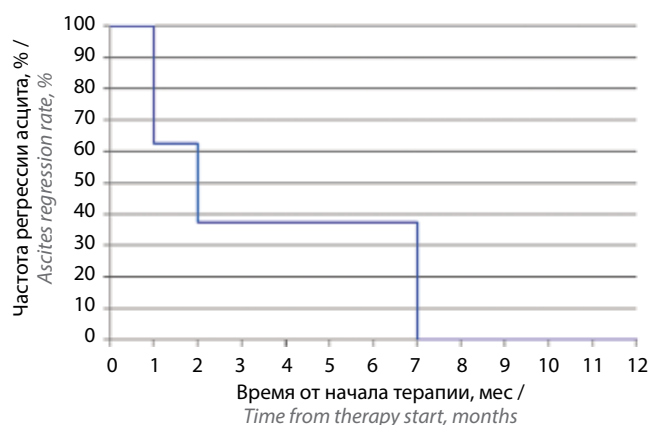


Рис. 1. Динамика регрессии асцита в процессе терапии мидостаурином (n = 8)

Fig. 1. Dynamics of ascites regression during therapy with midostaurin (n = 8)

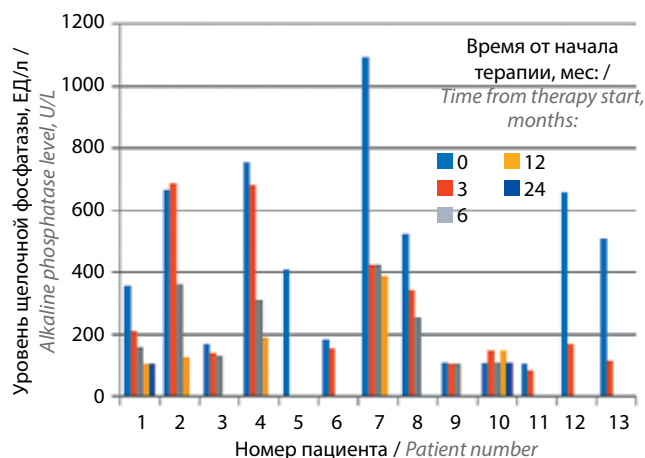


Рис. 2. Динамика уровня щелочной фосфатазы у пациентов с системным мастоцитозом (n = 13)

Fig. 2. Dynamics of alkaline phosphatase levels in patients with systemic mastocytosis (n = 13)

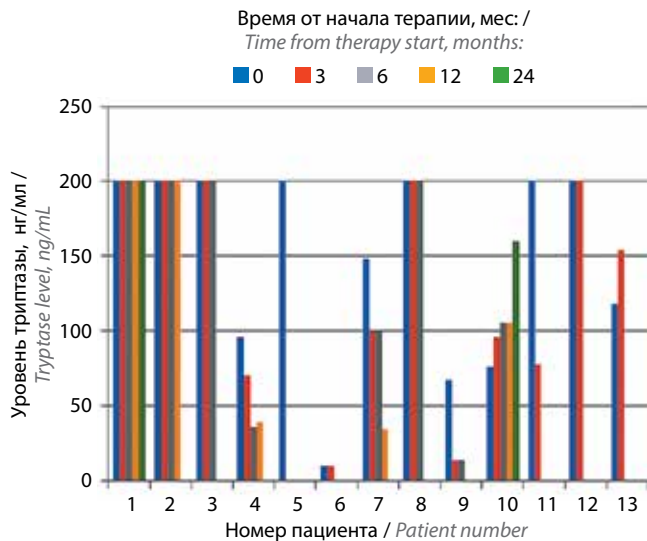


Рис. 3. Динамика уровня триптазы у пациентов с системным мастоцитозом ($n = 13$)

Fig. 3. Dynamics of tryptase levels in patients with systemic mastocytosis ($n = 13$)

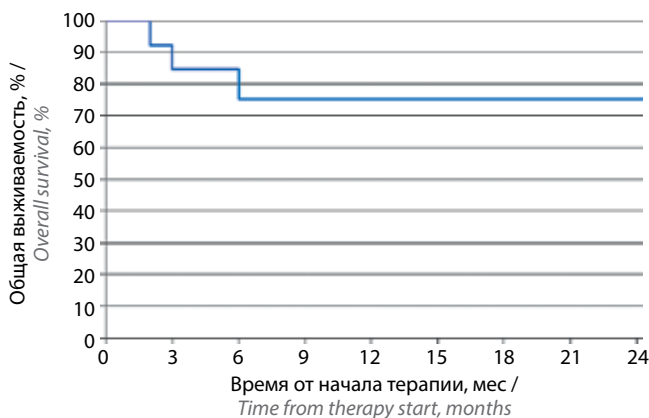


Рис. 4. Общая выживаемость по методу Каплана–Майера ($n = 13$)

Fig. 4. Overall survival according to Kaplan–Meier ($n = 13$)

Проанализированная в настоящем исследовании группа пациентов с системным мастоцитозом была небольшой ($n = 13$). Однако известно, что системный мастоцитоз, особенно его продвинутые варианты, является довольно редким заболеванием, которое не всегда диагностируется или диагностируется зачастую на поздних сроках. По данным ретроспективного исследования в Германии, заболеваемость и распространенность продвинутых форм системного мастоцитоза составляют 0,9 и 7 на 1 млн жителей соответственно [32].

Продвинутое варианты системного мастоцитоза (АСМ, СМ-АГН и ТКЛ) требуют проведения циторедуктивной терапии с учетом их агрессивного течения, органного поражения и низкой общей выживаемости. Возможности выбора препаратов для циторедуктивной терапии очень ограничены их эффективностью и переносимостью. В связи с этим выбор терапии при продвинутых формах системного мастоцитоза — довольно сложная задача для клинициста.

Применение гидроксикарбамида до начала терапии мидостаурином у 3 пациентов в нашей группе не дало значимого эффекта.

Мы не рассматривали варианты терапии кладрибином с учетом возраста больных. Все пациенты в данном исследовании были старше 60 лет, большая часть — старше 70 лет (медиана возраста 74 (61–88) года). Это ограничило возможности применения токсичных вариантов терапии, особенно с учетом того факта, что применение кладрибина в ранее проведенных исследованиях показало высокую частоту ответа при АСМ и СМ-АГН (50 и 55 % соответственно), однако сопровождалось нежелательными явлениями в виде миелосупрессии и инфекционных осложнений [33].

Терапию интерфероном α мы также не применяли, несмотря на то что в течение многих лет он считался препаратом 1-й линии при всех формах распространенного мастоцитоза. Этот вариант терапии не рассматривали прежде всего потому, что результаты ранее опубликованных исследований показали его недостаточную эффективность, неопределенность по дозировкам (от 0,5 до 10 млн МЕ 3 раза в неделю), длительный период (1 год и более) до достижения ответа и высокий процент (50 %) нежелательных явлений (гриппоподобные симптомы, лихорадка, боль в костях, депрессия и тромбоцитопения) [33].

С учетом влияния мутаций *KIT* на патогенез системного мастоцитоза довольно привлекательным новым направлением его лечения является использование ингибиторов тирозинкиназной активности [34]. В настоящее время в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями России для системного мастоцитоза в качестве таргетной терапии можно использовать иматиниб и мидостаурин [35].

Иматиниб эффективен при наличии варианта *KIT* «дикого» типа, *PDGFR* и *BCRABL*, но неактивен в отношении мутации *KIT* D816V [36]. Если рассматривать системный мастоцитоз, то иматиниб эффективен у ограниченного числа пациентов, преимущественно с отрицательным статусом по *KIT* D816V. По данным исследования К.Н. Lim и соавт., частота общего ответа при ИСМ, АСМ и СМ-АГЗ составила 14, 50 и 9 % соответственно. При этом частота общего ответа у больных с наличием и отсутствием мутации *KIT* D816V составила 17 и 33 % соответственно. В нашем исследовании попытка применения иматиниба у 1 пациента с отрицательным статусом по *KIT* D816V не увенчалась успехом [33].

По описанным причинам большинство исследуемых пациентов (69 %) получили терапию мидостаурином в 1-й линии. В связи с ограниченностью численности больных мы не сравнивали группы в зависимости от линий терапии мидостаурином.

Помимо возраста отличительной особенностью пациентов в нашем исследовании является то, что в соответствии со шкалой IPSM их большая часть отнесены к неблагоприятным прогностическим группам

(группы СМ3 и СМ4 суммарно составили 69 %). Несмотря на это, клиническое улучшение достигнуто у 10 (77 %) пациентов, что согласуется с данными регистрационного исследования, в котором частота ответа при АСМ и СМ-АГН составила 75 и 58 % соответственно [27]. С учетом малочисленности группы в настоящем исследовании в соответствии с вариантами системного мастоцитоза пациентов не разделяли. Полученные результаты также не противоречат данным польских исследователей, в работе которых клиническая эффективность была констатирована у 77 % пациентов такой же немногочисленной группы [29]. В этом же исследовании (медиана периода наблюдения 19 мес) 7 пациентов продолжили терапию мидостаурином, 3 погибли из-за прогрессирования заболевания. В настоящем исследовании медиана наблюдения и продолжительности терапии составила 6 мес, лечение мидостаурином продолжают 10 пациентов, ни у одного больного не зарегистрировано прогрессирования заболевания. Исключение составил случай трансформации хронического миеломоноцитарного лейкоза в острый миеломонобластный лейкоз у 1 больного, однако он не был расценен как прогрессирование непосредственно системного мастоцитоза. В процессе терапии у этого пациента отмечены снижение уровня триптазы, регресс асцита и уменьшение интенсивности кожной сыпи, диагностировано клиническое улучшение системного мастоцитоза. По данным регистрационного исследования, в общей группе частота прогрессирования составила 11 %, в группах АСМ и СМ-АГН — 6 и 11 % соответственно [27].

В данной работе обращает на себя внимание увеличение уровня щелочной фосфатазы выше нормы у большинства больных. Уровень щелочной фосфатазы входит в прогностическую шкалу MAPS, что свидетельствует о значимости этого показателя для прогноза заболевания. Его снижение на фоне клинического улучшения также свидетельствует о том, что этот показатель отражает динамику заболевания и, возможно, в перспективе может быть использован как предиктор ответа на терапию. В исследовании A. Szudy-Szczyrek и соавт. средний уровень щелочной фосфатазы у пациентов с системным мастоцитозом до начала терапии был 137 (36–293,8) ЕД/л, что, возможно, указывает на менее агрессивное течение заболевания. В той же

работе асцит определялся в меньшем числе случаев ($n = 3$) в отличие от нашего исследования ($n = 8$) при одинаковом числе больных в группе, что также может свидетельствовать о более тяжелом течении системного мастоцитоза в группе пациентов настоящего исследования, при этом асцит также регрессировал у пациентов с клиническим улучшением.

Данные о динамике триптазы в группе пациентов в настоящей работе были довольно неоднозначные. В ряде случаев, несмотря на клиническое улучшение, не наблюдали снижения уровня триптазы <200 нг/мл. Сравнивая полученные данные с результатами ранее проведенных исследований, обращает внимание тот факт, что практически все авторы отмечают снижение уровня триптазы на фоне терапии. В исследовании A. Szudy-Szczyrek и соавт. наблюдалось снижение уровня триптазы у всех пациентов после 6 мес лечения, при этом у большинства больных этот показатель исходно был <200 нг/мл [29]. Отсутствие такой динамики у части пациентов в нашей работе требует дополнительного анализа и, возможно, связано с более агрессивным течением заболевания, так как отсутствие динамики этого показателя преимущественно отмечалось у пациентов с исходными значениями >200 нг/мл.

Нежелательные явления на фоне терапии мидостаурином наблюдались со стороны желудочно-кишечного тракта в виде тошноты и диареи. Выраженность симптомов не превышала I–II степеней токсичности. Нежелательные явления купировались назначением антиэметиков и противодиарейных препаратов, не требовали снижения дозы или отмены терапии. По данным большинства исследований, тошнота, рвота и диарея являются наиболее частыми нежелательными явлениями и хорошо поддаются коррекции.

Заключение

Результаты настоящего исследования позволяют предположить потенциальную эффективность и безопасность применения мидостаурина у пациентов с АСМ и СМ-АГН. Дальнейшее наблюдение и изучение клинических, лабораторных, морфологических и молекулярно-генетических параметров позволят выявить возможные прогностические маркеры ответа на терапию мидостаурином.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Valent P., Akin C., Hartmann K. et al. Advances in the classification and treatment of mastocytosis: current status and outlook toward the future. *Cancer Res* 2017;77(6):1261–70. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2234
2. Nettleship E., Tay W. Rare forms of urticaria. *Br Med J* 1869;2:323.
3. Ehrlich P. Beiträge zur Kenntnis der granulierten Bindegewebszellen und der eosinophilen Leukocyten [Contributions to the knowledge of granulated connective tissue cells and eosinophilic leukocytes (In German)]. *Arch Anat Physiol* 1879;7:166–9.
4. Unna P.G. Beiträge zur Anatomie und Pathogenese der Urticaria Simplex und Pigmentosa [Contributions to the anatomy and pathogenesis of urticaria simplex and pigmentosa (In German)]. *Monatschr Prakt Dermatol Suppl Dermatol Stud* 1887;3:9.

5. Ellis J.M. Urticaria pigmentosa; a report of a case with autopsy. *Arch Pathol* 1949;48(5):426–35.
6. Metcalfe D.D. Classification and diagnosis of mastocytosis: current status. *J Invest Dermatol* 1991;96(3):2S–4S.
7. Valent P., Horny H.P., Escribano L. et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001;25(7):603–25. DOI: 10.1016/s0145-2126(01)00038-8
8. Valent P., Horny H.P., Li C.Y. et al. Mastocytosis (mast cell disease). In: World Health Organization (WHO) Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Eds.: E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, J.W. Vardiman. Lyon, France: IARC Press, 2001. Pp. 291–302.
9. Horny H.P., Akin C., Metcalfe D.D. et al. Mastocytosis (mast cell disease). In: World Health Organization (WHO) Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Eds.: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Lyon, France: IARC Press, 2008. Pp. 54–63.
10. Horny H.P., Akin C., Arber D. et al. Mastocytosis. In: World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Eds.: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Lyon, France: IARC Press, 2017. Pp. 62–69.
11. Valent P., Akin C., Sperr W.R. et al. New insights into the pathogenesis of mastocytosis: emerging concepts in diagnosis and therapy. *Ann Rev Pathol* 2023;18:361–86. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-042618
12. Lim K.H., Tefferi A., Lasho T.L. et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009;113(23):5727–36. DOI: 10.1182/blood-2009-02-205237
13. Trizuljak J., Sperr W.R., Nekvindová L. et al. Clinical features and survival of patients with indolent systemic mastocytosis defined by the updated WHO classification. *Allergy* 2020;75(8):1927–38. DOI: 10.1111/all.14248
14. Zanotti R., Bonifacio M., Lucchini G. et al. Refined diagnostic criteria for bone marrow mastocytosis: a proposal of the European competence network on mastocytosis. *Leukemia* 2021;36(2):516–24. DOI: 10.1038/s41375-021-01406-y
15. Arock M., Sotlar K., Akin C. et al. *KIT* mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia* 2015;29(6):1223–32. DOI: 10.1038/leu.2015.24
16. Akin C., Fumo G., Yavuz A.S. et al. A novel form of mastocytosis associated with a transmembrane *c-kit* mutation and response to imatinib. *Blood* 2004;103(8):3222–5. DOI: 10.1182/blood-2003-11-3816
17. Alvarez-Twose I., González P., Morgado J.M. et al. Complete response after imatinib mesylate therapy in a patient with well-differentiated systemic mastocytosis. *J Clin Oncol* 2012;30:e126–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.9973
18. Zhang L.Y., Smith M.L., Schultheis B. et al. A novel K509I mutation of *KIT* identified in familial mastocytosis – *in vitro* and *in vivo* responsiveness to imatinib therapy. *Leuk Res* 2006;30(4):373–8. DOI: 10.1016/j.leukres.2005.08.015
19. Chan E.C., Bai Y., Kirshenbaum A.S. et al. Mastocytosis associated with a rare germline *KIT* K509I mutation displays a well-differentiated mast cell phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(1):178–87. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1090
20. De Melo Campos P., Machado-Neto J.A., Scopim-Ribeiro R. et al. Familial systemic mastocytosis with germline *KIT* K509I mutation is sensitive to treatment with imatinib, dasatinib and PKC412. *Leuk Res* 2014;38(10):1245–51. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.07.010
21. Nedoszytko B., Arock M., Lyons J.J. et al. Clinical impact of inherited and acquired genetic variants in mastocytosis. *Int J Mol Sci* 2021;22(1):411–28. DOI: 10.3390/ijms22010411
22. Pardanani A., Lim K.H., Lasho T.L. et al. Prognostically relevant breakdown of 123 patients with systemic mastocytosis associated with other myeloid malignancies. *Blood* 2009;114(18):3769–72. DOI: 10.1182/blood-2009-05-220145
23. Sperr W.R., Kundi M., Alvarez-Twose I. et al. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2019;6(12):e638–49. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30166-8
24. Pardanani A., Shah S., Mannelli F. et al. Mayo alliance prognostic system for mastocytosis: Clinical and hybrid clinical-molecular models. *Blood Adv* 2018;2(21):2964–72. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018026245
25. Jawhar M., Schwaab J., Alvarez-Twose I. et al. Mutation-adjusted risk score for advanced systemic mastocytosis. *J Clin Oncol* 2019;37(31):2846–56. DOI: 10.1200/JCO.19.00640
26. Buonomo A., Nucera E., Criscuolo M. Treatment of indolent and advanced systemic mastocytosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2022;14(1):e2022040. DOI: 10.4084/MJHID.2022.040
27. Gotlib J., Kluijn-Nelemans H.C., George T.I. et al. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 2016;374(26):2530–41. DOI: 10.1056/NEJMoa1513098
28. DeAngelo D.J., George T.I., Linder A. et al. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia* 2018;32(2):470–8. DOI: 10.1038/leu.2017.234
29. Szudy-Szczyrek A., Bachanek-Mitura O., Gromek T. et al. Real-world efficacy of midostaurin in aggressive systemic mastocytosis. *J Clin Med* 2021;10(5):1109. DOI: 10.3390/jcm10051109
30. Gajra A., Klink A.J., Chopra D., Feinberg B. Real-world utilization of midostaurin among patients with systemic mastocytosis (SM). *Blood* 2019;134(Suppl 1):5378.
31. Gotlib J., Pardanani A., Akin C. et al. International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. *Blood* 2013;121(13):2393–401. DOI: 10.1182/blood-2012-09-458521
32. Schwaab J., do O. Hartmann N.C., Naumann N. et al. Importance of adequate diagnostic workup for correct diagnosis of advanced systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(9):3121–7.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.05.005
33. Lim K.H., Pardanani A., Butterfield J.H. et al. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol* 2009;84(12):790–4. DOI: 10.1002/ajh.21561
34. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2016;91(11):1146–59. DOI: 10.1002/ajh.24553
35. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению мастоцитоза. Гематология и трансфузиология 2021;66(2):280–311. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-280-311 National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of mastocytosis. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2021;66(2):280–311. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-280-311
36. Longley B.J., Reguera M.J., Ma Y. Classes of *c-KIT* activating mutations: Proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy. *Leuk Res* 2001;25(7):571–6. DOI: 10.1016/s0145-2126(01)00028-5

Вклад авторов

Д.И. Шихбабаева: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, ведение больных, анализ и интерпретация данных, написание статьи;

О.Ю. Виноградова: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, ведение больных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, окончательное одобрение рукописи, административная поддержка;

А.Л. Неверова, М.В. Черников, Е.О. Деткина: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи;

М.М. Панкрашкина: сбор и обработка данных, ведение больных, анализ и интерпретация данных, написание статьи;

Ю.Н. Кобзев, С.Г. Малахо: сбор и обработка данных, написание статьи;

В.В. Птушкин: окончательное одобрение рукописи, административная поддержка.

Authors' contributions

D.I. Shikhbabaeva: concept and design development, data collection and processing, patient management, data analysis and interpretation, article writing;

O.Yu. Vinogradova: concept and design development, data collection and processing, patient management, data analysis and interpretation, article writing, final article approval, administrative support;

A.L. Neverova, M.V. Chernikov, E.O. Detkina: data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing;

M.M. Pankrashkina: data collection and processing, patient management, data analysis and interpretation, article writing;

Yu.N. Kobzev, S.G. Malakho: data collection and processing, article writing;

V.V. Ptushkin: final article approval, administrative support.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.И. Шихбабаева / D.I. Shikhbabaeva: <https://orcid.org/0000-0002-1384-1621>

О.Ю. Виноградова / O.Yu. Vinogradova: <https://orcid.org/0000-0002-3669-0141>

А.Л. Неверова / A.L. Neverova: <https://orcid.org/0000-0001-9524-7070>

М.М. Панкрашкина / M.M. Pankrashkina: <https://orcid.org/0000-0002-5658-9729>

М.В. Черников / M.V. Chernikov: <https://orcid.org/0000-0002-7869-209X>

Е.О. Деткина / E.O. Detkina: <https://orcid.org/0009-0005-7665-4160>

В.В. Птушкин / V.V. Ptushkin: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6050>

Конфликт интересов

Д.И. Шихбабаева, О.Ю. Виноградова, М.М. Панкрашкина: лекторские гонорары, участие в клинических исследованиях ООО «Новартис фарма».

В.В. Птушкин: лекторские гонорары ООО «Новартис фарма».

Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

D.I. Shikhbabaeva, O.Yu. Vinogradova, M.M. Pankrashkina: lecture fees, participation in clinical studies of Novartis Pharma LLC.

V.V. Ptushkin: lecture fees from Novartis Pharma LLC.

The other authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Статья подготовлена по результатам исследований, выполненных за счет бюджетных средств по государственному заданию ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы».

Funding. The article was prepared based on the results of studies carried out at the expense of budgetary funds on the state assignment of the S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Московского городского гематологического центра ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the local ethics committee of Moscow City Hematology Center, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-90-103>

Изатуксимаб в терапии рефрактерной и рецидивирующей множественной миеломы: обзор литературы и клиническое наблюдение

Ю.Е. Рябухина¹, П.А. Зейналова^{1,2}, Ф.М. Аббасбейли¹, О.Л. Тимофеева¹, Т.Т. Валиев²,
Н.А. Купрышина³, А.Г. Жуков¹

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

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

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

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

Множественная миелома – злокачественная опухоль, характеризующаяся пролиферацией клональных плазматических клеток и остающаяся в настоящее время неизлечимым заболеванием, несмотря на достигнутые успехи в терапии. Резистентное течение и развитие двойной рефрактерности представляют значимую проблему, ухудшая прогноз. Для преодоления двойной рефрактерности используют новые ингибиторы протеасом карфилзомиб и иксазомиб, иммуномодулятор 3-го поколения помалидомид и моноклональные антитела даратумумаб, элутузумаб и изатуксимаб. Благодаря результатам рандомизированных исследований III фазы ICARIA-MM и IKEMA, продемонстрировавших наряду с управляемым профилем безопасности преимущества в увеличении глубины противоопухолевого ответа, частоты достижения отрицательного статуса по минимальной остаточной болезни и выживаемости во всех подгруппах пациентов с рефрактерной/рецидивирующей множественной миеломой, изатуксимаб используется в составе триплетов IsaPd (изатуксимаб, помалидомид, дексаметазон) и IsaKd (изатуксимаб, карфилзомиб, дексаметазон).

В настоящей статье освещены вопросы клинической фармакологии изатуксимаба. Приведены результаты исследований, продемонстрировавшие эффективность и безопасность режимов противоопухолевой лекарственной терапии с включением изатуксимаба, позволившие применять его в клинической практике. Представлено наблюдение пациента с рефрактерной/рецидивирующей множественной миеломой, получившего 3 линии противоопухолевого лекарственного лечения, включая ингибиторы протеасомы 2 классов, леналидомид и моноклональное антитело элутузумаб. После 3 циклов терапии в режиме IsaPd (8 введений изатуксимаба) были зафиксированы частичная ремиссия, купирование болевого синдрома. Достигнутый противоопухолевый эффект, наряду с отсутствием значимых нежелательных явлений, способствовал продолжению терапии в рекомендованных дозах.

Ключевые слова: рефрактерная/рецидивирующая множественная миелома, изатуксимаб в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном, частичная ремиссия

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Аббасбейли Ф.М. и др. Изатуксимаб в терапии рефрактерной и рецидивирующей множественной миеломы: обзор литературы и клиническое наблюдение. Онкогематология 2023;18(4):90–103. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-90-103>

Isatuximab in the treatment of refractory and relapsed multiple myeloma: literature review and case report

Yu. E. Ryabukhina¹, P. A. Zeynalova^{1,2}, F. M. Abbasbeyli¹, O. L. Timofeeva¹, T. T. Valiev², N. A. Kupryshina³, A. G. Zhukov¹

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

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

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

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

Multiple myeloma is a malignant tumor characterized by the proliferation of clonal plasma cells and currently remains an incurable disease, despite advances in therapy. Resistance and development of double refractoriness represent a significant problem, worsening the prognosis. To overcome double refractoriness, new proteasome inhibitors carfilzomib and ixazomib, the 3rd generation immunomodulator pomalidomide and monoclonal antibodies daratumumab, elotuzumab and isatuximab are used.

Based on randomized phase III ICARIA-MM and IKEMA studies results, which demonstrated, along with a manageable safety profile, advantages in increasing the antitumor response depth, the rate of achieving negative minimal residual disease status and survival in all subgroups of patients with refractory/relapsed multiple myeloma, isatuximab is used in IsaPd (isatuximab, pomalidomide, dexamethasone) and IsaKd (isatuximab, carfilzomib, dexamethasone) combination. This article discusses the clinical pharmacology of isatuximab. The results of studies demonstrating the effectiveness and safety of antitumor therapy regimens including isatuximab, which made it possible to use it in clinical practice, are presented. We present a case report of a patient with refractory/relapsed multiple myeloma who received 3 lines of antitumor treatment, including class 2 proteasome inhibitors, lenalidomide and the monoclonal antibody elotuzumab. After 3 cycles of IsaPd (8 injections of isatuximab), partial remission and pain relief were recorded. The achieved antitumor effect, along with the absence of significant adverse events, facilitated the continuation of therapy at recommended doses.

Keywords: refractory/relapsed multiple myeloma, isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone, partial remission

For citation: Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Abbasbeyli F.M. et al. Isatuximab in the treatment of refractory and relapsed multiple myeloma: literature review and case report. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4):90–103. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-90-103>

Введение

Множественная миелома (ММ) — злокачественная опухоль, характеризующаяся пролиферацией клональных плазматических клеток. Несмотря на достигнутые успехи в терапии, ММ в настоящее время остается неизлечимым заболеванием. Тактика ведения пациентов с впервые диагностированной ММ определяется возрастом, наличием сопутствующей патологии и предполагает возможность проведения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Основу большинства режимов терапии впервые диагностированной ММ составляют ингибиторы протеасомы, иммуномодуляторы, алкилирующие агенты, глюкокортикостероиды, эффективность которых подтверждена в ряде исследований [1–4].

В лечении рецидива ММ применяются комбинации препаратов этих же фармакологических групп, при этом наибольшую эффективность при контролируемом профиле безопасности показали режимы из 3 агентов (триплеты). Однако в ряде случаев может наблюдаться рефрактерность к представителям 2 основных классов лекарственных противоопухолевых средств (бортезомибу и леналидомиду), что делает прогноз заболевания крайне неблагоприятным с медианой общей выживаемости (ОВ) 13 мес [5].

В целях преодоления двойной рефрактерности в клинической практике в настоящее время используют новые ингибиторы протеасом карфилзомиб и иксазомиб, иммуномодулятор 3-го поколения помалидомид и моноклональные антитела (МКА) даратумаб, элотумаб и изатуксимаб [6–13].

Применение МКА стало возможным благодаря дальнейшему изучению и открытию ключевых моле-

кулярных путей патогенеза ММ. Определены мишени, на которые целенаправленно могут воздействовать МКА. Это белки клеточной поверхности (CD38, CD138), антиген созревания В-клеток (BCMA или TNFRSF17), цитокины, играющие ключевую роль в пролиферации плазматических клеток (интерлейкин 6 (ИЛ-6) и фактор активации В-клеток (BAFF)), сигнальный регулятор метаболизма костной ткани (RANKL — TNFSF11), белки-регуляторы иммунного ответа (иммунные контрольные точки: PD-1 и его лиганды PD-L1, PD-L2).

Опубликованы предварительные результаты клинических исследований по эффективности и безопасности анти-CD138 — индатуксимаба [14], анти-ИЛ-6 — силтуксимаба [15], анти-RANKL — деносумаба [16], анти-BAFF — табалумаба [17], анти-PD-1 — пембролизумаба [18] и ниволумаба [19]. Однако из-за отсутствия преимущества в увеличении выживаемости без прогрессирования (ВБП) при добавлении некоторых из перечисленных агентов в режимы лекарственной терапии и наличия неприемлемой токсичности многие исследования были прекращены [20].

Среди рекомендованных в настоящее время к практическому применению МКА в России: анти-SLAMF7 — элотумаб, анти-CD38 — даратумаб и изатуксимаб.

Эффективность элотумаба в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном в терапии пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ММ (р/р ММ), отягощенной двойной рефрактерностью, была продемонстрирована в исследовании ELOQUENT-3. При медиане наблюдения 9,1 мес ВБП в группе пациентов, получавших элотумаб, была значимо выше, чем в группе пациентов, которым это МКА не вводилось (10,3 и 4,7 мес соответственно; $p = 0,008$). Преимущество терапии элотумабом наблюдалось и в достижении

противоопухолевого ответа: частота общего ответа (ЧОО) в 1-й группе составила 53 %, в то время как во 2-й – 26 % [13, 21].

Другие режимы, используемые для преодоления двойной рефрактерности и включающие комбинации анти-CD38-антитела даратумумаба с помалидомидом и дексаметазоном (DaraPd) либо с карфилзомибом и дексаметазоном (DaraKd), также продемонстрировали эффективность. В первом случае ЧОО при добавлении в терапию даратумумаба составила 60 %, в группе с двойной рефрактерностью – 58 %. Среди пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия, отрицательный статус по минимальной остаточной болезни (МОБ) (при пороговом значении 10^4) наблюдался в 35 % случаев. При медиане наблюдения 13,1 мес ВБП составила 8,8 мес [11].

Изучение комбинации DaraKd было проведено в исследовании III фазы CANDOR [22] и также показало преимущества терапии даратумумабом в достижении ЧОО [12], МОБ-отрицательного статуса [23] и увеличение ВБП, которая при медиане наблюдения 27,8 мес в этой группе составила 28,6 мес, а в группе пациентов, которым МКА не вводилось, – 15,2 мес ($p = 0,0001$).

Изатуксимаб – МКА класса IgG1, зарегистрированное в России для клинического применения в терапии р/р ММ в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном или с карфилзомибом и дексаметазоном. В первом случае пациенты к началу лечения изатуксимабом должны получить не менее 2 режимов лекарственной терапии, включая леналидомид и ингибитор протеасом, а во втором случае – от 1 до 3 линий.

В представленной статье освещены вопросы клинической фармакологии изатуксимаба. Приведены результаты исследований, продемонстрировавшие эффективность и безопасность режимов противоопухолевой лекарственной терапии с включением изатуксимаба, позволившие применять его в клинической практике, и собственное наблюдение.

Механизм действия

Известно, что CD38 (трансмембранный гликопротеин 2-го типа) экспрессируется в миелоидных и лимфоидных клетках, а также в некоторых негемопоэтических тканях. Высокая экспрессия CD38 наблюдается в опухолевых плазматических клетках. CD38 имеет функции рецептора и обладает ферментативной активностью. В качестве рецептора CD38 играет большую роль в передаче активирующих и пролиферирующих сигналов в популяциях иммунных клеток, являясь одной из ключевых молекул иммуномодулирующего пути. CD38 экспрессируется на цитоплазматической мембране клеток с ориентацией каталитического центра во внеклеточное пространство. Существуют и внутриклеточные фракции CD38 (цитозольная, ядерная, митохондриальная). В одних случаях происходит лиганд-индуцированная интернали-

зация CD38, в результате чего каталитически активная молекула попадает внутрь клетки и продолжает там функционировать. В других – CD38 высвобождается во внеклеточное пространство. Ферментативная функция CD38 обусловлена последовательной аденозиндифосфат-рибо-циклазной и циклической аденозиндифосфат-рибо-гидролазной активностью, благодаря чему происходит циклизация кофермента никотинамидадениндинуклеотида в циклическую аденозиндифосфатрибозу, а затем гидролиз последней до аденозиндифосфатрибозы (АДФ-рибозы). АДФ-рибоза необходима для регулирования запасов внутриклеточного кальция, участвующего в передаче сигналов при многих биохимических процессах: секреции нейротрансмиттеров, гормонов, ферментов, активации и пролиферации лимфоцитов и др. [24–28].

CD38 представляет собой оптимальную мишень для иммунотерапевтического воздействия.

Первым полностью гуманизированным антителом, направленным против CD38 и используемым в лечении р/р ММ, стал даратумумаб. Это МКА обладает выраженной способностью индуцировать комплемент-зависимую цитотоксичность, а в меньшей степени – антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность и антителозависимый клеточный фагоцитоз посредством связывания с активирующими Fcγ-рецепторами на иммунных эффекторных клетках. Мало выражено прямое влияние даратумумаба на модуляцию ферментативной функции CD38 [29].

Изатуксимаб – МКА, связывающееся со специфическим эпитопом антигена CD38 [30, 31] (рис. 1).

Противоопухолевая активность изатуксимаба обусловлена как Fc-зависимыми иммунными эффекторными механизмами (антителозависимая клеточно-опосредованная и комплементзависимая цитотоксичность, антителозависимый клеточный фагоцитоз), так и Fc-независимыми механизмами, которые включают прямую индукцию апоптоза и ингибирование ферментативной активности CD38 [31–33] (рис. 2).

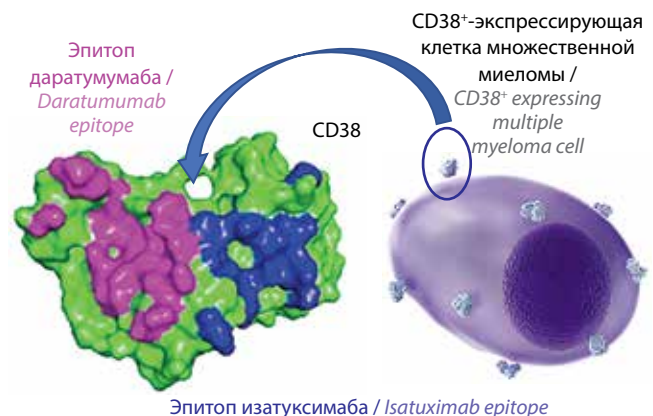


Рис. 1. Механизм действия анти-CD38-моноклональных антител даратумумаба и изатуксимаба [30]

Fig. 1. Anti-CD38 monoclonal antibodies daratumumab and isatuximab mechanism of action [30]

Изатуксимаб – моноклональное антитело, связывающееся со специфическим эпитопом CD38 / *Isatuximab is a monoclonal antibody that binds to a specific CD38 epitope*

Fc-зависимые механизмы / *Fc-dependent mechanisms*

1. CDC – комплементзависимая цитотоксичность / *CDC – complement dependent cytotoxicity*
2. ADCC – антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность / *ADCC – antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*
3. ADCP – антителозависимый клеточно-опосредованный фагоцитоз / *ADCP – antibody-dependent cell-mediated phagocytosis*

- ✓ Прямая активация NK-клеток / *Direct activation of NK cells*
- ✓ Усиление ADCC при блокаде пути PD-1/PD-L1 / *Increased ADCC with PD-1/PD-L1 pathway blockade*
- ✓ В комбинации с помалидомидом – усиление прямой и Fc-зависимой цитотоксичности / *In combination with pomalidomide – increased direct and Fc-dependent cytotoxicity*

Fc-независимые механизмы / *Fc-independent mechanisms*

1. Прямая индукция апоптоза / *Direct induction of apoptosis*
 - каспазозависимый путь / *caspase-dependent pathway*
 - опосредованный лизосомами / *lysosome-mediated*
2. Ингибирование ферментативной активности CD38 / *Inhibition of CD38 enzymatic activity*
3. Иммуномодуляция / *Immunomodulation*

Рис. 2. Механизм действия изатуксимаба [33]

Fig. 2. Isatuximab mechanism of action [33]

В исследовании *in vitro* показано, что изатуксимаб благодаря Fc-независимой активности обеспечивает прямую индукцию апоптоза за счет каспазозависимого и опосредованного лизосомами путей. Поскольку CD38 играет ключевую роль в образовании аденозина, который определяется у больных ММ и приводит к усилению иммуносупрессивного влияния микроокружения опухоли, ингибирование ферментативной активности CD38 может ослабить это воздействие [34].

По данным L. Mogeno и соавт., изатуксимаб индуцирует интернализацию CD38, но не его значительное высвобождение с поверхности клеток ММ [35].

Кроме того, изатуксимаб продемонстрировал иммуномодулирующие эффекты, которые могут косвенно способствовать контролю роста опухолевых клеток: лизис путем прямой активации NK-клеток или CD8⁺-клеток, подавление CD38⁺-регуляторных Т-клеток.

В исследованиях *in vitro* при блокаде пути PD-1/PD-L1 наблюдалось усиление антителозависимой цитотоксичности, опосредованной изатуксимабом [31, 33, 36], а применение этого МКА в комбинации с помалидомидом приводило к активации как прямой, так и опосредованной эффекторными клетками цитотоксичности изатуксимаба, в результате чего осуществлялся лизис CD38⁺-опухолевых клеток [37].

Фармакокинетика

Изатуксимаб демонстрирует нелинейную фармакокинетику с мишень-опосредованным распределением за счет связывания с рецептором CD38. После внутривенного введения изатуксимаба в дозе 10 мг/кг массы тела каждую неделю в течение 4 нед, а затем каждые 2 нед медиана времени достижения равновесного состояния составляет 18 нед с кумуляцией в 3,1 раза. Изатуксимаб выводится 2 параллельными путями: нелинейным путем, преобладающим при низких концентрациях, и неспецифическим линейным, наблюдаемым при более высоких концентрациях. Конечный

период полувыведения изатуксимаба составляет 28 дней. На основании популяционного фармакокинетического анализа возраст, пол, раса, а также наличие почечной или печеночной недостаточности не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику изатуксимаба и не требуют коррекции дозы. С учетом того что клиренс изатуксимаба в равновесном состоянии увеличивается с повышением массы тела, необходимо осуществлять расчет дозы лекарственного препарата в зависимости от массы тела [38].

Терапия изатуксимабом в монорежиме

Эффективность и безопасность изатуксимаба в монорежиме по сравнению с применением в комбинации с дексаметазоном в лечении больных р/р ММ оценены в исследовании II фазы, представленном M. Dimopoulos и соавт. В анализ были включены 165 пациентов, получившие не менее 2 линий лекарственной терапии. Рефрактерность к иммуномодулирующим агентам (леналидомиду и помалидомиду) в группе пациентов, получавших изатуксимаб, была отмечена в 85,3 % случаев, во 2-й группе – в 90,9 %. Рефрактерность к ингибиторам протеасом (бортезомибу, карфилзомибу) – в 80,7 и 83,6 % наблюдений соответственно. У 69,7 % пациентов 1-й группы и у 76,4 % пациентов 2-й группы зафиксирована двойная рефрактерность. В исследование также были включены пациенты с высоким цитогенетическим риском и почечной недостаточностью.

В группе пациентов, получавших изатуксимаб в монорежиме, основной ответ (частичная ремиссия (ЧР) и очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР)) был достигнут в 23,9 % наблюдений по сравнению с группой пациентов, получавших комбинацию препаратов, – в 43,6 % ($p = 0,008$). Медиана ВБП в анализируемых группах составила 4,9 и 10,2 мес, ОВ – 18,9 и 17,3 мес соответственно. Среди наблюдаемых нежелательных явлений инфекционные осложнения III–IV степеней в обеих группах отмечались с одинаковой частотой – 22,0 и 21,8 % соответственно [39].

Терапия изатуксимабом в комбинации с другими противоопухолевыми агентами

В рандомизированное исследование ICARIA-MM были включены 307 пациентов с р/р ММ, получившие не менее 2 линий лекарственной терапии, включившей ингибиторы протеасомы и леналидомид. Больные были распределены на 2 группы, в одной из которых проводилась терапия помалидомидом и дексаметазоном (Pd), в другой к лечению был добавлен изатуксимаб (IsaPd) [40, 41] (рис. 3).

Рефрактерность к леналидомиду наблюдалась у 91,5 % (группа Pd) и 93,5 % (группа IsaPd) пациентов, а двойная рефрактерность (к леналидомиду и ингибиторам протеасом) — у 71,9 и 73,4 % соответственно.

Несмотря на количество линий предшествующего лечения, в группе IsaPd наблюдалось значимое увеличение ВБП по сравнению с группой Pd. Так, у больных, получивших 2–3 линии терапии, ВБП в группе Pd составила 7,8 мес, а в группе IsaPd — 12,3 мес ($p = 0,0084$). ВБП у больных, которым было проведено более 3 линий лекарственного лечения, составила 4,3 и 9,4 мес соответственно ($p = 0,0375$).

Преимущество наблюдалось и в достижении ЧОО, которая в группе IsaPd была значимо выше независимо от статуса рефрактерности, а в подгруппе с двойной рефрактерностью составила 58,6 %. При этом ОХЧР и более глубокий ответ наблюдались в 29,7 % наблюдений.

Согласно последним данным, при медиане наблюдения 35,3 мес ВБП в группе IsaPd увеличилась на 5,2 мес по сравнению с группой Pd ($p < 0,001$), а риск

прогрессирования или смерти снизился на 40 % [42] (рис. 4).

Наряду с этим отмечено значимое увеличение частоты и глубины ответа. ЧОО в группе Pd составила 33,3 %, а в группе IsaPd — 63 %, при этом ОХЧР и более глубокий ответ наблюдались в 10,5 и 38,3 % случаев соответственно. МОБ-отрицательный статус в группе пациентов, получавших изатуксимаб, был достигнут в 5,2 % наблюдений в отличие от группы Pd, в которой у всех больных сохранялся МОБ-положительный статус [41–43] (рис. 5).

Наряду с терапией в режиме IsaPd в клинической практике используется комбинация изатуксимаба с карфилзомибом и дексаметазоном (IsaKd). Режим IsaKd применяется после 1 линии терапии и одобрен на основании результатов рандомизированного исследования ИКЕМА III фазы [44, 45] (рис. 6).

Согласно данным обновленного анализа при медиане наблюдения 44 мес медиана ВБП в группе пациентов, получавших IsaKd, была выше по сравнению с больными, которым изатуксимаб не вводился, — 35,7 и 19,2 % соответственно (рис. 7). При этом оказалось, что преимущество в достижении ВБП при добавлении изатуксимаба отмечалось во всех подгруппах пациентов, в том числе с неблагоприятным прогнозом (больные с высоким цитогенетическим риском, рефрактерные к леналидомиду, а также пациенты пожилого возраста и с нарушением функции почек. Кроме того, показано, что при применении программы IsaKd интервал времени до начала следующей линии терапии

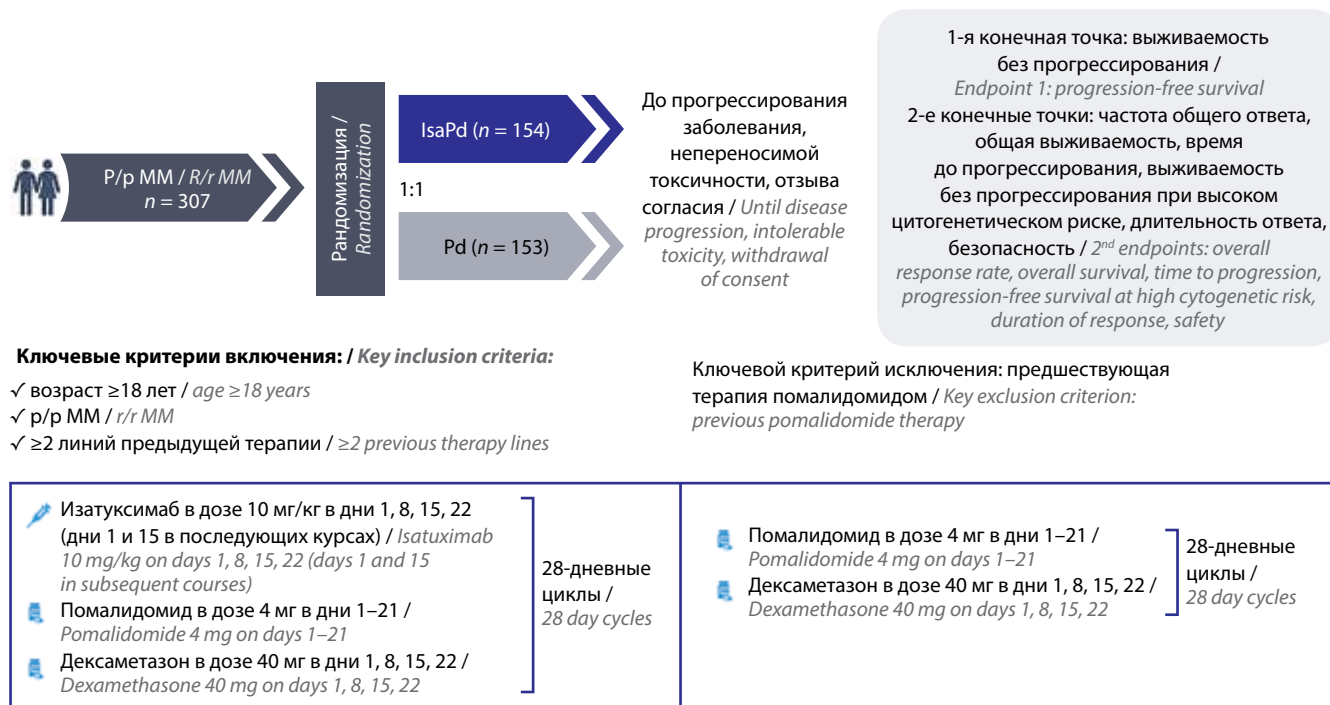
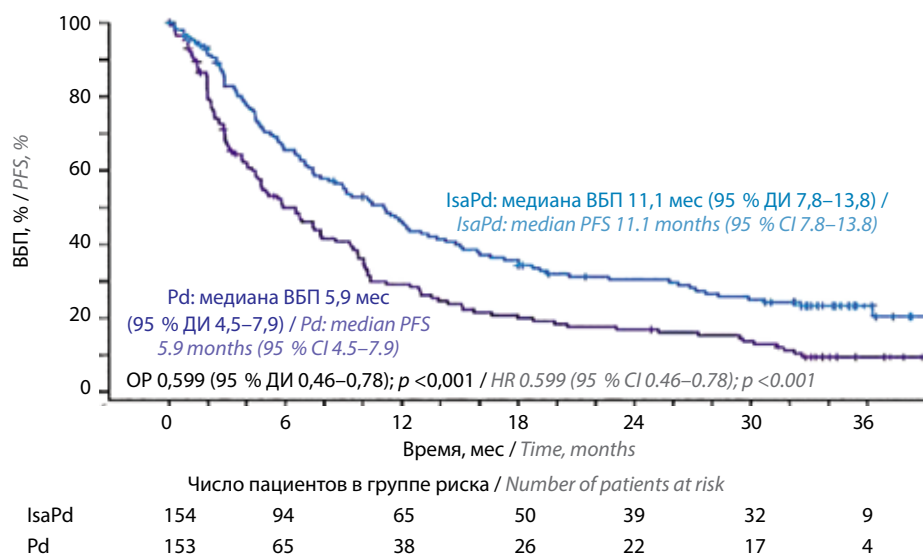
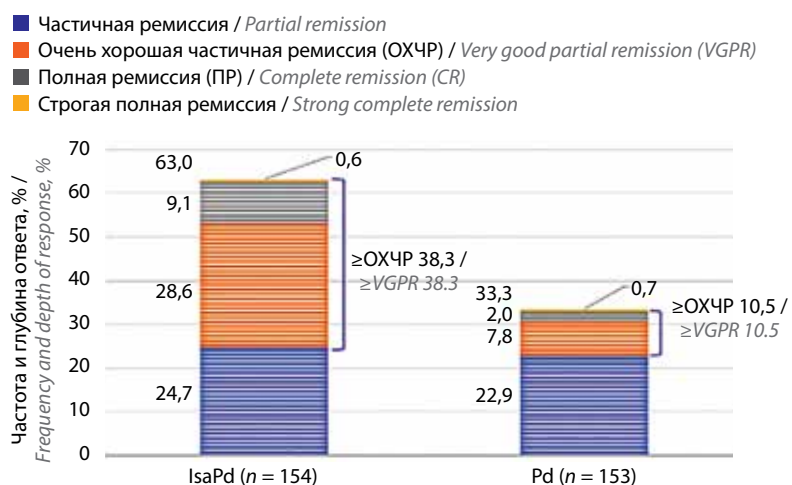


Рис. 3. Рандомизированное открытое исследование III фазы ICARIA-MM по изучению комбинации IsaPd (изатуксимаб, помалидомид, дексаметазон) против Pd (помалидомид, дексаметазон) у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей множественной миеломой (р/р ММ) [40]
Fig. 3. Randomized, open-label, phase III ICARIA-MM trial studying the combination of IsaPd (isatuximab, pomalidomide, dexamethasone) versus Pd (pomalidomide, dexamethasone) in patients with refractory/relapsed multiple myeloma (r/r MM) [40]



IsaPd привел к увеличению медианы ВБП на 5,2 мес по сравнению с Pd, снизил риск прогрессирования или смерти на 40 % /
IsaPd resulted in a 5.2-month increase in median PFS compared with Pd and reduced the risk of progression or death by 40 %

Рис. 4. Исследование ICARIA-MM. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группах IsaPd (изатуксимаб, помалидомид, дексаметазон) и Pd (помалидомид, дексаметазон) при медиане наблюдения 35,3 мес [42]. ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков
Fig. 4. ICARIA-MM trial. Progression-free survival (PFS) in the IsaPd (isatuximab, pomalidomide, dexamethasone) and Pd (pomalidomide, dexamethasone) groups at a median follow-up of 35.3 months [42]. CI – confidence interval; HR – hazard ratio



Медиана времени до появления 1-го ответа:
IsaPd – 35 дней; Pd – 58 дней / Median time until
the first response appears: IsaPd – 35 days; Pd – 58 days

Истинная частота ПР на фоне терапии IsaPd, вероятно, недооценена вследствие влияния изатуксимаба на измерение М-протеина / The true CR incidence with IsaPd therapy is likely underestimated due to isatuximab effect on M protein measurements

Отрицательный статус по минимальной остаточной болезни уровня 10–5 (ITT-популяция): 5,2 % в группе IsaPd против 0 % в группе Pd / Negative minimal residual disease status, level 10–5 (ITT population): 5.2 % in the IsaPd group vs. 0 % in the Pd group

Добавление изатуксимаба в комбинацию Pd привело к значимому увеличению частоты и глубины ответов /
The addition of isatuximab to the Pd combination resulted in a significant increase in the frequency and depth of responses

Рис. 5. Исследование ICARIA-MM. Частота и глубина ответа в группах IsaPd (изатуксимаб, помалидомид, дексаметазон) и Pd (помалидомид, дексаметазон) при медиане наблюдения 35,3 мес [42]
Fig. 5. ICARIA-MM trial. Frequency and depth of response in the IsaPd (isatuximab, pomalidomide, dexamethasone) and Pd (pomalidomide, dexamethasone) groups with a median follow-up of 35.3 months [42]

был больше, чем в группе Kd, – 44,9 и 25 мес соответственно. При сопоставимой ЧОО более глубокий ответ (полная ремиссия и строгая полная ремиссия) наблюдался чаще в группе IsaKd по сравнению с группой Kd – в 44,1 и 28,5 % случаев соответственно. У пациентов, получавших изатуксимаб, МОБ-отрицательный статус был зафиксирован в 33,5 % случаев, в том числе в подгруппах с неблагоприятным прогнозом, по сравнению с группой Kd – в 15,4 % наблюдений. При оценке МОБ-статуса и сопоставлении с противоопухолевым

ответом было отмечено, что частота полной ремиссии у пациентов с МОБ-отрицательным статусом была диагностирована чаще в группе IsaKd по сравнению с группой Kd – в 26,3 и 12,2 % случаев соответственно (рис. 8).

Помимо исследований III фазы, на основании результатов которых изатуксимаб в составе триплетов был рекомендован к применению в клинической практике, в настоящее время оцениваются его эффективность

Стратификация риска: / Risk stratification:
1 линия терапии против >1 линии терапии
R-ISS: I или II против III / 1 line
of therapy vs. >1 line of therapy
R-ISS: I or II vs. III



Р/р MM / R/r MM
n = 302

Рандомизация /
Randomization

IsaKd (n = 179)

3:2

Kd (n = 123)

Терапия до прогрессии
или неприемлемой токсичности /
Therapy until progression
or unacceptable toxicity

Цикл 1 / Cycle 1	Неделя 1 / Week 1	Неделя 2 / Week 2	Неделя 3 / Week 3	Неделя 4 / Week 4	Последующие циклы / Subsequent cycles	Неделя 1 / Week 1	Неделя 2 / Week 2	Неделя 3 / Week 3	Неделя 4 / Week 4
28-дневный цикл / 28 day cycle					28-дневный цикл / 28 day cycle				
Изатуксимаб 10 мг/кг / Isatuximab 10 mg/kg	День 1 / Day 1	День 8 / Day 8	День 15 / Day 15	День 22 / Day 22	Изатуксимаб 10 мг/кг / Isatuximab 10 mg/kg	День 1 / Day 1		День 15 / Day 15	
Карфилзомиб* 56 мг/м ² / Carfilzomib* 56 mg/m ²	Дни 1, 2 / Days 1, 2	Дни 8, 9 / Days 8, 9	Дни 15, 16 / Days 15, 16		Карфилзомиб* 56 мг/м ² / Carfilzomib* 56 mg/m ²	Дни 1, 2 / Days 1, 2	Дни 8, 9 / Days 8, 9	Дни 15, 16 / Days 15, 16	
Дексаметазон 20 мг / Dexamethasone 20 mg	Дни 1, 2 / Days 1, 2	Дни 8, 9 / Days 8, 9	Дни 15, 16 / Days 15, 16	Дни 22, 23 / Days 22, 23	Дексаметазон 20 мг / Dexamethasone 20 mg	Дни 1, 2 / Days 1, 2	Дни 8, 9 / Days 8, 9	Дни 15, 16 / Days 15, 16	Дни 22, 23 / Days 22, 23

*Доза 20 мг/м² в дни 1–2 цикла 1 / *Dose 20 mg/m² on days 1–2 of cycle 1

Рис. 6. Рандомизированное открытое исследование III фазы ИКЕМА по изучению комбинации IsaKd (изатуксимаб, карфилзомиб, дексаметазон) против Kd (карфилзомиб, дексаметазон) у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей множественной миеломой (р/р MM) [44]. R-ISS – пересмотренная Международная система стадирования

Fig. 6. Randomized, open-label, phase III IKEMA trial studying the combination of IsaKd (isatuximab, carfilzomib, dexamethasone) versus Kd (carfilzomib, dexamethasone) in patients with refractory/relapsed multiple myeloma (r/r MM) [44]. R-ISS – Revised International Staging System

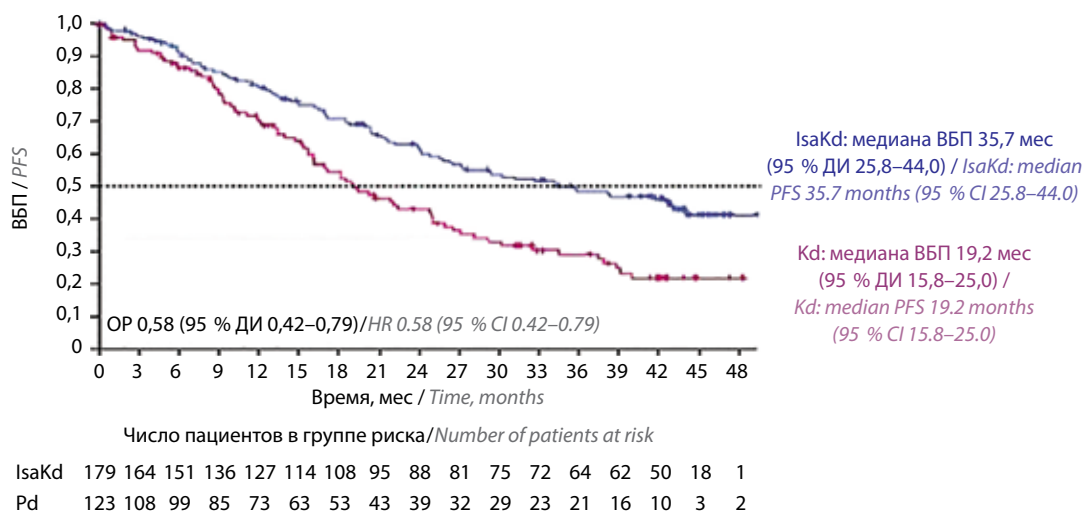


Рис. 7. Исследование ИКЕМА. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группах IsaKd (изатуксимаб, карфилзомиб, дексаметазон) и Kd (карфилзомиб, дексаметазон) при медиане наблюдения 44 мес (n=302) [44]. ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков

Fig. 7. IKEMA trial. Progression-free survival (PFS) in the IsaKd (isatuximab, carfilzomib, dexamethasone) and Kd (carfilzomib, dexamethasone) groups with a median follow-up of 44 months (n=302) [44]. CI – confidence interval; HR – hazard ratio

и переносимость в комбинации с другими противоопухолевыми агентами.

Известно, что опухолевые плазматические клетки экспрессируют PD-L1, а Т-клетки у пациентов с MM – PD-1. Взаимодействие PD-1 с PD-L1 индуцирует активность фосфатаз, которые подавляют сигналы, исходящие от Т-клеточного рецептора. Поэтому повышенная регуляция PD-1 и его связь с лигандами могут значительно

подавлять функцию Т-клеток, играя большую роль как в начальной (индуктивной), так и эффекторной (продуктивной) фазах иммунного ответа [46].

Благодаря тому, что *in vitro* было обнаружено усиление антителозависимой цитотоксичности изатуксимаба при блокаде пути PD-1/PD-L1, дальнейшие исследования, направленные на оценку эффективности комбинации изатуксимаба и ингибиторов иммунных

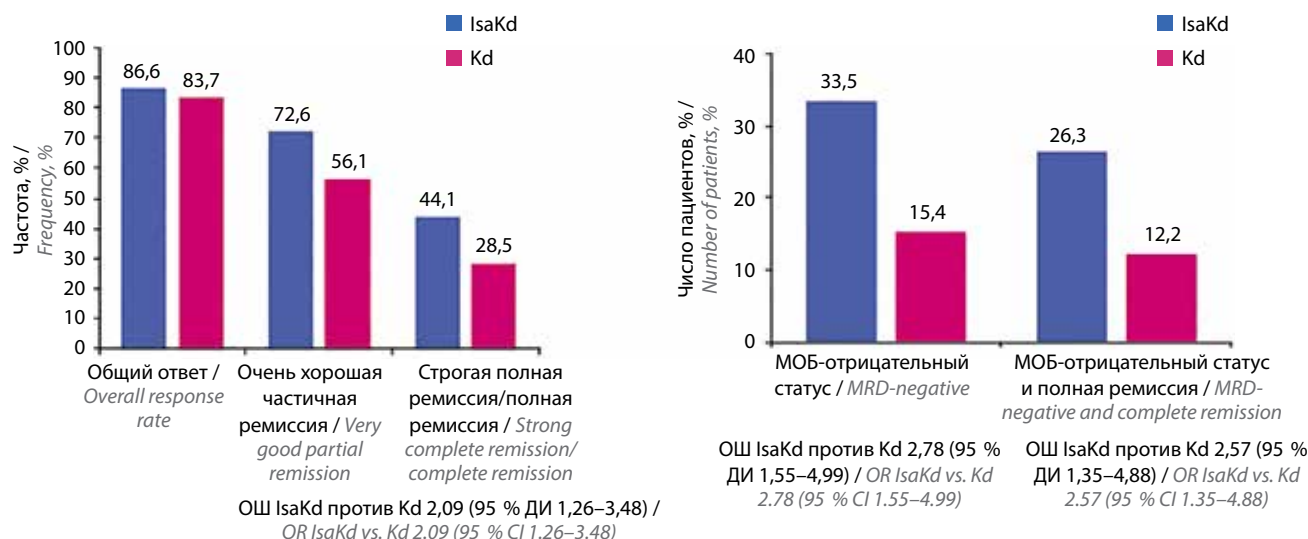


Рис. 8. Исследование IKEMA. Частота и глубина ответа в группах IsaKd (изатуксимаб, карфилзомиб, дексаметазон) и Kd (карфилзомиб, дексаметазон) при медиане наблюдения 44 мес [44]. МОБ — минимальная остаточная болезнь; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал

Fig. 8. IKEMA trial. Frequency and depth of response in the IsaKd (isatuximab, carfilzomib, dexamethasone) and Kd (carfilzomib, dexamethasone) groups at a median follow-up of 44 months [44]. MRD — minimal residual disease; OR — odds ratio; CI — confidence interval

контрольных точек (анти-PD-1), представляются целесообразными.

В частности, А. Lesokhin и соавт. опубликовали предварительные результаты рандомизированного открытого мультицентрового исследования I/II фазы по применению изатуксимаба в комбинации с анти-PD-1-антителом цемиплимабом у пациентов с р/р ММ. В анализ были включены 106 пациентов с р/р ММ (в 25,5 % случаев высокого цитогенетического риска). В 63,2 % наблюдений отмечалась двойная рефрактерность, а 26,4 % больных ранее вводился даратумумаб.

Пациенты были распределены на 3 группы, в одной из которых получали лечение изатуксимабом в монорежиме, в других — комбинацию изатуксимаба с цемиплимабом, вводимым каждые 2 или 4 нед. Статистически значимых различий в достижении ЧОО получено не было, однако наблюдалось численное преимущество в группах пациентов, получавших цемиплимаб. При медиане наблюдения 9,99 мес увеличения ОВ или ВБП не наблюдалось [47].

T.G. Martin и соавт. опубликовали результаты исследования Ib фазы по эффективности и переносимости комбинации изатуксимаба и карфилзомиба у 33 пациентов с р/р ММ, у большинства из которых отмечалась резистентность к ингибиторам протеасомы и иммуномодуляторам, в меньшем числе наблюдений — к карфилзомибу. ЧОО составила 70 %, при этом строгая полная ремиссия и полная ремиссия была диагностирована у 4 больных, ОХЧР — у 8, а ЧР — у 11. Медиана ВБП составила 10,1 мес, а вероятность достижения 2-летней ОВ — 76 %. Из наиболее частых нежелательных явлений наблюдалась гематологическая токсичность II степени и более [48].

В настоящее время проводятся и другие исследования, направленные на оценку эффективности и профиля безопасности изатуксимаба, в частности анализируются его подкожная форма, комбинации с леналидомидом и дексаметазоном, а также с другими агентами.

Профиль безопасности

Применение изатуксимаба в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном (в исследовании ICARIA-MM) характеризовалось управляемым профилем безопасности. При медиане наблюдения 35,3 мес среди нежелательных явлений наиболее часто отмечались инфузионные реакции, возникшие преимущественно во время первого введения изатуксимаба и имевшие обратимый характер, а также респираторные инфекции. Инфекции верхних отделов дыхательных путей чаще выявлялись в группе IsaPd (в 34,2 % случаев) по сравнению с группой Pd (19,5 %), однако частота эпизодов III–IV степеней была небольшой и составила 3,3 %. Наиболее часто регистрируемой инфекцией III–IV степеней была пневмония, частота выявления которой в группе IsaPd составила 24,3 %, в группе Pd — 21,5 %.

Гематологическая токсичность была отмечена в обеих группах пациентов, при этом только нейтропения IV степени выявлялась чаще при применении изатуксимаба [42, 49].

При оценке негематологической токсичности в исследовании IKEMA наряду с развитием инфузионных реакций, отмеченных в группе IsaKd в 45,8 % наблюдений, среди нежелательных явлений наиболее часто в обеих группах пациентов выявлялись диарея (39,5 %

в группе IsaKd против 32 % в группе Kd), артериальная гипертензия (37,9 % против 35,2 %), инфекции верхних отделов дыхательных путей (37,3 % против 27 %). Все зафиксированные в процессе терапии эпизоды нежелательных явлений были преимущественно I–II степеней. В 37,9 % случаев в группе IsaKd и в 35,2 % случаев в группе Kd наблюдались эпизоды артериальной гипертензии III–IV степеней.

Среди эпизодов гематологической токсичности III–IV степеней тяжести только нейтропения была отмечена чаще в группе IsaKd по сравнению с группой Kd (20,4 и 7,4 % соответственно). Анемия III степени и тромбоцитопения III–IV степеней были диагностированы с одинаковой частотой в обеих группах (24,3 % против 21,3 % и 30 % против 23,8 % соответственно). Эпизодов анемии IV степени не зафиксировано.

Дозы и режимы применения

Изатуксимаб вводят путем внутривенной инфузии в дозе 10 мг/кг массы тела в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном (режим IsaPd) или в комбинации с карфилзомибом и дексаметазоном (режим IsaKd) после предварительной премедикации в целях уменьшения риска развития нежелательных инфузионных реакций. В 1-м цикле терапии лекарственное средство вводят 1 раз в 7 дней в течение 4 нед, со 2-го цикла — 1 раз в 2 нед. Лечение проводится до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Коррекция дозы изатуксимаба не рекомендуется, однако возможна при развитии инфузионных реакций. От введения препарата следует воздержаться в случае развития нейтропении IV степени. На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа у пациентов пожилого возраста, а также с наличием почечной недостаточности любой степени и печеночной легкой степени коррекции дозы не требуется. Данные по применению изатуксимаба в случае развития печеночной недостаточности средней и тяжелой степеней ограничены, однако убедительных противопоказаний к введению препарата в стандартных дозах нет.

Клинический случай

Пациент С., 50 лет, впервые обратился за консультацией гематолога в Клинический госпиталь «Лапино» в октябре 2021 г. с жалобами на болевой синдром в области грудного и поясничного отделов позвоночника, из-за которого передвигался с помощью средств дополнительной опоры. В процессе проводимого обследования в анализах крови были выявлены гиперпротеинемия (количество общего белка 120 г/л), нормохромная анемия. По данным иммунохимического исследования в сыворотке крови обнаружены секрция патологического IgG κ-типа (pIgG κ-типа) 71,9 г/л, увеличение количества свободных легких цепей κ-типа до 178 мг/л. По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой

выявлены множественные очаги литической деструкции в костях и позвонках без внекостных компонентов и патологические переломы позвонков L2 и L4.

Пациенту была выполнена аспирационная и трепанобиопсия костного мозга. Выявлено 56,4 % плазматических клеток, основную долю которых составляли зрелые формы, встречались двухъядерные формы. Скоплений плазматических клеток не обнаружено (рис. 9). По данным иммунофенотипирования методом проточной цитофлуориметрии плазматические клетки оказались aberrantными по экспрессии антигенов CD19, CD56 и клональные по κ-типу (рис. 10). Заключение: картина костного мозга соответствует поражению при ММ.

При цитогенетическом исследовании костного мозга методом флуоресцентной гибридизации *in situ* на клетках CD138⁺ в 18 % выявлена реаранжировка гена IGH, в 96 % — трисомии хромосом 5, 9, 15 (гипердиплоидный вариант). Транслокации t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(14;20) не обнаружены.

Данные гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга: фрагменты кроветворного костного мозга с очаговыми скоплениями плазмоцитоидных клеток с эозинофильными ядрышками и слабовыраженным ядерным полиморфизмом. Заключение: гистологическая картина с учетом клинко-рентгенологических и лабораторных данных соответствует ММ (рис. 11).

Таким образом, на основании результатов проведенного комплексного обследования был установлен диагноз: ММ с распространенным остеодеструктивным процессом, патологическими переломами позвонков L2, L4, секрцией pIgG κ-типа, следовой протеинурией Бенс-Джонса κ-типа, IIIA стадия по Dueri–Salmon, I стадия по R-ISS (пересмотренная Международная система стадирования).

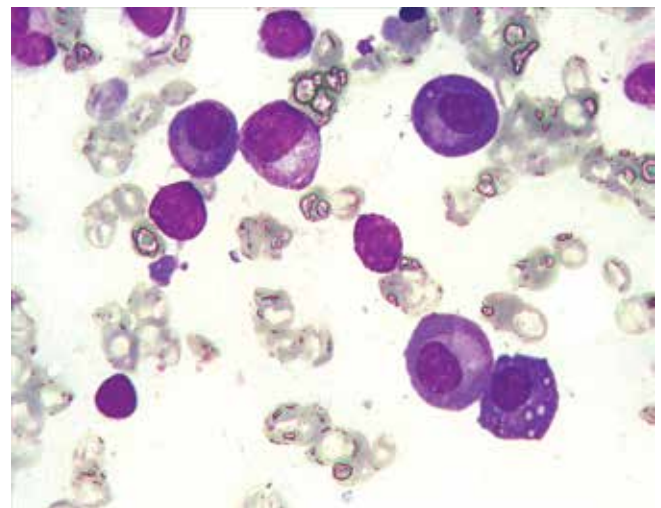


Рис. 9. Цитологическое исследование аспирата костного мозга. Множественная миелома. Инфильтрация костного мозга плазматическими клетками (окраска по Романовскому–Гимзе, ×1000)
Fig. 9. Cytological examination of bone marrow aspirate. Multiple myeloma. Infiltration of bone marrow by plasma cells (Romanovsky–Giemsa stain, ×1000)

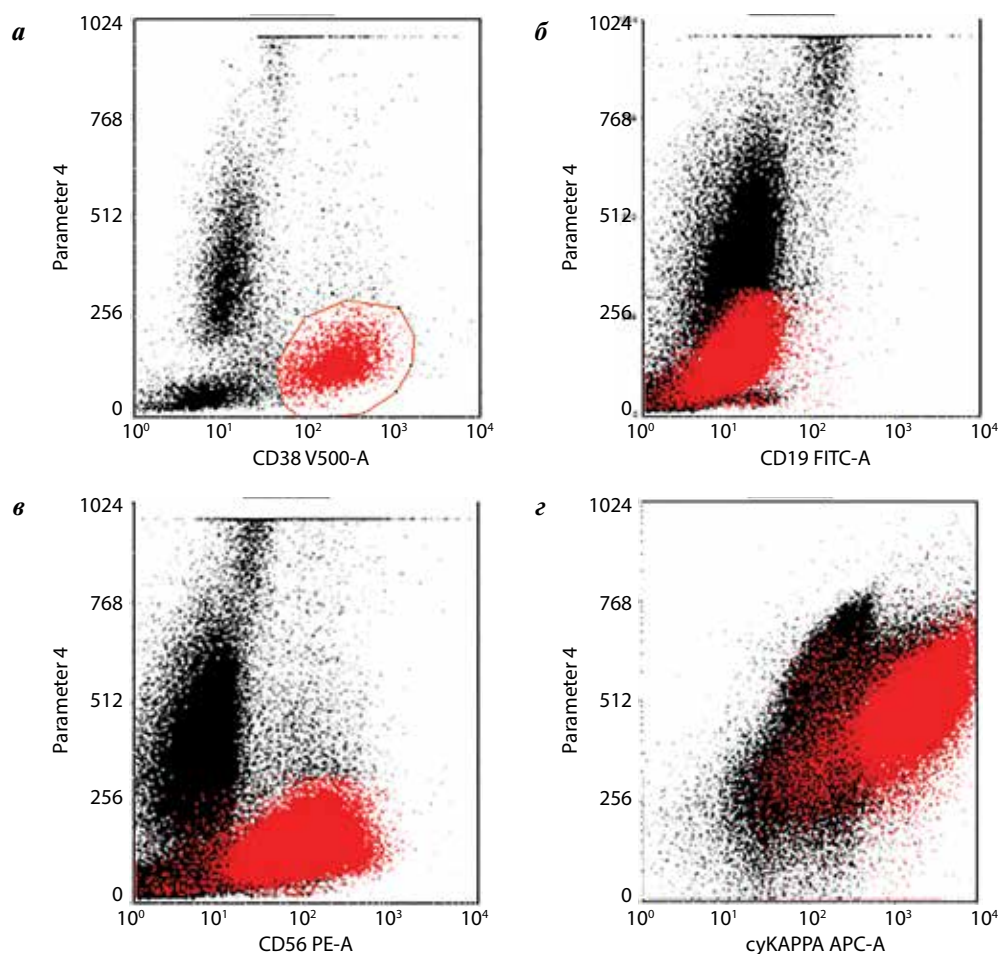


Рис. 10. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток $CD38^{++}SSC^{+}$ (выделены красным цветом): а – по оси абсцисс – экспрессия антигена CD38 на плазмочитах, по оси ординат – показатели бокового светорассеяния SSC; б – по оси абсцисс – экспрессия антигена CD19 на плазмочитах, по оси ординат – показатели бокового светорассеяния SSC; в – по оси абсцисс – экспрессия антигена CD56 на плазмочитах, по оси ординат – показатели бокового светорассеяния SSC; г – по оси абсцисс – экспрессия суIg κ-типа на плазмочитах, по оси ординат – экспрессия суIg λ-типа

Fig. 10. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of plasma cells by flow cytometry. Gate of $CD38^{++}SSC^{+}$ plasma cells (highlighted in red): а – on the abscissa axis – CD38 expression on plasma cells, on the ordinate axis – side light scatter (SSC) parameters; б – on the abscissa axis – CD19 expression on plasma cells, on the ordinate axis – side light scatter (SSC) parameters; в – on the abscissa axis – CD56 expression on plasma cells, on the ordinate axis – side light scatter (SSC) parameters; г – on the abscissa axis – cyIg κ-type expression on plasma cells, on the ordinate axis – cyIg λ-type expression

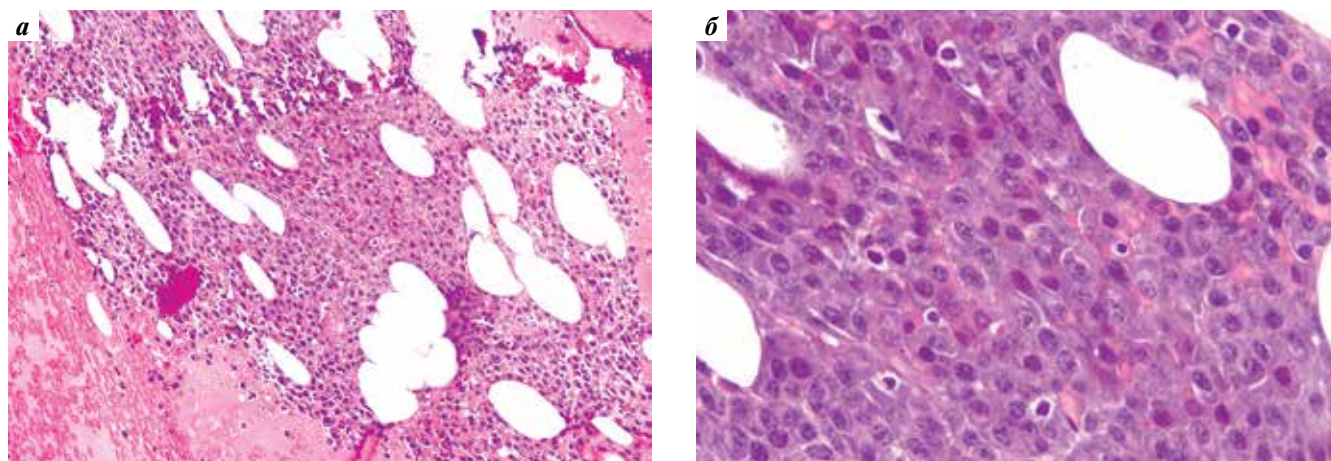


Рис. 11. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга (окраска гематоксилином и эозином): а – скопления многочисленных плазмочитоподобных клеток ($\times 100$); б – в опухолевых плазмочитах умеренный ядерный полиморфизм, крупные эозинофильные ядрышки, умеренно развитая цитоплазма ($\times 630$)

Fig. 11. Histological examination of bone marrow trepanobiopsy (hematoxylin and eosin staining): а – accumulations of numerous plasmacytoid cells ($\times 100$); б – in tumor plasmacytes there is moderate nuclear polymorphism, large eosinophilic nucleoli, moderately developed cytoplasm ($\times 630$)

Поскольку пациент в силу возраста и отсутствия значимых сопутствующих заболеваний рассматривался нами как кандидат для последующей высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК, в целях индукции ему было проведено 3 цикла противоопухолевого лекарственного лечения в режиме VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон). На фоне терапии отмечено уменьшение болевого синдрома в костях наряду с сохраняющейся гиперпротеинемией и незначительным уменьшением секреции рIgG к-типа (менее чем на 50 %). С учетом недостаточного противоопухолевого эффекта, отказа больного от предполагаемого выполнения высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК, а также неблагоприятной эпидемиологической обстановки, связанной с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, была рекомендована терапия иксазомибом, леналидомидом, дексаметазоном (IxaRd). После 3 циклов в данном режиме отмечена дальнейшая положительная динамика, однако при обследовании после 6 циклов более глубокий противоопухолевый ответ достигнут не был. Зафиксированы стабилизация заболевания и возобновление болевого синдрома в костях, в связи с чем проведена смена программы лечения на МКА элутузаб в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (EloRd). После 2 циклов в этом режиме сохранялась стабилизация заболевания, усилился болевой синдром и вместе с тем было отмечено дальнейшее увеличение секреции свободных легких цепей к-типа, что повышало риск прогрессирования.

Согласно клиническим рекомендациям, после 2 линий предшествующей терапии, при рефрактерности к леналидомиду и ингибиторам протеасом используется режим IsaPd. С апреля 2023 г. пациенту была начата терапия по данной программе: изатуксимаб 10 мг/кг внутривенно в дни 1, 8, 15, 22 (со 2-го цикла: дни 1 и 15); помалидомид 4 мг внутрь в дни 1–21; дексаметазон 40 мг в дни 1, 8, 15, 22. Цикл 28 дней. После 8 введений изатуксимаба оценен противоопухолевый эффект. Зафиксированы уменьшение плазмоклеточной инфильтрации костного мозга до 3,8 % с сохранением МОБ-положительного статуса, а также снижение секреции рIgG к-типа более чем на 50 %. Диагностирована ЧР. Больной отметил полное купирование болевого синдрома в костях. Из нежелательных явлений, наблюдаемых в процессе терапии, было зафиксировано 3 эпизода инфекций верхних дыхательных путей и 1 эпизод нейтропении III степени, которые не повлияли на увеличение межкурсовых интервалов и не привели к редукции доз вводимых противоопухолевых агентов.

Пациент отмечает удовлетворительную переносимость лечения, которое в настоящее время продолжается в прежних рекомендованных дозах, без возобновления болевого синдрома.

Обсуждение

Результаты проведенных рандомизированных исследований убедительно продемонстрировали высокую эффективность изатуксимаба в лечении пациентов

с р/р ММ, в том числе в подгруппах с неблагоприятным прогнозом, двойной рефрактерностью и высоким цитогенетическим риском. Показано, что использование изатуксимаба в составе триплетов значимо увеличивает глубину противоопухолевого ответа, частоту достижения МОБ-отрицательного статуса, выживаемость, особенно при применении на более ранних этапах.

Высокая прогностическая ценность МОБ-отрицательного статуса в качестве маркера выживаемости у пациентов с впервые диагностированной ММ, по данным ряда проведенных исследований, не вызывает сомнения. Результаты оценки влияния МОБ-отрицательного статуса на прогноз у пациентов с р/р ММ представлены в литературе реже. Однако, по данным крупного метаанализа, 3-летняя ВБП у пациентов с р/р ММ и МОБ-отрицательным статусом была значимо выше по сравнению с группой больных, у которых сохранялся МОБ-положительный статус (71,8 и 23,4 % соответственно; $p < 0,001$). Преимущество наблюдалось и в достижении 3-летней ОВ, частота которой составила 86,4 % у пациентов с МОБ-отрицательным статусом и 58,1 % — с МОБ-положительным статусом ($p < 0,001$) [50].

В представленном нами наблюдении отмечена высокая эффективность наряду с управляемым профилем безопасности изатуксимаба в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном у пациента, получившего 3 линии противоопухолевого лекарственного лечения, включая ингибиторы протеасомы 2 классов, леналидомид и МКА элутузаб. После 3 циклов терапии (8 введений изатуксимаба) была зафиксирована ЧР. Несмотря на сохраняющийся МОБ-положительный статус, мы предполагаем дальнейшее углубление противоопухолевого ответа наряду с достижением МОБ-отрицательного статуса и улучшение прогноза заболевания, что полностью согласуется с данными литературы.

Возможно, что достигнутый противоопухолевый ответ обусловлен индивидуальным подходом к ведению пациента, комплексной оценкой клинико-лабораторных данных и их сопоставлением с имеющимися в настоящее время возможными комбинациями лекарственных агентов, применяемых при р/р ММ. Большую роль может играть понимание молекулярной биологии ММ, механизмов действия того или иного противоопухолевого средства и особенности применения на различных этапах терапии.

Несмотря на доказанную эффективность МКА наряду с благоприятным профилем токсичности, рецидивы ММ остаются неизбежными, может наблюдаться тройная рефрактерность. В связи с этим дальнейшее развитие иммунотерапии актуально и предполагает разработку и внедрение в клиническую практику не только новых моноклональных, но и биспецифических и триспецифических антител, конъюгатов антител — лекарственное средство, ингибиторов иммунных контрольных точек, вакцин и адоптивной клеточной иммунотерапии.

Заключение

Особенности биологии ММ, проявляющиеся в образовании опухолевых клонов в процессе терапии, приводящие к развитию рефрактерности и невозможности полного излечения, обуславливают поиск новых высокоэффективных лекарственных средств и их комбинаций

с управляемым профилем безопасности, направленных на преодоление резистентности. Такая тактика в совокупности с применением этих агентов на более ранних этапах и в сочетании с персонализированным подходом к пациентам позволяет надеяться на значительное улучшение прогноза в группе как стандартного, так и высокого риска.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. и др. Множественная миелома. Клинические рекомендации. Современная онкология 2020;22(4):6–28. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457
2. Mendeleeva L.P., Votikova O.M., Rekhtina I.G. et al. Multiple myeloma. Clinical recommendations. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2020;22(4):6–28. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457
3. Benboubker L., Dimopoulos M.A., Dispenzieri A. et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med 2014;371(10):906–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1402551
4. Weisel K., Doyen C., Dimopoulos M. et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. Leuk Lymphoma 2017;58(1):153–61. DOI: 10.1080/10428194.2016.1177772
5. Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. N Engl J Med 2017;376(14):1311–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1611750
6. Kumar S.K., Dimopoulos M.A., Kastritis E. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. Leukemia 2017;31:2443–8. DOI: 10.1038/leu.2017.138
7. Miguel J.S., Weisel K., Moreau P. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone *versus* high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomized, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:1055–66. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70380-2
8. Moreau P., Masszi T., Grzasko N. et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016;374(17):1621–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1516282
9. Moreau P., Mateos M.V., Berenson J.R. et al. Once weekly *versus* twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2018;19(7):953–64. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30354-1
10. Usmani S.Z., Nahi H., Plesner T. et al. Daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma: final results from the phase 2 GEN501 and SIRIUS trials. Lancet Haematol 2020;7(6):e447–55. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30081-8
11. Dimopoulos M.A., Oriol A., Nahi H. et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016;375(14):1319–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1607751
12. Chari A., Suvannasankha A., Fay J.W. et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. Blood 2017;130(8):974–81. DOI: 10.1182/blood-2017-05-785246
13. Dimopoulos M., Quach H., Mateos M.V. et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab *versus* carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet 2020;396(10245):186–97. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30734-0
14. Dimopoulos M.A., Dytfield D., Grosicki S. et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. Engl J Med 2018;379(19):1811–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1805762
15. Kelly K.R., Ailawadhi S., Siegel D.S. et al. Indatuximab ravtansine plus dexamethasone with lenalidomide or pomalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: a multicentre, phase 1/2a study. Lancet Haematol 2021;8(11):e794–807. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00208-8
16. Orłowski R.Z., Gercheva L., Williams C. et al. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study of siltuximab (anti-IL-6 mAb) and bortezomib *versus* bortezomib alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Am J Hematol 2015;90(1):42–9. DOI: 10.1002/ajh.23868
17. Chatziravdeli V., Katsaras G.N., Katsaras D. et al. A systematic review and meta-analysis of interventional studies of bisphosphonates and denosumab in multiple myeloma and future perspectives. J Musculoskelet Neuronal Interact 2022;22(4):596–621.
18. Raje N.S., Moreau P., Terpos E. et al. Phase 2 study of tabalumab, a human anti-B-cell activating factor antibody, with bortezomib and dexamethasone in patients with previously treated multiple myeloma. Br J Haematol 2017;176(5):783–95. DOI: 10.1111/bjh.14483
19. Badros A., Hyjek E., Ma N. et al. Pembrolizumab, pomalidomide, and low-dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma. Blood 2017;130:1189–97. DOI: 10.1182/blood-2017-03-775122
20. Lesokhin A.M., Ansell S.M., Armand P. et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: preliminary results of a phase Ib study. J Clin Oncol 2016;34:2698–704. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.9789
21. Varga C., Laubach J.P., Anderson K.C., Richardson P.G. Investigational agents in immunotherapy: a new horizon for the treatment of multiple myeloma. Br J Haematol 2018;181(4):433–46. DOI: 10.1111/bjh.15116
22. Dimopoulos M.A., Dytfield D., Grosicki S. et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: final overall survival analysis from the randomized phase II ELOQUENT-3 Trial. J Clin Oncol 2023;41(3):568–78. DOI: 10.1200/JCO.21.02815
23. Usmani S.Z., Quach H., Mateos M.V. et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab *versus* carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2022;23(1):65–76. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00579-9
24. Landgren O., Weisel K., Rosinol L. et al. Evaluation of Minimal Residual Disease (MRD) negativity in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated in the CANDOR study. Presented 06.12.2020 on 62nd ASH Virtual Congress, 2020. Abstract: 2282. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper141291.html> (access date 09.03.2021).
25. Shen F., Shen W. Isatuximab in the treatment of multiple myeloma: a review and comparison with daratumumab. Technol Cancer Res Treat 2022;21:15330338221106563. DOI: 10.1177/15330338221106563
26. De Flora A., Zocchi E., Guida L. et al. Autocrine and paracrine calcium signaling by the CD38/NAD⁺/cyclic ADP-ribose system.

- Ann N Y Acad Sci 2004;1028:176–91. DOI: 10.1196/annals.1322.021
26. Guse A.H. Regulation of calcium signaling by the second messenger cyclic adenosine diphosphoribose (cADPR). *Curr Mol Med* 2004;4(3):239–48. DOI: 10.2174/1566524043360771
 27. Салмина А.Б., Инжутова А.И., Моргун А.В. и др. НАД⁺-конвертирующие ферменты в клетках нейрональной и глиальной природы: CD38 как новая молекула-мишень для нейропротекции. Актуальные вопросы неврологии. Вестник РАМН 2012;(10):29–37.
Salmina A.B., Inzhutova A.I., Morgun A.V. et al. NAD⁺-converting enzymes in neuronal and glial cells: CD38 as a new target molecule for neuroprotection. *Current issues in neurology. Vestnik RAMN = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences* 2012;(10): 29–37. (In Russ.).
 28. Morandi F., Airolidi I., Marimpietri D. et al. CD38, a receptor with multifunctional activities: from modulatory functions on regulatory cell subsets and extracellular vesicles, to a target for therapeutic strategies. *Cells* 2019;8(12):1527. DOI: 10.3390/cells8121527
 29. Van de Donk N.W.C.J., Richardson P.G., Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood* 2018;131(1):13–29. DOI: 10.1182/blood-2017-06-740944
 30. Lee H.T., Kim Y., Park U.B. et al. Crystal structure of CD38 in complex with daratumumab, a first-in-class anti-CD38 antibody drug for treating multiple myeloma. *Biochem Biophys Res Commun* 2021;536:26–31. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.12.048
 31. Martin T.G., Corzo K., Chiron M. et al. Therapeutic opportunities with pharmacological inhibition of CD38 with isatuximab. *Cells* 2019;8(12):1522. DOI: 10.3390/cells8121522
 32. Deckert J., Wetzl M.C., Bartle L.M. et al. SAR650984, a novel humanized CD38-targeting antibody, demonstrates potent antitumor activity in models of multiple myeloma and other CD38+ hematologic malignancies. *Clin Cancer Res* 2014;20:4574–83. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0695
 33. Zhu C., Song Z., Wang A. et al. Isatuximab acts through Fc-dependent, independent, and direct pathways to kill multiple myeloma cell. *Front Immunol* 2020;11:1771. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01771
 34. Cai T., Wetzl M.C., Nicolazzi C. et al. Preclinical characterization of SAR650984, a humanized anti-CD38 antibody for the treatment of multiple myeloma. In *Proceedings of the 14th International Myeloma Workshop (IMW)*, Kyoto, Japan, 3–7 April 2013. P. 288.
 35. Moreno L., Perez C., Zabaleta A. et al. The mechanism of action of the anti-CD38 monoclonal antibody isatuximab in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2019;25(10):3176–87. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1597
 36. Gozzetti A., Ciofini S., Simoncelli M. et al. Anti CD38 monoclonal antibodies for multiple myeloma treatment. *Hum Vaccin Immunother* 2022;18(5):2052658. DOI: 10.1080/21645515.2022.2052658
 37. Jiang H., Acharya C., An G. et al. SAR650984 directly induces multiple myeloma cell death via lysosomal-associated and apoptotic pathways, which is further enhanced by pomalidomide. *Leukemia* 2016;30(2):399–408. DOI: 10.1038/leu.2015.240
 38. Sanofi-Aventis. SARCLISA (isatuximab): EU summary of product characteristics. 2021. <https://www.ema.europa.eu> (accessed 22 Apr 2021).
 39. Dimopoulos M., Bringhen S., Anttila P. et al. Isatuximab as monotherapy and combined with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2021;137(9):1154–65. DOI: 10.1182/blood.202008209
 40. Richardson P.G., Attal M., Campana F. et al. Isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone *versus* pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA Phase III study design. *Future Oncol* 2018;14(11):1035–47. DOI: 10.2217/fon-2017-0616
 41. Attal M., Richardson P.G., Rajkumar S.V. et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone *versus* pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 394(10214):2096–107. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32556-5
 42. Richardson P.G., Perrot A., San-Miguel J. et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone *versus* pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of a randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022;23(3):416–27. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00019-5
 43. Hulin C., Richardson P.G., Attal M. et al. Depth of response and response kinetics in the ICARIA-MM study of isatuximab with pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2019;134(Suppl 1):3185. DOI: 10.1182/blood-2019-12984
 44. Moreau P., Dimopoulos M.A., Mikhael J. et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet* 2021;397(10292):2361–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00592-4
 45. Martin T., Dimopoulos M.A., Mikhael J. et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: updated results from IKEMA, a randomized phase 3 study. *Blood Cancer J* 2023;13(1):72. DOI: 10.1038/s41408-023-00797-8
 46. Hallett W.H., Jing W., Drobyski W.R., Johnson B.D. Immunosuppressive effects of multiple myeloma are overcome by PD-L1 blockade. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(8):1133–45. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.03.011
 47. Lesokhin A., LeBlanc R., Dimopoulos M.A. et al. Isatuximab in combination with cemiplimab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a phase 1/2 study. *Cancer Med* 2023;12(9):10254–66. DOI: 10.1002/cam4.5753
 48. Martin T.G., Shah N., Richter J. et al. Phase 1b trial of isatuximab, an anti-CD38 monoclonal antibody, in combination with carfilzomib as treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Cancer* 2021;127(11):1816–26. DOI: 10.1002/cncr.33448
 49. Richardson P., Perrot A., San-Miguel J.F. et al. Updates from ICARIA-MM, a phase 3 study of isatuximab (Isa) plus pomalidomide and low-dose dexamethasone (Pd) *versus* Pd in relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol* 2021;39(15_suppl):8017.
 50. Munshi N.C., Avet-Loiseau H., Anderson K.C. et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv* 2020;4(23):5988–99. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002827

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;

Ф.М. Аббасбейли, О.Л. Тимофеева: выполнение диагностических процедур, анализ полученных данных, наблюдение пациента;

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

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

Authors' contributions

Yu.E. Ryabukhina: diagnostics, data analysis and interpretation, review of publications on the article topic, article writing;

P.A. Zeinalova: study design development, article scientific editing, scientific consulting;

F.M. Abbasbeyli, O.L. Timofeeva: diagnostics, analysis of the data obtained, patient monitoring;

T.T. Valiev: review of publications on the article topic, scientific consulting;

N.A. Kupryshina, A.G. Zhukov: diagnostics, expert assessment of data, 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. Zeinalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>

О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>

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

Н.А. Купрышина / N.A. Kupryshina: <https://orcid.org/0000-0001-8509-0954>

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

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: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-104-114>

Подходы к диагностике и терапии НЗК27М-измененных диффузных срединных глиом у детей: обзор литературы

Д.А. Моргачева¹, Д.А. Ситовская², Ю.В. Диникина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

²Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 191014 Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12

Контакты: Дарья Андреевна Моргачева morgacheva_da@almazovcentre.ru

НЗК27М-измененные диффузные срединные глиомы представляют собой наиболее агрессивный тип глиом детского возраста. Эти опухоли характеризуются поражением срединных структур центральной нервной системы, диффузным инфильтративным ростом и фатальным прогнозом. В основе патогенеза НЗК27М-измененных диффузных срединных глиом лежат уникальные эпигенетические и генетические изменения, ассоциированные с альтерациями вариантов гистона 3 (H3). Клиническая картина неспецифична, что может затруднять своевременную постановку диагноза и определяет высокую частоту распространенных форм заболевания. В диагностике данного типа глиом используется нейровизуализация, а также различные методы лабораторной и молекулярной диагностики, включая высокопроизводительное секвенирование, что позволяет оценить наличие потенциальных мишеней для направленной терапии. Несмотря на доступность противоопухолевых технологий, включая таргетную и иммунотерапию, стандартом лечения НЗК27М-измененных диффузных срединных глиом остается лучевая терапия, которая не позволяет достигать длительной бессобытийной выживаемости. Неблагоприятный прогноз и ограниченность куративных опций данного типа опухоли обуславливают необходимость поиска новых методов лечения, способных увеличить выживаемость пациентов этой группы. В статье представлены современные данные мировой литературы по диагностике и трендам в лечении НЗК27М-измененных диффузных срединных глиом у детей.

Ключевые слова: детская онкология, диффузная срединная глиома, НЗК27М, секвенирование, таргетная терапия, иммунотерапия

Для цитирования: Моргачева Д.А., Ситовская Д.А., Диникина Ю.В. Подходы к диагностике и терапии НЗК27М-измененных диффузных срединных глиом у детей: обзор литературы. Онкогематология 2023;18(4):104–14. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-104-114>

Diagnostic and therapeutical approaches to H3K27M-altered diffuse midline glioma in children: a review

D.A. Morgacheva¹, D.A. Sitovskaia², Yu. V. Dinikina¹

¹V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

²A.L. Polenov Neurosurgical Institute — branch of V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 12 Mayakovskogo St., Saint Petersburg 191014, Russia

Contacts: Daria Andreevna Morgacheva morgacheva_da@almazovcentre.ru

H3K27M-altered diffuse midline gliomas are the most devastating pediatric brain tumors. These tumors are characterized by lesion of central nervous system midline structures, diffuse infiltrative growth and fatal prognosis. The pathogenesis of H3K27M-altered diffuse midline glioma is based on unique epigenetic and genetic changes which are associated with histone 3 (H3) alterations. Clinical disease course usually is non-specific, that could hamper diagnosis establishment and defines high prevalence of disseminated tumor stages. Diagnostic approach includes neuroimaging, various laboratory and molecular methods, including high throughput sequencing, which allows finding potential targets for precise therapy. Despite the availability of anti-tumor technologies, including targeted therapy and immunotherapy, the standard of care for H3K27M-altered diffuse midline glioma is radiation therapy, which does not allow

achieving long-term event-free survival. A dismal prognosis and absence of curative options for these tumors determine the necessity of new treatment methods search that could improve patients' outcome. In this article we present current worldwide data of the diagnosis and treatment trends in H3K27M-altered diffuse midline glioma.

Keywords: pediatric oncology, diffuse midline glioma, H3K27M, sequencing, targeted therapy, immunotherapy

For citation: Morgacheva D.A., Sitovskaia D.A., Dinikina Yu.V. Diagnostic and therapeutical approaches to H3K27M-altered diffuse midline glioma in children: a review. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4):104–14. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-104-114>

Введение

Педиатрические глиомы высокой степени злокачественности (ГВЗ) составляют от 8 до 12 % всех опухолей центральной нервной системы (ЦНС) [1]. Несмотря на относительно низкую заболеваемость ГВЗ (1,1–1,78 случая на 100 тыс. детского населения), они обуславливают около 40 % летальных случаев всех новообразований ЦНС [2, 3]. Согласно актуальной классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2021 г., педиатрические ГВЗ разделяют на основании локализации и ключевых молекулярно-генетических альтераций в опухолевой ткани [4].

Одной из самых распространенных и агрессивных ГВЗ детского возраста является H3K27M-измененная диффузная срединная глиома (ДСГ), впервые вынесенная в отдельную группу в классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2016 г. под термином «диффузная срединная глиома, H3K27M-мутантная» [5]. Согласно ВОЗ, такие опухоли характеризуются диффузным паттерном роста, срединной локализацией с поражением таламусов, ствола головного мозга и спинного мозга, а также наличием патогномичной мутации K27M в гистоне H3 гена *H3F3A* или реже в гене *HIST1H3B*. В последней версии классификации, изданной в 2021 г., были внесены изменения в терминологию, что связано с обнаружением альтернативных патогенетических механизмов помимо мутаций, и на сегодняшний день данный тип опухоли определяется как «диффузная срединная глиома, H3K27M-измененная» [6]. По данным разных источников, таковые составляют от 70 до 90 % всех ДСГ понтинной локализации, т.е. диффузных внутренних глиом моста, характеризуются крайне неблагоприятным прогнозом и отсутствием эффективных терапевтических опций [7]. Единственным существующим вариантом лечения, способствующим улучшению прогноза у таких больных, является лучевая терапия (ЛТ). Однако у большинства пациентов и этот метод носит паллиативный характер, позволяя лишь незначительно увеличить продолжительность жизни.

Патогенез заболевания

На сегодняшний день не существует доказанных генетических или внешних факторов, предрасполагающих к возникновению H3K27M-измененных глиом, но характерные патогенетические события описаны довольно детально. Причиной заболевания считается возникновение молекулярных перестроек в генах,

кодирующих гистон H3, который является одним из 5 основных белков-гистонов, ответственных за структуру хроматина и регуляцию эпигенетических процессов в эукариотических клетках. При этом выделяют различные варианты гистона H3, включающие H3.1, H3.2 и H3.3, которые отличаются аминокислотной последовательностью и кодируются разными генами [8]. Аббревиатура H3K27M обозначает наличие характерной соматической мутации с заменой лизина в позиции 27 на метионин в вариантах гистона H3 (рис. 1). Замена K27 возникает в вариантах гистона H3.3 или H3.1 вследствие мутаций в генах *H3F3A* (более 70 % случаев) и *HIST1H3B/C* соответственно [9]. Эти генетические события приводят к глобальной потере триметилирования *H3K27* с последующим его ацетилированием, что запускает процесс онкогенеза путем активации протоонкогенов и подавления клеточной дифференцировки [10]. Другими альтерациями, которые часто встречаются в H3K27M-измененных глиомах, являются соматические мутации генов *TP53*, *PDGFRA*, *ACVR1* и *EGFR*, при этом наличие мутаций в последнем коррелирует с таламической локализацией опухоли [9, 11].

Феномен трансформации глиом низкой степени злокачественности в ГВЗ хорошо описан у взрослых пациентов и чрезвычайно редко встречается у детей [1]. Как правило, его ассоциируют с наличием наследственных опухолевых синдромов, характеризующихся патогенными мутациями (герминальными) в генах, определяющих предрасположенность к онкологическим заболеваниям. В качестве примера можно привести синдром дефицита репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (мутации в генах *PMS2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*) и нейрофиброматоз 1-го типа [1, 12]. При этом следует отметить, что ГВЗ, возникающие на их фоне или индуцированные предшествующей ЛТ, принадлежат к глиомам с «диким» типом H3 и IDH, т.е. не имеющим альтерации H3K27M, что подчеркивает спорадический характер возникновения H3K27M-измененных ДСГ [13, 14].

Эпидемиология и клинические характеристики

На сегодняшний день эпидемиологических данных о H3K27M-измененных глиомах очень мало, что в первую очередь связано с относительно недавним выделением этого типа опухоли в отдельную нозологическую группу. Медиана возраста пациентов при постановке

диагноза H3K27M-измененной ДСГ приходится на 3–10 лет, при этом стволовая локализация опухоли характерна для детей младшей возрастной категории, тогда как таламическая и спинальная чаще встречаются у подростков и молодых взрослых [15]. С учетом срединного расположения, агрессивного и инфильтративного диффузного характера роста H3K27M-измененных глиом длительность анамнеза заболевания обычно не превышает 1–2 мес, а симптомы имеют прогрессирующее течение. Клиническая картина не

имеет уникальных патогномоничных характеристик, а неврологическая симптоматика будет определяться локализацией опухоли и объемом поражения. Общезлобная симптоматика чаще всего представлена головокружением и головной болью, рвотой, в ряде случаев являющихся признаком гидроцефалии (10 %) [15]. В случае стволовой локализации опухоли характерна триада симптомов, включающих паралич черепных нервов, симптоматику поражения длинных проводящих трактов (например, пирамидального) и мозжечка [16].

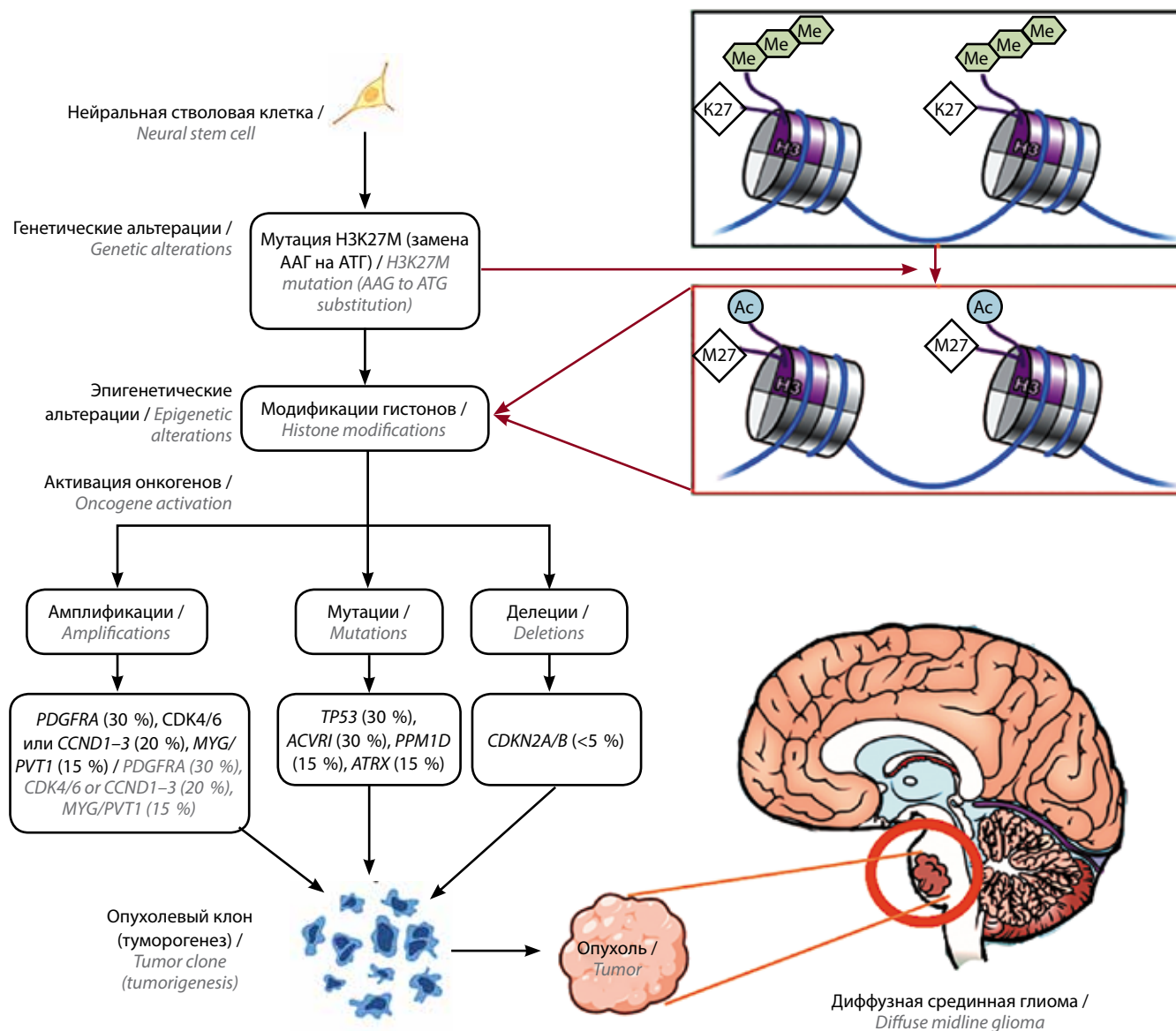


Рис. 1. Альтерация H3K27M и туморогенез в диффузной срединной глиоме (воспроизведено из [9] с разрешения авторов). H3K27M — патогномоничная соматическая миссенс-мутация (замещение кодона ААГ на АТГ), приводящая к замене лизина на метионин в позиции 27 вариантов гистона 3 (H3). Голубые линии обозначают двуцепочечную ДНК, обернутую вокруг белков-гистонов (короткие, сегментированные цилиндры), которые регулируют нормальную экспрессию генов. Альтерация H3K27M приводит к глобальной потере триметилирования H3K27 (зеленые шестиугольники) и последующему ацетилированию H3K27 (голубые круги), что связано с онкогенезом (амплификация генов, мутации и делеции) и последующим туморогенезом

Fig. 1. H3K27M alteration and tumorigenesis in diffuse midline glioma (reproduced from [9] with permission of the authors). H3K27M is a pathognomonic somatic missense mutation (replacement of AAG codon to ATG), which leads to lysine-to-methionine substitution on position 27 in histone 3 (H3) variants. Blue lines denote double-stranded DNA wrapped around histone proteins (short, segmented cylinders), which regulate normal gene expression. H3K27M alteration leads to global loss of H3K27 trimethylation (green hexagons) and subsequent H3K27 acetylation (blue circles), which is associated with oncogenesis (gene amplifications, mutations and deletions) followed by tumorigenesis

Однако классическая триада будет диагностироваться не более чем в половине случаев. Другими возможными проявлениями могут быть моторный и сенсорный дефицит, характерные для таламической локализации опухоли [17].

Диагностика

Обязательным методом диагностики НЗК27М-измененных глиом является магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастным усилением. При этом радиологическая картина зависит от локализации опухоли и характеризуется большой вариабельностью магнитно-резонансных (МР) характеристик, не всегда специфичных именно для этого типа ГВЗ. Тем не менее на сегодняшний день определены некоторые отличительные параметры с использованием ряда режимов и последовательностей при МРТ, позволяющие проводить дифференциальную диагностику с другими злокачественными новообразованиями ЦНС. Так, для понтинной локализации опухоли характерна картина образования, исходящего из центральной части моста, вызывающего его специфическое диффузное увеличение с вовлечением в патологический процесс более 50 % структуры (рис. 2) [18]. Ввиду инфильтративного характера роста часто имеет место распространение в латеральном направлении к ножкам мозжечка, краниально к среднему мозгу и каудально к мозжечку [19]. Опухоли таламической локализации могут характеризоваться уни- или билатеральным распространением (рис. 3). К классическим МР-признакам ДСГ относят гипо- и гиперинтенсивность сигнала в режимах T1 и T2 соответствен-

но, а также отсутствие или минимальное накопление контрастного вещества [19].

Однако, согласно результатам недавних исследований, паттерны контрастирования в НЗК27М-измененных глиомах демонстрируют выраженную вариабельность. Так, в ретроспективном исследовании M.S. Aboian и соавт., включившем 33 пациента с педиатрическими ДСГ (24 — с альтерацией НЗК27М и 9 — без нее), было отмечено накопление контраста в 67 % понтинных и 50 % случаев таламических глиом [6]. Аналогичные результаты были продемонстрированы при анализе данных международного регистра диффузных внутренних глиом моста при оценке 347 МР-изображений ДСГ: накопление контрастного вещества было выявлено в 69 % случаев [20].

Наличие участков некроза и кровоизлияний, феномен ограничения диффузии также являются вариабельными радиологическими характеристиками НЗК27М-измененных глиом и обнаруживаются лишь в ряде случаев [21].

Метастатическая форма болезни редко встречается изначально и, как правило, возникает вследствие прогрессии опухоли, что определяет необходимость проведения регулярных МР-исследований не только головного, но и спинного мозга в дебюте, в период наблюдения и после завершения терапевтической программы. Реальная частота лептоменингеального метастазирования при данном типе глиом точно не установлена, что может быть в том числе связано и с нерегулярным выполнением МРТ спинного мозга

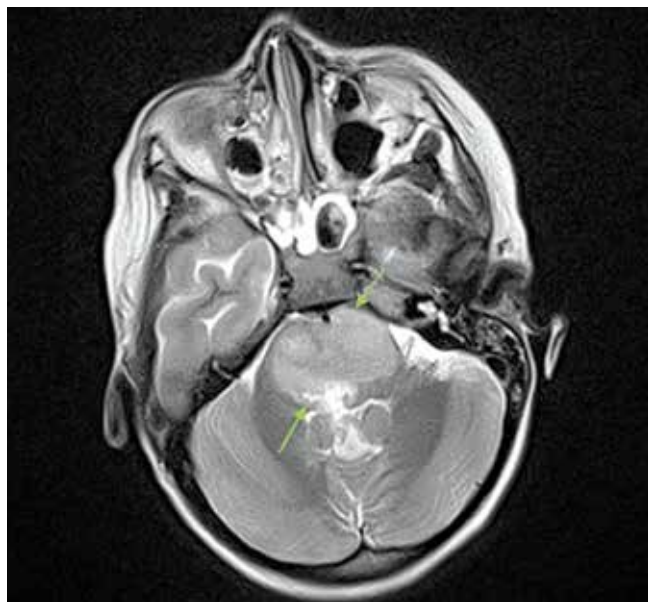


Рис. 2. Магнитно-резонансное изображение (аксиальная проекция, режим T2) головного мозга пациента с НЗК27М-измененной диффузной срединной глиомой с поражением моста (стрелки)
Fig. 2. MR-image (axial, T2-weighted) of patient with H3K27M-altered diffuse midline glioma with pontine localization (arrows)



Рис. 3. Магнитно-резонансное изображение (аксиальная проекция, режим T2) головного мозга пациента с НЗК27М-измененной диффузной срединной глиомой с поражением правого таламуса (стрелки)
Fig. 3. MR-image (axial, T2-weighted) of patient with H3K27M-altered diffuse midline glioma with localization in the right thalamus (arrows)

у этих пациентов. Согласно данным литературы, диссеминация НЗК27М-измененных глиом может встречаться с частотой в диапазоне от 17 до 56 % [22].

Вышеизложенное подчеркивает, что МР-исследование позволяет получить данные о локализации опухоли, ее объеме, степени распространенности процесса, а также способствовать выбору терапевтической тактики. В настоящее время получены результаты исследований, в которых показана возможность проведения неинвазивной оценки статуса НЗ (наличие или отсутствие аalterации НЗК27М) по различным МР-параметрам [23].

Другим методом, рекомендованным к использованию в качестве дополнительного к стандартной МР-визуализации, является позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с мультиспиральной компьютерной томографией или МРТ. При этом в качестве радиофармацевтического препарата выступают радиоактивно меченные изотопами аминокислоты, характеризующиеся минимальным накоплением нормальной тканью мозга, но активно поглощающиеся опухолевыми клетками, например ^{11}C -метионин, ^{18}F -фторэтилтирозин и ^{18}F -дигидроксифенилаланин [21]. Применение неспецифического туморотропного агента ^{18}F -фтордезоксиглюкозы ограничено при опухолях ЦНС ввиду его высокого физиологического накопления структурами головного мозга, что значительно снижает чувствительность метода [24]. Показаниями к назначению позитронно-эмиссионной томографии могут являться оценка метаболического объема, активности опухоли на момент постановки диагноза и эффективности проводимой терапии, дифференциальная диагностика с глиомами низкой степени злокачественности, постлучевыми изменениями, мониторинг рецидива заболевания [21, 25, 26].

Несмотря на то что диагноз ДСГ может быть установлен на основании клинических и радиологических данных, во всех возможных случаях должно быть рекомендовано хирургическое вмешательство в целях выполнения максимально возможной безопасной резекции (например, при таламической локализации образования) или биопсия опухоли. Несмотря на сложную локализацию НЗК27М-измененных ДСГ, в ряде исследований была продемонстрирована безопасность и эффективность стереотаксической биопсии [27–29]. В большинстве случаев данный метод позволяет получить достаточное количество опухолевого материала для проведения гистологического, иммуногистохимического (ИГХ) и молекулярно-генетического исследований, что важно не только для верификации диагноза, но и для поиска потенциальных таргетных мишеней [2, 29].

При стандартном гистологическом исследовании НЗК27М-измененные глиомы обычно имеют морфологию опухоли астроцитарного ряда, характерную для анапластической астроцитомы или глиобластомы (рис. 4, 5) [7]. Однако около 20 % НЗК27М-изме-

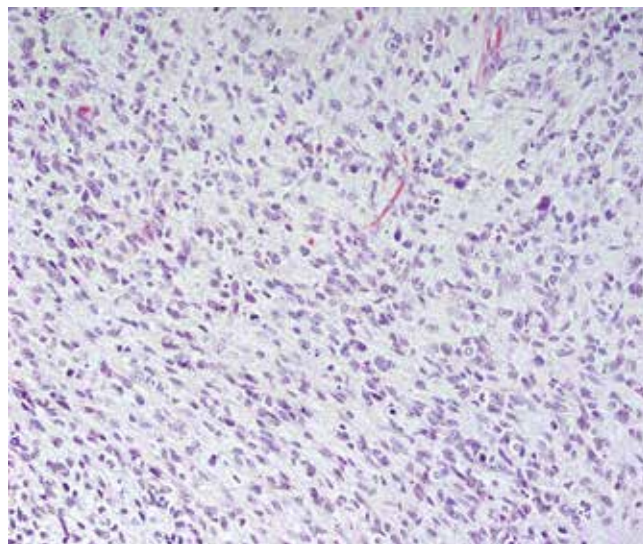


Рис. 4. Морфологическая картина НЗК27М-измененной диффузной срединной глиомы (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$). Плотноклеточная астроцитарная опухоль с диффузным характером роста, клеточно-ядерным полиморфизмом

Fig. 4. Morphologic picture of H3K27M-altered diffuse midline glioma (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$). Dense-cell astrocytic tumor with diffuse growth pattern, cell-nuclear polymorphism

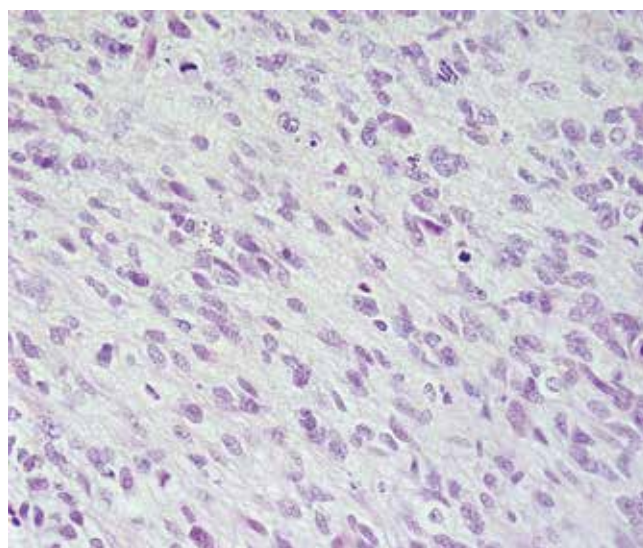


Рис. 5. Морфологическая картина НЗК27М-измененной диффузной срединной глиомы (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$). Высокая методическая активность: 3 фигуры митоза в 1 поле зрения, апоптотические тельца

Fig. 5. Morphologic picture of H3K27M-altered diffuse midline glioma (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$). High mitotic activity: 3 mitotic figures in 1 field of view, apoptotic bodies

ненных ДСГ могут иметь морфологическую картину глиом низкой степени злокачественности, что может затруднять гистологическую верификацию, приводить к постановке неверного диагноза и ошибочной терапевтической тактике [15].

Принимая во внимание неспецифическую морфологическую картину НЗК27М-измененных глиом, в случае ДСГ оправдан переход от сугубо гистологического

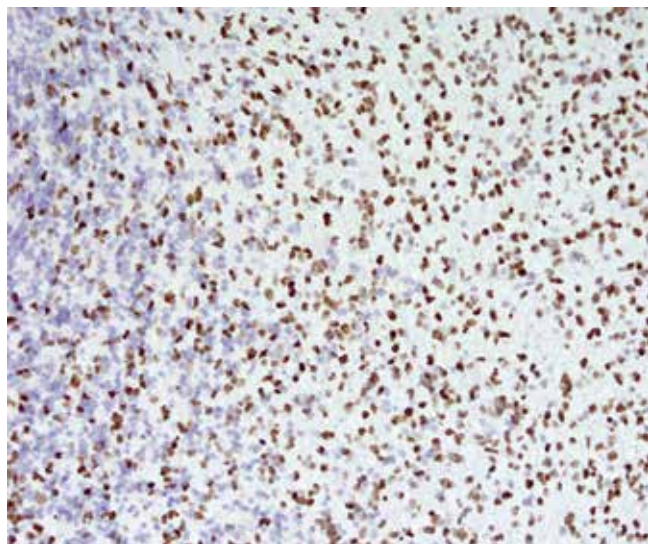


Рис. 6. Микрофотография иммуногистохимического исследования, которая демонстрирует положительное ядерное окрашивание опухолевых клеток с антителами к H3K27M (справа); опухолевые клетки инвазируют зернистый слой мозжечка (слева) ($\times 200$)

Fig. 6. Microphotography of immunohistochemical test, which demonstrate positive nuclear staining of tumor cells with H3K27M antibodies (right); tumor cells invade granular layer of cerebellum (left) ($\times 200$)

грейдирования к молекулярному [7]. Так, при выявлении опухоли ЦНС со срединной локализацией и диффузным паттерном роста обязательным считается проведение дополнительных исследований в целях поиска альтерации H3K27M. При обнаружении данной перестройки выставляется диагноз высокозлокачественной ДСГ, независимо от морфологической картины опухоли.

Альтерация H3K27M может быть обнаружена методом ИГХ, который является менее затратным, быстрым и доступным. В таком случае патогномичным ИГХ-признаком будет являться положительное ядерное окрашивание опухолевых клеток в ходе их реакции с антителами к H3K27M (рис. 6). Специфичность теста может быть повышена при сочетанном использовании антител к H3K27M с антителами к H3K27me3 (отмечается утеря ядерной экспрессии данного маркера) [30]. Ввиду высокой чувствительности и специфичности метода (100 и 94,4 % соответственно) для подтверждения наличия альтерации H3K27M достаточно изолированного применения ИГХ [31, 32]. Тем не менее в редких случаях может отмечаться слабая положительная реакция или мозаичный паттерн окрашивания H3K27M-измененных клеток, что будет затруднять верификацию диагноза и обуславливать необходимость дополнительных исследований, в частности молекулярно-генетической диагностики [31].

К молекулярным методам исследования относится выявление альтераций H3K27M путем полимеразной цепной реакции или разными типами секвенирования (по Сэнгеру, пиросеквенирование, высокопроизводительное секвенирование или секвенирование нового поколения). Перечисленные методы хоть и обладают

высокими чувствительностью и специфичностью в выявлении повреждений H3K27M, но при этом сопряжены с более высокой стоимостью, техническими сложностями и увеличением длительности диагностики [31, 32]. Важно также подчеркнуть значение молекулярных методов для поиска других патогенных вариантов в генах, которые могут служить мишенями для применения таргетной терапии. Одним из возможных ограничений может быть малый объем биопсийного материала, что связано со сложной локализацией ДСГ и невозможностью получения достаточного количества опухолевой ткани. Тем не менее в случаях имеющейся технической возможности выполнения расширенного таргетного секвенирования/молекулярно-генетического профилирования образца опухоли его следует использовать у всех пациентов с диагнозом H3K27M-измененной ДСГ [33]. В случаях невозможности проведения биопсии опухоли альтернативным вариантом может являться жидкостная биопсия, направленная на поиск циркулирующей опухолевой ДНК в спинномозговой жидкости или сыворотке крови [34, 35]. При этом выявление клеток с альтерацией H3K27M позволяет не только подтвердить диагноз и провести поиск дополнительных соматических мутаций в опухолевых клетках, но также оценить эффективность терапии по снижению уровня циркулирующей ДНК [34]. На сегодняшний день применение метода жидкостной биопсии в диагностике H3K27M-измененных глиом имеет ограничения в рутинной клинической практике, что в первую очередь связано с техническими сложностями проведения анализа, а также с недостаточной стандартизацией метода, что может вести к неверной интерпретации результатов.

Лечение

Несмотря на то что максимально возможная безопасная хирургическая резекция является центральным методом в лечении других типов ГВЗ, в терапии ДСГ применение этого метода ограничено ввиду срединной локализации и инфильтративного роста опухоли. Стандартом лечения ДСГ остается локальная ЛТ в суммарной дозе 54–60 Гр, однако у большей части пациентов она носит паллиативный характер и лишь отсрочивает прогрессию опухоли до 3 мес у 70–80 % пациентов [9]. В большинстве учреждений пациентам с ДСГ проводится не изолированно лучевая, а химиолучевая терапия с потенцирующими введениями темозоломида на фоне ЛТ и после нее. Темозоломид является эффективным препаратом и широко используется в лечении MGMT-метилированных глиобластом у взрослых пациентов [36]. Однако ни темозоломид, ни комбинации других цитостатиков не продемонстрировали выраженной эффективности в лечении детей с ДСГ [37–40]. На сегодняшний день проводится большое количество исследований по оценке эффективности разных методов терапии пациентов

данной группы, включая использование препаратов таргетного механизма действия, иммунотерапии, а также локализованной терапии опухоли.

Таргетная терапия Н3К27М-измененных диффузных срединных глиом

По данным литературы, потенциально таргетируемые молекулярные альтерации выявляются примерно в 90 % случаев Н3К27М-измененных ДСГ [33]. При этом, по данным отдельных исследований, частота объективного ответа при использовании таргетной терапии может достигать 78 %, что оправдывает попытку ее применения [33]. Несмотря на столь частую встречаемость патогенных генетических вариантов и соответствующие широкие возможности таргетной терапии, крупных исследований по ее применению у пациентов с Н3К27М-измененными глиомами нет, что связано с относительно низкой заболеваемостью и трудностями молекулярного анализа этих опухолей. Существующие данные об эффективности той или иной группы таргетных препаратов у таких пациентов получены в основном из описаний единичных клинических случаев или небольших когорт пациентов [9, 33, 41, 42].

Поскольку в основе патогенеза Н3К27М-измененных ДСГ лежат уникальные эпигенетические изменения, большое количество исследований было сосредоточено именно на возможности прямого таргетирования модификаций гистонов препаратами из группы ингибиторов гистондеацетилаз. J.M. Su и соавт. оценили эффективность вориноста в терапии ДСГ на фоне ЛТ и после ее завершения, продемонстрировав удовлетворительный профиль токсичности, но без увеличения выживаемости пациентов [43]. В другом исследовании оценивалась эффективность вальпроевой кислоты в комбинации с ЛТ и бевацизумабом, однако данная схема также не привела к эффекту у пациентов с ДСГ в сравнении с историческим контролем [44].

Широко используемым препаратом в лечении рецидивов глиобластом у взрослых пациентов является моноклональное антитело к сосудистому эндотелиальному фактору роста типа А (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A) бевацизумаб, однако его роль в терапии детских ДСГ окончательно не установлена [45]. Так, согласно результатам систематического обзора М. Evans и соавт., бевацизумаб может улучшать качество жизни пациентов и уменьшать потребность в применении глюкокортикостероидов, но данных о его противоопухолевом эффекте в отношении ДСГ на сегодняшний день нет [46].

При Н3К27М-измененных ДСГ достаточно часто выявляются альтерации или гиперэкспрессия гена *EGFR*, что обуславливает возможность применения *EGFR*-ингибиторов [11]. В исследовании F.E. El-Khouly и соавт. была проведена оценка эффективности схемы бевацизумаб + иринотекан с ежедневным приемом

EGFR-ингибитора эрлотиниба у пациентов с прогрессирующей ДСГ. Данная схема имела удовлетворительный профиль токсичности, но статистически значимых различий в выживаемости не получено. Тем не менее медиана общей выживаемости у пациентов была несколько выше по сравнению с группой контроля [41]. В настоящее время широко исследуется возможность применения препарата из группы антагонистов допаминовых рецепторов DRD2/3 — молекулы ONC201. В доклинических и ранних фазах клинических исследований данный препарат продемонстрировал очень хорошую переносимость, а также способность индуцировать относительно продолжительную стабилизацию роста Н3К27М-измененных глиом [47, 48]. К другим потенциально таргетируемым мишеням, выявляемым при Н3К27М-измененных глиомах, относят патогенные варианты генов *PIK3CA*, *BRAF*, *ACVR1*, *KRAS*, *SMARCB1* и *PDGFRA* [33, 42].

Иммунотерапия Н3К27М-измененных диффузных срединных глиом

Диффузные срединные глиомы являются иммунологически «холодными» опухолями и используют механизмы маскировки от иммунного надзора, что затрудняет применение иммунотерапевтических методик в их отношении [49]. Тем не менее на сегодняшний день проводится большое количество исследований, изучающих эффективность чекпойнт-ингибиторов, онколитических вирусов, противоопухолевых вакцин, CAR-T-клеточной терапии (CAR — chimeric antigen receptor, химерный антигенный рецептор), а также комбинации этих методов [50]. Одним из многообещающих вариантов иммунотерапии ДСГ является анти-GD2 CAR-T-клеточная терапия. В исследовании R.G. Majzner и соавт. выполнена оценка эффективности и безопасности данного метода у 4 пациентов с Н3К37М-измененной глиомой, получивших ранее ЛТ. Пациентам вводились аутологичные CAR-T-клетки внутривенно (1-й этап), а также при наличии признаков клинической эффективности — интравентрикулярно через резервуар Оммаи (2-й этап). Основной профиль токсичности был связан с неврологическими осложнениями, индуцированными воспалением в зоне локализации опухоли, что купировалось на фоне интенсивной сопроводительной терапии. У 3 из 4 пациентов был зарегистрирован хороший клинический и радиологический ответ, а также увеличение показателей выживаемости до 26 мес, что определяется как длительная стабилизация заболевания относительно группы сравнения [51].

Новые методы локальной терапии Н3К27М-измененных диффузных срединных глиом

Потенциальный интерес в лечении Н3К27М-измененных глиом представляет также метод терапии электрическими полями (tumor-treating fields, TTF),

при котором создается постоянное воздействие на опухоль за счет размещения на скальпе устройства, генерирующего низкоинтенсивные электрические поля [52, 53]. Метод TTF имеет удовлетворительный профиль токсичности, однако его эффективность в лечении детей с ДСГ окончательно не установлена [42].

Очевидной проблемой лечения H3K27M-измененных глиом является ограниченное проникновение лекарственных препаратов через гематоэнцефалический барьер, что обуславливает необходимость поиска новых путей их введения. Метод конвекционно-усиленной доставки (convective-enhanced delivery, CED) подразумевает установку специального катетера, ведущего напрямую в ложе опухоли [54]. В настоящее

время проводятся клинические исследования возможностей доставки различных противоопухолевых препаратов, например липосомального иринотекана и панобиностата, с использованием метода CED у пациентов с ДСГ [54]. Другой способ, позволяющий повысить концентрацию лекарственного препарата в зоне опухоли, — фокусированный ультразвук (focused ultrasound, FUS). Суть метода заключается во внутривенном введении микропузырьков, которые под действием FUS осциллируют внутри сосудов и повышают проницаемость гематоэнцефалического барьера, позволяя лекарственным препаратам проникать в зону опухоли. Согласно данным доклинических и ранних фаз клинических исследований FUS может быть

Активные интервенционные клинические исследования эффективности различных препаратов в лечении H3K27M-измененных диффузных срединных глиом. Большая часть представленных исследований включает комбинации разных лечебных опций с применением лекарственной терапии и локально-направленных методов. Активно исследуются возможности нового препарата ONC201, а также способ фокусированного ультразвука в сочетании с цитостатиками и таргетными препаратами

Active interventional clinical trials of different drugs efficacy in the treatment of H3K27M-altered diffuse midline glioma. Most of the presented studies include combinations of various treatment options with the use of drug therapy and locally-directed methods. The new molecule ONC201 and focused ultrasound with cytotoxic and targeted agents are actively under investigation

Идентификатор исследования [57] Trial identifier [57]	Фаза Phase	Лечение Treatment	Статус исследования Study status
NCT05544526	I	GD2 CAR-T-клетки GD2 CAR-T-cells	Активное, набор пациентов не ведется Active, not recruiting
NCT05835687	I	B7-H3-CAR-T-клетки B7-H3-CAR-T-cells	Ведется набор пациентов Recruiting
NCT05478837	I	Циклофосфамид, флударабин, аутологичные анти-H3.3K27M T-клетки Cyclophosphamide, fludarabine, autologous anti-H3.3K27M T-cells	Активное, набор пациентов не ведется Active, not recruiting
NCT04943848	I	Балстилимаб, залифрелимаб, противоопухолевая вакцина Balstilimab, zalifrelimab, anti-tumor vaccine	Ведется набор пациентов Recruiting
NCT02960230	I, II	Ниволумаб, противоопухолевая вакцина Nivolumab, anti-tumor vaccine	Активное, набор пациентов не ведется Active, not recruiting
NCT05009992	II	Молекула ONC201, паксалисиб, лучевая терапия ONC201 molecule, paxalisib, radiation therapy	Ведется набор пациентов Recruiting
NCT05476939	III	Этопозид, лучевая терапия, молекула ONC201 Etoposide, radiation therapy, ONC201 molecule	Ведется набор пациентов Recruiting
NCT02525692	II	Молекула ONC201 ONC201 molecule	Активное, набор пациентов не ведется Active, not recruiting
NCT05099003	I, II	Лучевая терапия, селинексор Radiation therapy, selinexor	Ведется набор пациентов Recruiting
NCT05843253	II	Рибоциклиб, эверолимус Ribociclib, everolimus	Активное, набор пациентов еще не ведется Active, not yet recruiting
NCT04804709	I	Панобиностат, фокусированный ультразвук Panobinostat, focused ultrasound	Активное, набор пациентов не ведется Active, not recruiting
NCT05762419	I	Этопозид, фокусированный ультразвук Etoposide, focused ultrasound	Ведется набор пациентов Recruiting

эффективен в лечении ДСГ за счет достижения повышенной концентрации цитостатиков в зоне опухоли, а также потенцирования эффектов ЛТ и иммунотерапии [55, 56].

Всего на сегодняшний день проводится более 20 ранних фаз клинических исследований, сфокусированных на поиске эффективных терапевтических опций у пациентов с Н3К27М-измененными ДСГ (см. таблицу). Только получение большого объема клинических данных в рамках проводимых многоцентровых клинических исследований может способствовать получению достоверных сведений об эффективности новых терапевтических опций. Следует подчеркнуть, что включение пациентов с такой редкой инкурабельной патологией в клинические исследования делает доступной для них самую современную инновационную терапию.

Паллиативная помощь

Несмотря на большое количество клинических исследований новых методов терапии Н3К27М-измененных глиом, прогноз заболевания остается фатальным, что обуславливает необходимость оказания качественной паллиативной помощи пациентам и их семьям. Такой подход должен быть сфокусирован на улучшении качества жизни ребенка и его близких, что включает удовлетворение физических, эмоциональных, психосоциальных и духовных потребностей. Для адекватного оказания паллиативной помощи важным аспектом является своевременное обращение или передача пациента в учреждение соответствующего профиля.

Прогноз и прогностические факторы

Н3К27М-измененные глиомы характеризуются самым неблагоприятным прогнозом среди всех ГВЗ, для которых медиана общей выживаемости составляет 9–12 мес с момента постановки диагноза, а 2-летняя общая выживаемость не превышает 10 % [18]. Для более точного определения прогноза у пациента с Н3К27М-

измененной ДСГ следует учитывать не только клинические, но и молекулярные и радиологические факторы риска. В исследовании L. M. Hoffman и соавт. было выделено несколько клинических предикторов пролонгированной выживаемости у пациентов с ДСГ, к которым отнесены возраст менее 3 лет или более 10 лет, длительный анамнез заболевания (более 24 нед), а также проведение системной терапии [18]. Радиологическими факторами неблагоприятного прогноза являются экстрапонтинное распространение, большой размер опухоли, накопление контрастного вещества, наличие участков некроза, ограничение диффузии и метастатического поражения [18, 20]. Среди молекулярных факторов следует отметить ассоциацию с альтерациями в гене *H3F3A* (вариант Н3.3К27М), что обуславливает более агрессивную форму заболевания в сравнении с перестройкой в гене *HIST1H3B* (вариант Н3.1К27М).

Заключение

Н3К27М-измененные ДСГ представляют собой молекулярно-гетерогенную группу опухолей, на сегодняшний день характеризующихся фатальным прогнозом. Зачастую верификация диагноза осуществляется на этапах распространенных форм заболевания, что также будет являться неблагоприятным фактором риска. Настороженность в отношении онкологических заболеваний у пациентов детского возраста, использование современных высокочувствительных методов визуализации будут способствовать своевременной постановке диагноза и началу противоопухолевой терапии. Тем не менее, несмотря на большое количество данных о патогенезе роста опухоли и ее молекулярно-генетическом ландшафте, до настоящего времени не разработано высокоэффективных методов лечения, позволяющих достигать длительной беспрогрессивной выживаемости/выздоровления больных этой когорты. Очевидной является необходимость поиска инновационных подходов к терапии в рамках трансляционной медицины.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fangusaro J. Pediatric high grade glioma: a review and update on tumor clinical characteristics and biology. *Front Oncol* 2012;2:105. DOI: 10.3389/fonc.2012.00105
2. Mackay A., Burford A., Carvalho D. et al. Integrated molecular meta-analysis of 1,000 pediatric high-grade and diffuse intrinsic pontine glioma. *Cancer Cell* 2017;32(4):520–37.e5. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.08.017
3. Ostrom Q.T., Gittleman H., Fulop J. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008–2012. *Neuro Oncol* 2015;17(Suppl. 4):iv1–62. DOI: 10.1093/neuonc/nov189
4. Louis D.N., Perry A., Wesseling P. et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol* 2021;23(8):1231–51. DOI: 10.1093/neuonc/noab106
5. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131(6):803–20. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1
6. Aboian M.S., Solomon D.A., Felton E. et al. Imaging characteristics of pediatric diffuse midline gliomas with histone H3 K27M mutation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38(4):795–800. DOI: 10.3174/ajnr.A5076
7. Mosaab A., El-Ayadi M., Khorshed E.N. et al. Histone H3K27M mutation overrides histological grading in pediatric gliomas. *Sci Rep* 2020;10(1):8368. DOI: 10.1038/s41598-020-65272-x
8. Shi L., Wen H., Shi X. The histone variant H3.3 in transcriptional regulation and human disease. *J Mol Biol* 2017;429(13):1934–45. DOI: 10.1016/j.jmb.2016.11.019
9. Argersinger D.P., Rivas S.R., Shah A.H. et al. New developments in the pathogenesis, therapeutic targeting, and treatment of H3K27M-mutant diffuse midline glioma. *Cancers (Basel)* 2021;13(21):5280. DOI: 10.3390/cancers13215280

10. Krug B., De Jay N., Harutyunyan A.S. et al. Pervasive H3K27 acetylation leads to ERV expression and a therapeutic vulnerability in H3K27M gliomas. *Cancer Cell* 2019;36(3):338–9. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.08.012
11. Sievers P., Sill M., Schrimpf D. et al. A subset of pediatric-type thalamic gliomas share a distinct DNA methylation profile, H3K27me3 loss and frequent alteration of EGFR. *Neuro Oncol* 2021;23(1):34–43. DOI: 10.1093/neuonc/noaa251
12. Durno C., Ercan A.B., Bianchi V. et al. Survival benefit for individuals with constitutional mismatch repair deficiency undergoing surveillance. *J Clin Oncol* 2021;39(25):2779–90. DOI: 10.1200/JCO.20.02636
13. Deng M.Y., Sturm D., Pfaff E. et al. Radiation-induced gliomas represent H3-/IDH-wild type pediatric gliomas with recurrent PDGFRA amplification and loss of CDKN2A/B. *Nat Commun* 2021;12(1):5530. DOI: 10.1038/s41467-021-25708-y
14. Rao S., Sahay A., Epari S. Paediatric type diffuse high grade gliomas in the WHO CNS5 classification: what the pathologist needs to know? *Indian J Pathol Microbiol* 2022;65(Suppl):S50–8. DOI: 10.4103/ijpm.ijpm_1202_21
15. Zheng L., Gong J., Yu T. et al. Diffuse midline gliomas with histone H3 K27M mutation in adults and children: a retrospective series of 164 cases. *Am J Surg Pathol* 2022;46(6):863–71. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001897
16. Johung T.B., Monje M. Diffuse intrinsic pontine glioma: new pathophysiological insights and emerging therapeutic targets. *Curr Neuropharmacol* 2017;15(1):88–97. DOI: 10.2174/1570159x14666160509123229
17. Esquenazi Y., Moss N., Tabar V. In reply: thalamic glioblastoma: clinical presentation, management strategies, and outcomes. *Neurosurgery* 2019;84(5):E289–90. DOI: 10.1093/neuros/nyz010
18. Hoffman L.M., Veldhuijzen van Zanten S.E.M., Colditz N. et al. Clinical, radiologic, pathologic, and molecular characteristics of long-term survivors of diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): a collaborative report from the international and European Society for Pediatric Oncology DIPG Registries. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1963–72. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.9308
19. Tisnado J., Young R., Peck K.K. et al. Conventional and advanced imaging of diffuse intrinsic pontine glioma. *J Child Neurol* 2016;31(12):1386–93. DOI: 10.1177/0883073816634855
20. Leach J.L., Roebker J., Schafer A. et al. MR imaging features of diffuse intrinsic pontine glioma and relationship to overall survival: report from the International DIPG Registry. *Neuro Oncol* 2020;22(11):1647–57. DOI: 10.1093/neuonc/noaa140
21. Lovibond S., Gewirtz A.N., Pasquini L. et al. The promise of metabolic imaging in diffuse midline glioma. *Neoplasia* 2023;39:100896. DOI: 10.1016/j.neo.2023.100896
22. Navarro R.E., Golub D., Hill T. et al. Pediatric midline H3K27M-mutant tumor with disseminated leptomeningeal disease and glioneuronal features: case report and literature review. *Childs Nerv Syst* 2021;37(7):2347–56. DOI: 10.1007/s00381-020-04892-0
23. Kurokawa R., Kurokawa M., Baba A. et al. Dynamic susceptibility contrast-MRI parameters, ADC values, and the T2-FLAIR mismatch sign are useful to differentiate between H3-mutant and H3-wild-type high-grade midline glioma. *Eur Radiol* 2022;32(6):3672–82. DOI: 10.1007/s00330-021-08476-7
24. Demetriades A.K., Almeida A.C., Bhargoo R.S. et al. Applications of positron emission tomography in neuro-oncology: a clinical approach. *Surgeon* 2014;12(3):148–57. DOI: 10.1016/j.surge.2013.12.001
25. Falk Delgado A., Falk Delgado A. Discrimination between primary low-grade and high-grade glioma with (11)C-methionine PET: a bivariate diagnostic test accuracy meta-analysis. *Br J Radiol* 2018;91(1082):20170426. DOI: 10.1259/bjr.20170426
26. Cui M., Zorrilla-Veloz R.I., Hu J. et al. Diagnostic accuracy of PET for differentiating true glioma progression from post treatment-related changes: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2021;12:671867. DOI: 10.3389/fneur.2021.671867
27. Hamisch C., Kickingeder P., Fischer M. et al. Update on the diagnostic value and safety of stereotactic biopsy for pediatric brainstem tumors: a systematic review and meta-analysis of 735 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2017;20(3):261–8. DOI: 10.3171/2017.2.PEDS1665
28. Dawes W., Marcus H.J., Tisdall M. et al. Robot-assisted stereotactic brainstem biopsy in children: prospective cohort study. *J Robot Surg* 2019;13(4):575–9. DOI: 10.1007/s11701-018-0899-x
29. Pfaff E., El Damaty A., Balasubramanian G.P. et al. Brainstem biopsy in pediatric diffuse intrinsic pontine glioma in the era of precision medicine: the INFORM study experience. *Eur J Cancer* 2019;114:27–35. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.03.019
30. Bechet D., Gielen G.G., Korshunov A. et al. Specific detection of methionine 27 mutation in histone 3 variants (H3K27M) in fixed tissue from high-grade astrocytomas. *Acta Neuropathol* 2014;128(5):733–41. DOI: 10.1007/s00401-014-1337-4
31. Zhao H., Fang X., Xue B. Four methods to analyze H3K27M mutation in diffuse midline gliomas. *Pathol Res Pract* 2020;216(9):153065. DOI: 10.1016/j.prp.2020.153065
32. Huang T., Garcia R., Qi J. et al. Detection of histone H3 K27M mutation and post-translational modifications in pediatric diffuse midline glioma via tissue immunohistochemistry informs diagnosis and clinical outcomes. *Oncotarget* 2018;9(98):37112–24. DOI: 10.18632/oncotarget.26430
33. Gojo J., Pavelka Z., Zapletalova D. et al. Personalized treatment of H3K27M-mutant pediatric diffuse gliomas provides improved therapeutic opportunities. *Front Oncol* 2019;9:1436. DOI: 10.3389/fonc.2019.01436
34. Panditharatna E., Kilburn L.B., Aboian M.S. et al. Clinically Relevant and minimally invasive tumor surveillance of pediatric diffuse midline gliomas using patient-derived liquid biopsy. *Clin Cancer Res* 2018;24(23):5850–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1345
35. Mueller S., Jain P., Liang W.S. et al. A pilot precision medicine trial for children with diffuse intrinsic pontine glioma-PNOC003: a report from the Pacific Pediatric Neuro-Oncology Consortium. *Int J Cancer* 2019;145(7):1889–901. DOI: 10.1002/ijc.32258
36. Hegi M.E., Diserens A.C., Gorlia T. et al. *MGMT* gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):997–1003. DOI: 10.1056/NEJMoa043331
37. Cohen K.J., Pollack I.F., Zhou T. et al. Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the Children's Oncology Group. *Neuro Oncol* 2011;13(3):317–23. DOI: 10.1093/neuonc/noq191
38. Grimm S.A., Chamberlain M.C. Brainstem glioma: a review. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13(5):346. DOI: 10.1007/s11910-013-0346-3
39. Vanan M.I., Eisenstat D.D. DIPG in children – what can we learn from the past? *Front Oncol* 2015;5:237. DOI: 10.3389/fonc.2015.00237
40. Frazier J.L., Lee J., Thomale U.W. et al. Treatment of diffuse intrinsic brainstem gliomas: failed approaches and future strategies. *J Neurosurg Pediatr* 2009;3(4):259–69. DOI: 10.3171/2008.11.PEDS08281
41. El-Khouly F.E., Veldhuijzen van Zanten S.E.M., Jansen M.H.A. et al. A phase I/II study of bevacizumab, irinotecan and erlotinib in children with progressive diffuse intrinsic pontine glioma. *J Neurooncol* 2021;153(2):263–71. DOI: 10.1007/s11060-021-03763-1
42. Perwein T., Giese B., Nussbaumer G. et al. How I treat recurrent pediatric high-grade glioma (pHGG): a Europe-wide survey study. *J Neurooncol* 2023;161(3):525–38. DOI: 10.1007/s11060-023-04241-6
43. Su J.M., Kilburn L.B., Mansur D.B. et al. Phase I/II trial of vorinostat and radiation and maintenance vorinostat in children with diffuse intrinsic pontine glioma: a Children's Oncology Group report. *Neuro Oncol* 2022;24(4):655–64. DOI: 10.1093/neuonc/noab188
44. Su J.M., Murray J.C., McNall-Knapp R.Y. et al. A phase 2 study of valproic acid and radiation, followed by maintenance valproic acid and bevacizumab in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma or high-grade glioma. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(6):e28283. DOI: 10.1002/pbc.28283

45. Fisher J.P., Adamson D.C. Current FDA-approved therapies for high-grade malignant gliomas. *Biomedicines* 2021;9(3):324. DOI: 10.3390/biomedicines9030324
46. Evans M., Gill R., Bull K.S. Does a bevacizumab-based regime have a role in the treatment of children with diffuse intrinsic pontine glioma? A systematic review. *Neurooncol Adv* 2022;4(1):vdac100. DOI: 10.1093/oaajnl/vdac100
47. Gardner S.L., Tarapore R.S., Allen J. et al. Phase I dose escalation and expansion trial of single agent ONC201 in pediatric diffuse midline gliomas following radiotherapy. *Neurooncol Adv* 2022;4(1):vdac143. DOI: 10.1093/oaajnl/vdac143
48. Chi A.S., Tarapore R.S., Hall M.D. et al. Pediatric and adult H3 K27M-mutant diffuse midline glioma treated with the selective DRD2 antagonist ONC201. *J Neurooncol* 2019;145(1):97–105. DOI: 10.1007/s11060-019-03271-3
49. Pachocki C.J., Hol E.M. Current perspectives on diffuse midline glioma and a different role for the immune microenvironment compared to glioblastoma. *J Neuroinflammation* 2022;19(1):276. DOI: 10.1186/s12974-022-02630-8
50. Persson M.L., Douglas A.M., Alvaro F. et al. The intrinsic and microenvironmental features of diffuse midline glioma: Implications for the development of effective immunotherapeutic treatment strategies. *Neuro Oncol* 2022;24(9):1408–22. DOI: 10.1093/neuonc/noac117
51. Majzner R.G., Ramakrishna S., Yeom K.W. et al. GD2-CAR T cell therapy for H3K27M-mutated diffuse midline gliomas. *Nature* 2022;603(7903):934–41. DOI: 10.1038/s41586-022-04489-4
52. Crawford J., Saria M.G., Dhall G. et al. Feasibility of treating high grade gliomas in children with tumor-treating fields: a case series. *Cureus* 2020;12(10):e10804. DOI: 10.7759/cureus.10804
53. Goldman S., Margol A., Hwang E.I. et al. Safety of Tumor Treating Fields (TTFields) therapy in pediatric patients with malignant brain tumors: Post-marketing surveillance data. *Front Oncol* 2022;12:958637. DOI: 10.3389/fonc.2022.958637
54. Himes B.T., Zhang L., Daniels D.J. Treatment strategies in diffuse midline gliomas with the H3K27M mutation: the role of convection-enhanced delivery in overcoming anatomic challenges. *Front Oncol* 2019;9:31. DOI: 10.3389/fonc.2019.00031
55. Parekh K., LeBlang S., Nazarian J. et al. Past, present and future of Focused Ultrasound as an adjunct or complement to DIPG/DMG therapy: a consensus of the 2021 FUSF DIPG meeting. *Neoplasia* 2023;37:100876. DOI: 10.1016/j.neo.2023.100876
56. Englander Z.K., Wei H.J., Pouliopoulos A.N. et al. Focused ultrasound mediated blood-brain barrier opening is safe and feasible in a murine pontine glioma model. *Sci Rep* 2021;11(1):6521. DOI: 10.1038/s41598-021-85180-y
57. ClinicalTrials.gov. 2023, May 23. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=H3+K27M&Search=Apply&recrs=b&recrs=a&recrs=d&age_v=&gndr=&type=&rslt=.

Вклад авторов

Д.А. Моргачева: сбор данных, анализ полученных данных, написание текста статьи, составление списка литературы;

Д.А. Ситовская: анализ полученных данных, подготовка иллюстративного материала;

Ю.В. Диникина: анализ полученных данных, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

D.A. Morgacheva: data collection, analysis of the data obtained, article writing, compiling a list of references;

D.A. Sitovskaia: analysis of the data obtained, preparation of illustrative materials;

Yu.V. Dinikina: analysis of the data obtained, article scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Моргачева / D.A. Morgacheva: <https://orcid.org/0000-0001-9540-1162>

Д.А. Ситовская / D.A. Sitovskaia: <https://orcid.org/0000-0001-9721-3827>

Ю.В. Диникина / Yu.V. Dinikina: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301).

Funding. This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-115-134>

Молекулярные маркеры как возможные предикторы эффективности таргетной терапии миелофиброза: одноцентровое исследование

О.Ю. Виноградова^{1, 2, 3}, Д.И. Шихбабаева¹, Ю.Н. Кобзев¹, А.Л. Неверова¹, М.М. Панкрашкина¹, С.Г. Малахов¹, М.В. Черников¹, М.А. Мурзабекова¹, А.Г. Попова³, Л.Б. Егорян⁴, А.В. Кречетова¹, В.В. Птушкин^{1, 2, 3, 4}

¹Московский городской гематологический центр ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5, корп. 17;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

³кафедра онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴кафедра гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Джарият Исмаиловна Шихбабаева djeri.shih@mail.ru

Введение. Применение таргетных препаратов – наиболее перспективное направление терапии миелофиброза, но необходим поиск причин, ограничивающих их эффективность. Факторы, негативно влияющие на развитие миелофиброза, известны, но данные об их отрицательном воздействии в условиях таргетной терапии немногочисленны.

Цель исследования – оценка влияния молекулярно-генетических и цитогенетических аномалий на течение и результаты терапии первичного и вторичного миелофиброза при терапии руксолитинибом.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 106 больных миелофиброзом в хронической фазе (53 (50 %) мужчины и 53 (50 %) женщины), получавшие руксолитиниб в Московском городском гематологическом центре Городской клинической больницы им. С.П. Боткина. Медиана возраста пациентов – 62 (18–84) года. Медиана продолжительности заболевания до назначения руксолитиниба – 79 (1–432) мес. До терапии выполнены генетические исследования, включая секвенирование нового поколения. Медиана длительности терапии руксолитинибом – 33 (1–111) мес. Оценивалось влияние цитогенетической картины, драйверных мутаций, аллельной нагрузки *JAK2* (в динамике), *CALR*, дополнительных мутаций на динамику симптоматики, размера селезенки, достижения гематологического ответа, общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования, выживаемость без бластного криза и без прогрессирования миелофиброза при таргетной терапии.

Результаты. Исследуемые генетические факторы не имели статистически значимой корреляции с показателями гемограммы. Гематологический ответ у больных с мутациями *JAK2*, *CALR* выгодно отличался от ответа в группах с мутацией *MPL* и трижды негативным статусом (triple negative status, TNS). При исходно низкой аллельной нагрузке *JAK2*, *CALR* <50 % получена более высокая частота гематологического ответа.

Выявлены статистически значимые различия в 5-летней общей выживаемости в группах пациентов с TNS и мутациями *JAK2*, *CALR* ($p < 0,05$), с аллельной нагрузкой *CALR* <50 % и ≥50 % до начала терапии руксолитинибом ($p = 0,01$), с наличием или отсутствием положительной динамики аллельной нагрузки *JAK2* в процессе лечения ($p < 0,05$), отнесенных к разным группам патогенности дополнительных мутаций ($p < 0,05$), с различным количеством патогенных мутаций (1 или ≥2), наличием или отсутствием патогенных мутаций генов *ASXL1* ($p = 0,002$) и *SETBP1* ($p = 0,00001$). Статистически значимо различалась 5-летняя выживаемость без прогрессирования в когортах больных с наличием или отсутствием положительной динамики аллельной нагрузки *JAK2* в процессе лечения ($p < 0,05$), отнесенных к разным группам патогенности дополнительных мутаций ($p < 0,05$), с различным количеством патогенных мутаций (1 или ≥2), с наличием или отсутствием патогенной мутации гена *SETBP1* ($p = 0,003$). Выживаемость без прогрессирования не коррелировала с вариантом драйверной мутации или ее отсутствием, тем не менее все пациенты с TNS погибли от прогрессирования миелофиброза.

Статистически значимые различия в 5-летней выживаемости без развития бластного криза наблюдали между группами с мутациями *JAK2* и *MPL* ($p = 0,001$), *JAK2* и TNS ($p = 0,002$); в выживаемости без прогрессирования фиброза – между группами с патогенными и доброкачественными мутациями ($p = 0,031$), неопределенными и доброкачественными мутациями ($p = 0,001$).

Заключение. Результаты исследования выявили генетические маркеры, ассоциированные со снижением эффективности терапии руксолитинибом.

Ключевые слова: миелофиброз, первичный миелофиброз, постполицитемический миелофиброз, посттромбоцитомический миелофиброз, JAK2V617F, руксолитиниб, миелопролиферативное новообразование, таргетная терапия, секвенирование нового поколения, генетика, клиническая практика

Для цитирования: Виноградова О.Ю., Шихбабаева Д.И., Кобзев Ю.Н. и др. Молекулярные маркеры как возможные предикторы эффективности таргетной терапии миелофиброза: одноцентровое исследование. Онкогематология 2023;18(4):115–34. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-115-134>

Molecular markers as possible efficacy predictors of targeted therapy for myelofibrosis: single-center study

O.Yu. Vinogradova^{1,2,3}, D.I. Shikhbabaeva¹, Yu.N. Kobzev¹, A.L. Neverova¹, M.M. Pankraskina¹, S.G. Malakho¹, M.V. Chernikov¹, M.A. Murzabekova¹, A.G. Popova³, L.B. Egoryan⁴, A.V. Krechetova¹, V.V. Ptushkin^{1,2,3,4}

¹Moscow City Hematology Center, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Build 17, 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia;

³Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, Faculty of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁴Department of Hematology and Transfusiology named after. acad. I.A. Kassirskiy and A.I. Vorobyov, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Dzhariyat Ismailovna Shikhbabaeva djeri.shih@mail.ru

Background. Targeted therapy is the most promising in the treatment of myelofibrosis, but it is necessary to search for the reasons limiting its effectiveness. There are known factors negatively affecting the development of myelofibrosis, but data on their negative impact in the context of targeted therapy are scarce.

Aim. Assessing the impact of cytogenetic and genetic abnormalities on the course and therapy results for primary and secondary myelofibrosis during ruxolitinib therapy.

Materials and methods. The prospective study included 106 patients with myelofibrosis in the chronic phase (53 (50 %) men and 53 (50 %) women) who received ruxolitinib at the Moscow City Hematology Center, S.P. Botkin City Clinical Hospital. The median age of patients was 62 (18–84) years. The median disease duration before initiation of ruxolitinib therapy was 79 (1–432) months. Before therapy, genetic studies were performed, including next-generation sequencing. The median duration of ruxolitinib therapy was 33 (1–111) months. The influence of the cytogenetic landscape, driver mutations, allele burden of *JAK2* (over time) and *CALR*, additional mutations on the dynamics of symptoms, spleen size, achievement of hematological response, overall survival, progression-free survival, survival without blast crisis and without progression of myelofibrosis with targeted therapy was assessed.

Results. The studied genetic factors did not have a significant correlation with hemogram parameters. The hematological response in patients with *JAK2* and *CALR* mutations compared favorably with the response in the groups with the *MPL* mutation and triple negative status (TNS). Higher hematological response rate was obtained in the group with initially low allele burden <50 % of *JAK2* or *CALR*.

Significant differences in 5-year overall survival were found between groups of patients with TNS and *JAK2* and *CALR* mutations ($p < 0.05$); with *CALR* allele burden <50 % and ≥ 50 % before initiation of ruxolitinib therapy ($p = 0.01$); the presence or absence of positive dynamics of the *JAK2* allele burden during treatment ($p < 0.05$); additional mutations assigned to different pathogenicity groups ($p < 0.05$); with different number of pathogenic mutations (1 or ≥ 2), the presence or absence of pathogenic mutations in the *ASXL1* ($p = 0.002$) and *SETBP1* ($p = 0.00001$) genes.

The 5-year progression-free survival was significantly different in cohorts of patients with or without positive dynamics of the *JAK2* allelic load during treatment ($p < 0.05$); additional mutations assigned to different pathogenicity groups ($p < 0.05$); with a different number of pathogenic mutations (1 or ≥ 2), the presence or absence of a pathogenic mutation of the *SETBP1* gene ($p = 0.003$). Progression-free survival did not correlate with the type of driver mutation or its absence; however, all patients with TNS died from myelofibrosis progression.

Significant differences in 5-year blast crisis-free survival were observed between groups with *JAK2* and *MPL* mutations ($p = 0.001$), *JAK2* and TNS ($p = 0.002$); difference in 5-year survival without progression of fibrosis – between groups with pathogenic and benign ($p = 0.031$); uncertain and benign ($p = 0.001$) mutations.

Conclusion. The study identified genetic markers associated with decreased efficacy of ruxolitinib therapy.

Keywords: myelofibrosis, primary myelofibrosis, postpolycythemic myelofibrosis, postthrombocytopenic myelofibrosis, JAK2V617F, ruxolitinib, myeloproliferative neoplasm, targeted therapy, next generation sequencing, genetics, clinical practice

For citation: Vinogradova O.Yu., Shikhbabaeva D.I., Kobzev Yu.N. et al. Molecular markers as possible efficacy predictors of targeted therapy for myelofibrosis: single-center study. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(4):115–34. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-115-134>

Введение

Ph-негативные хронические миелопролиферативные новообразования (ХМПН) — группа гематологических заболеваний, характеризующихся избыточной продукцией дифференцированных гемопоэтических клеток миелоидного ряда. Нозологические формы ХМПН в основном классифицируются на основании вовлеченности различных миелопролиферативных ростков. Несмотря на их различия, классические ХМПН, к которым относятся истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и первичный миелофиброз, имеют сходство в морфологической картине костного мозга, высоком риске артериальных и венозных тромбозов и тенденцию к метаморфозе истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии во вторичный миелофиброз и всех 3 нозологических форм в бластную трансформацию (острый миелобластный лейкоз).

Общие черты являются внешним признаком единого патогенетического механизма этих заболеваний. Доказательство клональной природы ХМПН было получено еще в 1976 г. в работах J.W. Adamson и P.J. Fialkow [1]. В последние 15 лет было показано, что патогенез заболеваний этой группы связан с сигнальным путем JAK/STAT, который активируется связыванием различных лигандов с цитокиновыми рецепторами 1-го типа: рецептором тромбопоэтина, рецептором эритропоэтина и рецептором гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Соматические мутации, активирующие сигнальный путь JAK/STAT, приводят к усиленной пролиферации стволовых гемопоэтических клеток и клеток-предшественников и в итоге к расширению соответствующего ростка. Поэтому такие мутации названы драйверными мутациями фенотипа ХМПН [2]. Они затрагивают белки, вовлеченные в разные уровни сигнального пути JAK/STAT. В каскаде лиганд→рецептор→тирозинкиназа→фактор транскрипции→промотор повреждение любого звена приводит к изменению активности транскрипции. Драйверными мутациями фенотипа ХМПН являются мутации тирозинкиназы, рецептора или лиганда.

История открытия драйверных мутаций фенотипа ХМПН началась в 2005 г., когда несколько групп ученых обнаружили у большинства пациентов с ХМПН точечную мутацию V617F в экзоне 14 гена *JAK2*, приводящую к усилению тирозинкиназной активности кодируемой им янус-киназы [3–6]. Это наиболее часто обнаруживаемая фенотипическая драйверная мутация при миелопролиферативных новообразованиях (МПН). Она обнаруживается в 95 % случаев истинной полицитемии и в 50–60 % случаев эссенциальной тромбоцитемии и первичного миелофиброза [7–10]. Замена G>T в положении 1849 приводит к замене валина на фенилаланин в положении 617 полипептидной цепи и нарушает функцию подавления доменом JH2 киназной активности *JAK2*, что проявляется в избыточной активности янус-киназы [11]. Поскольку янус-киназа является промежуточной сигнальной молекулой для нескольких типов рецепторов, включая рецепторы

тромбопоэтина (MPL), эритропоэтина и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, мутация *JAK2V617F* может приводить к тромбоцитозу, эритроцитозу, лейкоцитозу. Конститутивная активация *JAK2V617F* вызывает повышение экспрессии молекул, связанных с воспалительным ответом, иммунной дисрегуляцией и манифестацией воспалительных состояний [12–14]. Цитокины, связанные с естественным иммунитетом, активно экспрессируются при МПН и выявляются также в стромальных клетках [13]. Предположительно этот процесс приводит к вовлечению стромы костного мозга и является причиной медуллярного фиброза и клональной экспансии [14]. В то же время в периферической крови гемопоэтические клетки, несущие мутацию *JAK2V617F*, взаимодействуя с эндотелием и иммунологическими молекулами, усиливают механизм имунотромбоза [15]. Значительно реже, примерно у 3 % пациентов с истинной полицитемией, встречается мутация в экзоне 12 *JAK2*, которая приводит к конститутивной активации тирозинкиназы и обычно сопровождается клинической картиной эритроцитоза [4, 5, 7].

Вторая фенотипическая для ХМПН драйверная мутация была обнаружена практически одновременно с первой. В 2006 г. выявлена мутация W515L в гене *MPL* у пациентов с первичным миелофиброзом [16]. Ген *MPL* кодирует рецептор тромбопоэтина, и нарушение его структуры воздействует на мегакариоцитарный росток. Эта драйверная мутация выявляется у 6–9 % пациентов с первичным миелофиброзом и у 3–4 % пациентов с эссенциальной тромбоцитемией, но обычно не встречается при истинной полицитемии [2].

Последней была обнаружена 2-я по частоте встречаемости фенотипическая драйверная мутация ХМПН — мутация гена *CALR*, кодирующего калретикулин — шаперонный белок эндоплазматического ретикулума. В результате делеции или инсерции в экзоне 9 гена происходит сдвиг рамки считывания на положение 1 [17, 18]. Это приводит к формированию аномального белка с нетипичным карбоксильным концом. Связывание мутантного белка с рецептором тромбопоэтина приводит к тромбопоэтин-независимой активации сигнального пути [19]. Мутантный *CALR* выявляется в 26 % случаев эссенциальной тромбоцитемии, в 18–31 % случаев первичного миелофиброза и не встречается при истинной полицитемии [9, 10, 20].

Около 10 % пациентов с эссенциальной тромбоцитемией и миелофиброзом не имеют ни одной из фенотипических драйверных мутаций и составляют группу трижды негативного статуса (triple negative status, TNS) [21]. В настоящее время известно, что трижды негативные варианты миелофиброза (отсутствие мутаций в генах *CALR*, *MPL*, *JAK2*) отличаются большей склонностью к лейкозной трансформации [22, 23].

В настоящее время практическая значимость указанных мутаций для диагностики классических ХМПН подтверждается включением их в основные критерии

для верификации данных нозологических форм, а также в прогностические шкалы. Так, значимость драйверных мутаций для миелофиброза учитывают прогностические шкалы MIPSS70 (Mutation-enhanced International Prognostic Scoring System for transplant-age patients), MIPSSv2 (версия 2.0 шкалы MIPSS70) и GIPSS (the Genetically Inspired Prognostic Scoring System). Шкала MIPSS70 основана на мутациях и клинических показателях, MIPSSv2 учитывает мутационный статус, кариотип и клинические показатели, GIPSS основана исключительно на мутациях и кариотипе. Кроме этого, существует прогностическая шкала MYSEC-PM (Myelofibrosis Secondary to PV and ET Prognostic Model), которая учитывает характер (первичный или вторичный) миелофиброза и определяет прогностическую роль мутационного статуса *CALR* при вторичном миелофиброзе. Для прогнозирования исхода после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток разработана прогностическая шкала MTSS (Myelofibrosis Transplant Scoring System), которая учитывает драйверные мутации *CALR* и *MPL* [24]. Драйверная мутация *JAK2* также учитывается при стратификации риска тромбгеморрагических осложнений при эссенциальной тромбоцитемии.

В последние годы возможности широкого использования секвенирования по Сенгеру, а также развитие секвенирования нового поколения (NGS) способствовали более подробному изучению генетического ландшафта и выявлению новых генетических факторов, приводящих к клональной эволюции и прогрессированию ХМПН. Различные мутации в генах эпигенетической регуляции (*TET2*, *DNMT3A*, *IDH1/2*), генах-транскрипторах (*TP53*, *RUNX1*, *IKZF1*) и генах сплайсинга (*SF3B1*, *U2AF1*, *SRSF2*) были определены как играющие роль в прогрессировании эссенциальной тромбоцитемии и истинной полицитемии во вторичный миелофиброз и острый лейкоз или из хронической фазы миелофиброза в бластный криз (БК), а также как ассоциированные с усилением миелодиспластического фенотипа [25]. Это подтверждается частыми находками мутаций в данных генах при миелодиспластическом синдроме и остром миелобластном лейкозе [26]. Часть этих мутаций модифицируют функцию стволовых клеток и клеток-предшественников и имеют ключевое значение при клональном гемопоэзе неопределенного значения (clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP), что приводит к нарушению миелоидной дифференцировки. Мутации в генах *ASXL1*, *IDH1/2*, *EZH2* или *SRSF2* выявляются у каждого 3-го пациента с первичным миелофиброзом и ассоциированы с более короткой общей выживаемостью (ОВ) и выживаемостью без прогрессирования (ВБП) [8]. Дополнительные мутации могут возникать как до фенотипических драйверных мутаций (в контексте CHIP), так и после их появления. При этом не выявлено взаимосвязи между CHIP-ассоциированными мутациями (*TET2*, *ASXL1*, *DNMT3A*) и фибротической прогресси-

ей, в то время как мутации в генах *SRSF2*, *U2AF1*, *SF3B1*, *IDH1/2*, *EZH2*, которые редко встречаются при CHIP, показали значимую корреляцию с прогрессией в фиброз [27].

В настоящее время эпигенетические мутации высокого риска включены в большие критерии диагностики миелофиброза [28], а также в указанные выше молекулярные шкалы его прогноза.

Исследователи единодушны в том, что изучение генетического ландшафта проливает свет на особенности течения и дает возможность прогнозирования ХМПН. В настоящее время генетические исследования этих нозологических форм решают несколько задач. С одной стороны, это поиск молекулярных нарушений, указывающих на конкретный диагноз внутри группы Ph-негативных ХМПН и особенности течения заболевания. Так, некоторые исследователи выделяют подтип миелофиброза с миелодеплетирующим фенотипом, связанный с молекулярным маркером *U2AF1*, характерным для варианта миелофиброза с цитопениями [29]. С другой стороны, это оценка риска трансформации в зависимости от выявленных дополнительных мутаций и их комбинаций [30, 31]. Еще одно важное направление — поиск предикторов эффективности ответа на лечение, в том числе таргетной терапии [24]. К настоящему времени разработан целый ряд таргетных препаратов различного механизма воздействия, направленных на терапию МПН, однако применение большинства из них при ХМПН находится на стадии клинических исследований [32].

На сегодняшний день в широкой клинической практике применяется только препарат руксолитиниб, направленный прежде всего на ингибирование янускиназ. Имеется определенный опыт его использования при всех 3 классических вариантах ХМПН, тем не менее опубликовано всего несколько работ, посвященных поиску молекулярных предикторов ответа на терапию этим препаратом. Несомненно, требуются дальнейшие исследования и только накопление и анализ полученных результатов позволят стратифицировать риски таргетной терапии, проводить более четкий выбор тактики лечения с учетом молекулярно-генетического статуса. Однако пока таких работ крайне мало.

Цель исследования — оценка влияния молекулярно-генетических и цитогенетических аномалий на течение и результаты таргетной терапии руксолитинибом первичного и вторичного миелофиброза.

Материалы и методы

В Московском городском гематологическом центре Городской клинической больницы им. С.П. Боткина наблюдаются 238 больных с классическими Ph-негативными МПН, которые получали терапию руксолитинибом. У 206 пациентов диагностирован первичный либо вторичный миелофиброз, у 31 — истинная полицитемия, у 1 — эссенциальная тромбоцитемия.

В настоящем проспективном исследовании проводилась оценка данных 106 больных, страдающих миелофиброзом в хронической фазе, получавших руксолитиниб, которым проведено комплексное генетическое обследование, в обязательном порядке включающее NGS. Необходимым для верификации диагноза миелофиброза (первичного, постполицитемического, посттромбоцитомического) являлось его гистологическое подтверждение. Диагноз первичного миелофиброза устанавливали на основании критериев Всемирной организации здравоохранения 2016 г. [33], диагноз постполицитемического, посттромбоцитомического миелофиброза — на основании критериев А. Tefferi и соавт. 2007 г. [34]. У 82 (77 %) из 106 пациентов диагностирован первичный миелофиброз, у 22 (21 %) — постполицитемический, у 2 (2 %) — посттромбоцитомический миелофиброз.

В исследуемой группе было равное число мужчин и женщин — по 53 (50 %) пациента в каждой когорте. Медиана возраста пациентов составила 62 (18–84) года. Медиана возраста при диагностике Ph-негативного МПН — 54 (14–81) года.

Медиана продолжительности заболевания до назначения руксолитиниба — 79 (1–432) мес (табл. 1).

Все больные до назначения руксолитиниба получали антиагрегантную терапию. Подавляющему числу пациентов назначали также другие виды лечения: гидроксимочевину — 93 (88 %) больным, интерферон α — 27 (25 %), эритропоэтины — 13 (12 %), иные химиотерапевтические препараты (бусульфан, 6-меркаптопурин, цитарабин) — 7 (7 %), даназол — 1 (1 %), децитабин — 1 (1 %), комбинацию венетоклакса и азациитидина — 1 (1 %). В 3 (3 %) случаях ранее была выполнена спленэктомия. У всех больных была зарегистрирована резистентность либо непереносимость ранее проведенного лечения. Терапию руксолитинибом в качестве 1-й линии лечения получили 3 (3 %) пациентов с учетом имеющейся группы высокого риска прогрессирования заболевания и изначально неблагоприятного прогноза (см. табл. 1).

Прогностическую оценку риска проводили в соответствии с клинической шкалой DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System, Динамическая международная прогностическая шкала) [35–38]. Более половины пациентов были отнесены к группам высокого риска (52 %; $n = 55$); промежуточного 2 — 38 % ($n = 40$), высокого — 14 % ($n = 15$). К группе низкого риска отнесены 17 % ($n = 18$) больных, промежуточного 1 — 31 % ($n = 33$). У подавляющего числа пациентов выявляли высокую степень фиброза: II — у 47 % ($n = 50$), III — у 48 % ($n = 51$). Только 5 (5 %) пациентов имели фиброз I степени (см. табл. 1).

К началу исследования в 75 % ($n = 79$) случаев наблюдали конституциональные симптомы (слабость, потливость, повышение температуры тела, снижение массы тела). Оценка симптомов проводили с использованием опросника МПН-10 [39]. У 94 % ($n = 100$)

пациентов определяли увеличение размера селезенки (нижний край выступал из-под реберной дуги более чем на 0 см), при этом массивную спленомегалию (нижний край селезенки выступал из-под реберной дуги более чем на 10 см) выявили у 67 % ($n = 71$) больных. Ряд пациентов (37 %; $n = 39$) нуждались в трансфузиях эритроцитсодержащих сред. В 12 % ($n = 13$) случаев пациенты перенесли тромбозы различной локализации (см. табл. 1).

Начальную дозу руксолитиниба определяли с учетом количества тромбоцитов: при $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ руксолитиниб назначали в дозе 5 мг 2 раза в сутки, при $100\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$ — в дозе 15 мг 2 раза в сутки, в случаях, когда количество тромбоцитов превышало $200 \times 10^9/\text{л}$, — по 20 мг 2 раза в сутки [40]. В дальнейшем дозу корректировали в зависимости от ответа на лечение и проявлений токсичности препарата. Оценка эффективности терапии руксолитинибом проводили в соответствии с критериями ответа IWG-MRT (International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment, Международная рабочая группа исследования и лечения миелопролиферативных новообразований) и ELN (European Leukemia Net, Европейская организация по диагностике и лечению лейкозов) [41].

Перед терапией руксолитинибом пациентам выполняли стандартное цитогенетическое исследование (при необходимости — флуоресцентную иммуногибридизацию (флуоресцентную *in situ* гибридизацию)), качественную и количественную полимеразную цепную реакцию (ПЦР) на выявление BCR-ABL, секвенирование по Сенгеру для определения мутации *JAK2*, мутаций *CALR* и *MPL*, а также динамики аллельной нагрузки мутации *JAK2* в процессе лечения руксолитинибом (динамика аллельной нагрузки *CALR* и *MPL* в исследовании не оценивалась). Поскольку в период начала терапии технической возможности выполнения NGS не было, ДНК из биологического материала, полученного перед началом таргетной терапии, аккумулировалась в биобанке до момента получения возможности проведения исследования.

Для проведения NGS выделяли ДНК из цельной крови набором реагентов «К-Сорб» (Синтол, Россия) по инструкции производителя. Чистоту ДНК и РНК определяли с помощью спектрофотометра NanoDrop OneC (Thermo Scientific, США), при этом для всех образцов соотношение $\text{OD}_{260}/\text{OD}_{280} > 1,8$. Концентрацию ДНК оценивали флуорометрическим количественным определением с использованием флуориметра Qubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific, США) с набором для анализа QuDye HS (Lumiprobe, Россия). В работе применяли готовую панель генов AmpliSeq for Illumina Myeloid Panel (Illumina Inc., США). Данная панель позволяет проводить мультиплексное целевое ПЦР-обогащение 17 генов полностью (экзоны и интроны) и 23 генов по горячим точкам. Пробоподготовку к NGS выполняли с использованием набора AmpliSeq™ Library PLUS for Illumina (Illumina Inc., США)

Таблица 1. Характеристика пациентов с миелофиброзом перед назначением руксолитиниба (n = 106)

Table 1. Characteristics of patients with myelofibrosis prior to ruxolitinib prescribing (n = 106)

Показатель Parameter	Значение Value	Показатель Parameter	Значение Value
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	53 (50) 53 (50)	Медиана длительности заболевания от диагностики до начала терапии руксолитинибом (диапазон), мес Median disease duration from diagnosis to initiation of ruxolitinib therapy (range), months	79 (1–432)
Медиана возраста при верификации диагноза (диапазон), лет Median age at diagnosis verification (range), years	54 (14–81)	Наличие тромбозов в анамнезе, n (%) History of thrombosis, n (%)	13 (12)
Медиана возраста при назначении руксолитиниба (диапазон), лет Median age at ruxolitinib prescription (range), years	62 (18–84)	Риск по DIPSS, n (%): DIPSS risk, n (%): низкий low промежуточный 1 intermediate 1 промежуточный 2 intermediate 2 высокий high	18 (17) 33 (31) 40 (38) 15 (14)
Фаза заболевания при верификации диагноза, n: Disease phase at diagnosis verification, n: хроническая chronic бластный криз blast crisis	106 0	Степень фиброза, n (%): Fibrosis degree, n (%): I II III	5 (5) 50 (47) 51 (48)
Фаза заболевания во время назначения терапии руксолитинибом, n: Disease phase at ruxolitinib prescription, n: хроническая chronic бластный криз blast crisis	106 0	Наличие симптомов опухолевой интоксикации, n (%) Presence of tumor intoxication symptoms, n (%)	79 (75)
Ранее проводимая терапия, n (%): Previous therapy, n (%): гидроксимочевина hydroxyurea интерферон α interferon α эритропоэтины erythropoietins другая химиотерапия other chemotherapy даназол danazol венетоклак + азацитидин venetoclax + azacitidine децитабин decitabine спленэктомия splenectomy	93 (88) 27 (25) 13 (12) 7 (7) 1 (1) 1 (1) 1 (1) 3 (3)	Спленомегалия (>0 см из-под реберной дуги), n (%) Splenomegaly (>0 cm below the costal arch), n (%) Массивная спленомегалия (≥10 см из-под реберной дуги), n (%) Massive splenomegaly (≥10 cm below the costal arch), n (%) Зависимость от гемотрансфузий, n (%) Blood transfusion dependence, n (%)	100 (94) 71 (67) 39 (37)

Примечание. DIPSS – Динамическая международная прогностическая шкала.
Note. DIPSS – Dynamic International Prognostic Scoring System.

с индексированием AmpliSeq™ UD Indexes for Illumina® (Illumina Inc., США) по инструкции производителя. Секвенирование проводили на приборе MiSeqDx (Illumina Inc., США) с набором MiSeq Reagent Kit v3 (600-cycle) (Illumina Inc., США).

Для анализа полученных данных использовали приложения для ампликонов ДНК (Illumina Inc., США) от BaseSpace™ Sequence Hub. Варианты были отобраны, отфильтрованы с помощью различных баз данных, включая COSMIC (<http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>), VarSome (<https://varsome.com>) и ClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>), и классифицированы в соответствии со стандартами и рекомендациями AMP/

ASCO/CAP (Association for Molecular Pathology/College of American Pathologists/American Society of Clinical Oncology), ClinGen (Clinical Genome Resource), CGC (Cancer Genomics Consortium), VICC (Variant Interpretation for Cancer Consortium) по интерпретации и отчетности соматических вариантов [42, 43].

Результаты настоящего проспективного клинического исследования проанализированы в августе 2023 г. Для оценки характеристик исследуемых групп, длительности терапии, частоты достижения ответов использовали методы описательной статистики. Для сравнения показателей применяли непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Для построения кривой

ОВ продолжительность жизни больных рассчитывали от даты начала терапии до смерти по любой причине, кроме смерти от новой коронавирусной инфекции COVID-19. ВБП оценивали по сроку жизни пациентов от даты начала терапии до прогрессирования миелофиброза, или бластной трансформации, или смерти по этим причинам. Кривые выживаемости построены методом Каплана–Майера. Проверку статистической значимости различий проводили методом *log-rank*-теста с расчетом χ^2 -критерия Пирсона. Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми. Сбор и анализ данных выполняли в программе Microsoft Excel 14 в составе пакета Microsoft Office 2010.

Результаты

Результаты комплексного генетического исследования больных миелофиброзом, проведенного перед началом терапии руксолитинибом

У 98 (93 %) из 106 пациентов при диагностике методом секвенирования по Сенгеру выявлены драйверные мутации: у 68 (64 %) – мутация JAK2V617F, у 5 (5 %) – гена *MPL*, у 25 (24 %) – гена *CALR* (тип 1 – у 23 больных, редкие варианты – у 2, тип 2 не выявлен ни у кого). В 8 (7 %) случаях результат был отрицательным, диагностирован TNS относительно драйверных мутаций.

Всем 106 пациентам было выполнено NGS. Их мутационный статус перед терапией руксолитинибом отражен на рис. 1, где продемонстрировано количество мутаций в каждом исследованном гене у каждого пациента. При этом при распределении выявленных мутаций по типам значимые мутации (миссенс-мутации, мутации со сдвигом рамки считывания, инсерции/делеции, образование стоп-кодона, мутации в регионе сплайсинга) составили 12,3 % от общего количества (рис. 2).

При анализе клинических данных для выявления предикторов эффективности терапии руксолитинибом

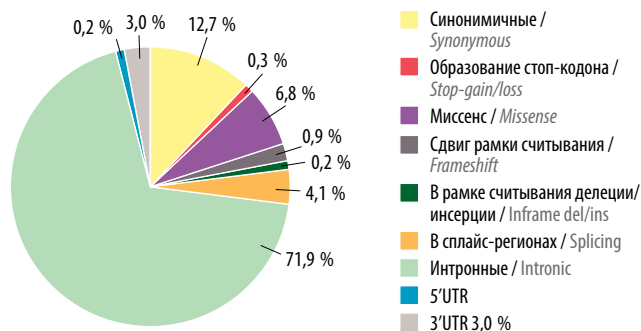


Рис. 2. Распределение выявленных мутаций по типам (n = 106)
Fig. 2. Distribution of identified mutations by type (n = 106)

в данной работе учитывали только значимые мутации, оказывающие влияние на формирование белка, так как именно они, вероятнее всего, могут иметь различное клиническое значение. Такие мутации были определены в 35 генах исследуемой панели. Частота встречаемости мутаций в этих генах у пациентов исследуемой группы представлена на рис. 3, а.

При этом патогенные мутации с доказанным отрицательным клиническим значением определялись лишь в 13 генах: *ASXL1*, *MPL*, *CBL*, *EZH2*, *KRAS*, *NRAS*, *NF1*, *CALR*, *JAK2*, *PHF6*, *SETBP1*, *IDH1*, *IDH2*. Выявление драйверных мутаций JAK2V617F, *MPL*, *CALR* соответствовало ранее полученным результатам секвенирования по Сенгеру. Мутации неопределенного значения выявлены в 29 генах, мутации, признанные по данным литературы доброкачественными, – в 16 (рис. 3, б).

Общепринято разделение выявляемых мутаций по клинической значимости на 5 групп: патогенные, вероятно патогенные, неопределенного значения, вероятно доброкачественные, доброкачественные [42]. В соответствии с этим мы разделили пациентов на группы больных, имеющих патогенные мутации (за исклю-

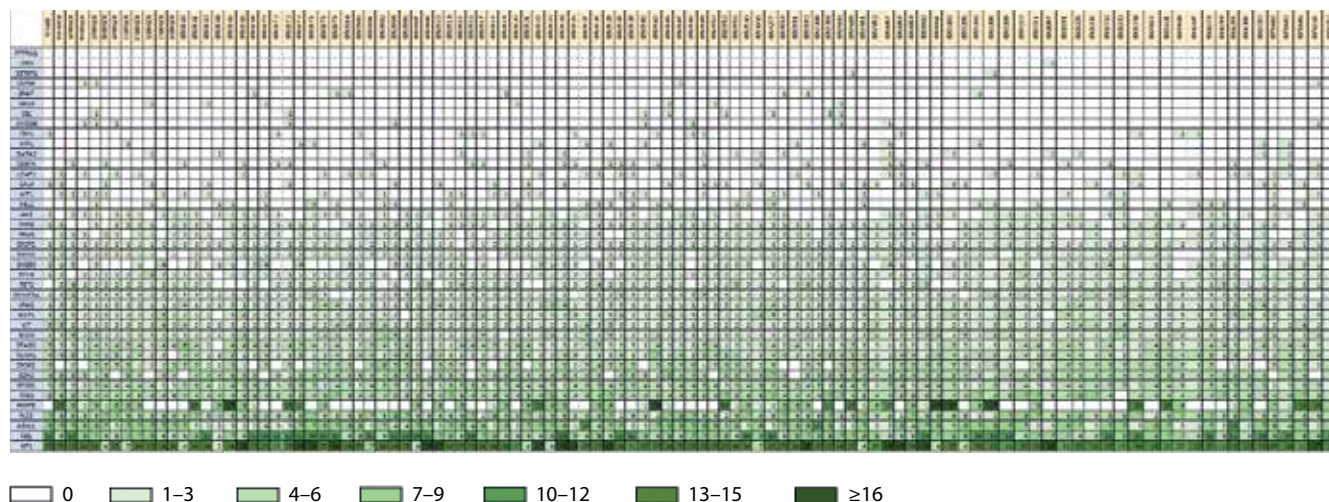


Рис. 1. Мутационный статус пациентов с миелофиброзом до терапии руксолитинибом (n = 106)

Fig. 1. Mutation status of patients with myelofibrosis before ruxolitinib therapy (n = 106)

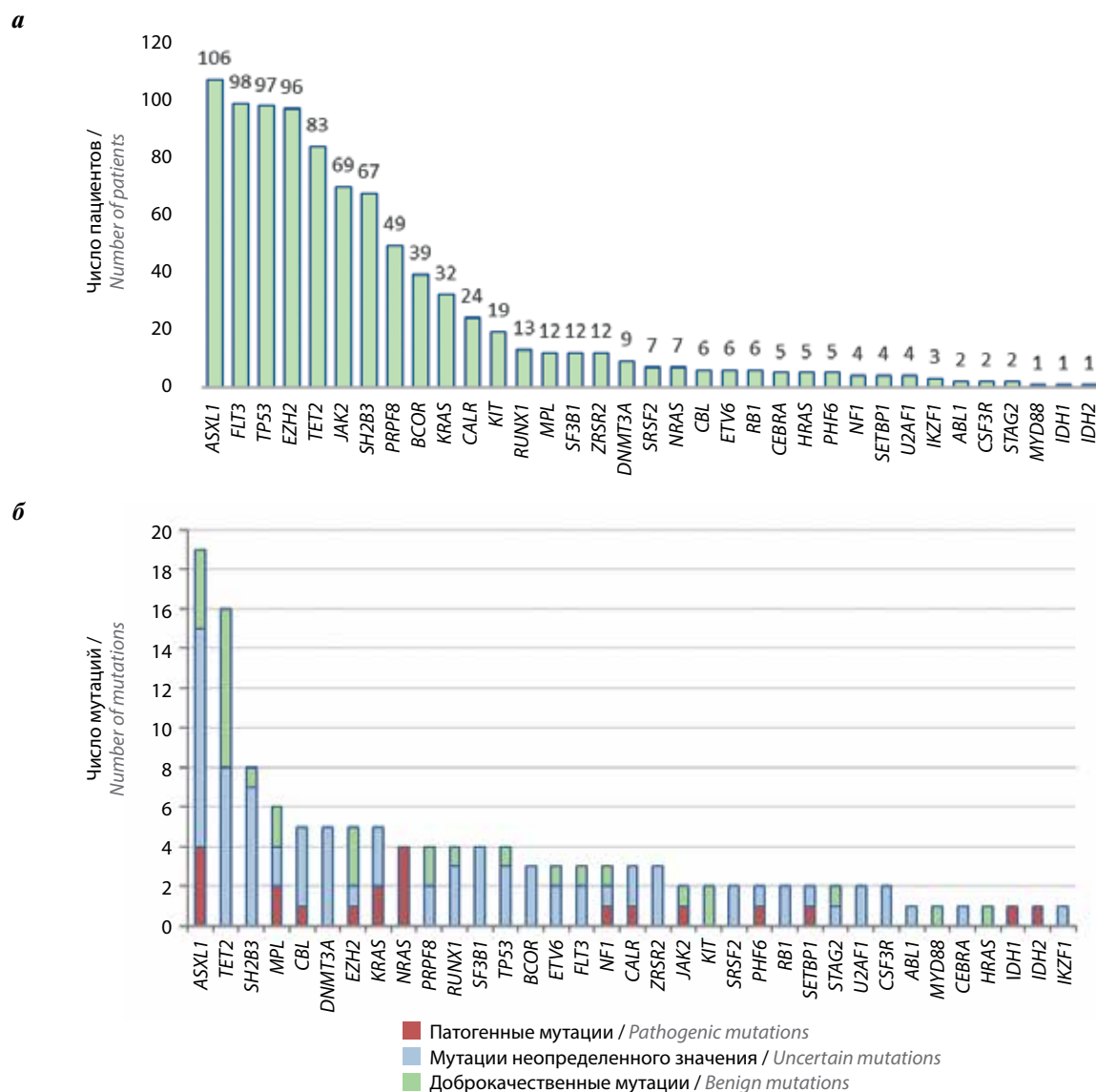


Рис. 3. Число пациентов, имеющих значимые экзомные мутации и мутации в регионах сплайсинга в исследованных генах (а) и распределение этих мутаций по клинической значимости (б)

Fig. 3. Number of patients with significant exome mutations and mutations in splicing regions in the studied genes (a) and distribution of these mutations according to clinical significance (b)

чением *JAK2*, *CALR*, *MPL*); не имеющих их, но имеющих мутации неопределенного значения; имеющих только доброкачественные мутации. Больных без патогенных мутаций, но с мутациями вероятно патогенного значения в нашей когорте не выявлено. Малочисленную ($n = 2$) группу больных, не имеющих патогенные мутации и мутации неопределенного значения, но имеющих вероятно доброкачественные, отдельно не рассматривали, объединив ее с группой доброкачественных мутаций.

Медиана аллельной нагрузки *JAK2V617F* до терапии руксолитинибом составила 60 (5,7–97,9) %, гена *CALR* – 49,8 (33,6–88,0) %, гена *MPL* – 68,64 (46,1–98,7) %.

Благодаря получению молекулярно-генетических характеристик больные были распределены по группам риска в соответствии с молекулярными шкалами

MIPSSv2 и GIPSS. В соответствии с критериями MIPSSv2 к группе низкого риска отнесены 4 % ($n = 4$) больных, промежуточного 1 – 28 % ($n = 30$), промежуточного 2 – 57 % ($n = 60$), высокого – 11 % ($n = 12$). Согласно критериям GIPSS – 21 % ($n = 12$), 54 % ($n = 31$), 21 % ($n = 12$) и 4 % ($n = 2$) больных соответственно.

Всем больным была проведена качественная и количественная ПЦР на наличие транскрипта BCR-ABL для исключения диагноза хронического миелолейкоза. Во всех случаях имел место отрицательный результат.

Стандартное цитогенетическое исследование (G-banding) клеток костного мозга перед началом исследования выполнено 57 пациентам. У 34 (60 %) из них определен нормальный кариотип. У остальных больных имели место его качественные и/или количественные

изменения, в том числе у 4 пациентов выявлены аномалии неблагоприятного прогноза (+8, перестройки 11q23, комплексный кариотип). Цитогенетические характеристики пациентов отражены в табл. 2.

Таблица 2. Цитогенетическая характеристика клеток костного мозга перед началом терапии руксолитинибом

Table 2. Cytogenetic characterization of bone marrow cells before ruxolitinib therapy initiation

Кариотип Karyotype	n	%
Нормальный кариотип Normal karyotype	34	60
Нет митозов No mitoses	1	2
Делеция 13q 13q deletion	4	7
Трисомия 8 Trisomy 8	1	2
Трисомия 9 Trisomy 9	2	3,5
Комплексный кариотип Complex karyotype	2	3,5
46,XYdel(20)(q12)	1	2
del20, t(6;15)	1	2
t(10;12)	1	2
t(1;7)	1	2
Делеция 11q 11q deletion	1	2
Трисомия 1 Trisomy 1	1	2
Патология хромосом 1, 9 Pathology of chromosomes 1, 9	1	2
Структурные нарушения хромосомы 18 Structural abnormalities of chromosome 18	1	2
46,XX,dup(1)(q11q44[5]/46,XX[15]	1	2
46,XY,del(20)(q11.2q13.1)[9]/46,XY,der(8),der(13)[2]/46XY[19]	1	2
t(12;17)	1	2
t(7;12)	1	2
Клон с дериватом хромосомы 20 и субклон с транслокацией 3;12 и дополнительным дериватом 20 A clone with a derivative of chromosome 20 and a subclone with translocation 3;12 and an additional derivative 20	1	2

Результаты лечения руксолитинибом больных миелофиброзом, их взаимосвязь с генетическими нарушениями

Медиана продолжительности терапии руксолитинибом составила 33 (1–111) мес.

Значительное уменьшение выраженности конституциональной клинической симптоматики наблюдалось у всех пациентов (имеющих симптомы) с самого начала таргетной терапии и далее на протяжении лечения. Доля больных, имеющих симптоматику, снизилась к 6 мес на 58 %, к 12 мес — на 71 %, к 24 мес — на 93 %, к 36 мес — на 98 %. У остальных пациентов выраженность симптоматики как в течение первого года лечения, так и в дальнейшем имела тенденцию к уменьшению и к 5 годам наблюдения отсутствовала у 25 (96 %) из 26 пациентов. Снижение выраженности симптомов и улучшение общего самочувствия больных с трофологической недостаточностью сопровождалось увеличением массы тела.

Динамика уменьшения выраженности симптомов опухолевой интоксикации по данным исследования не имела достоверной ассоциативной связи с вариантом драйверных мутаций или их отсутствием, уровнем аллельной нагрузки *JAK2* и *CALR* перед назначением руксолитиниба, выраженностью уменьшения аллельной нагрузки *JAK2* во время лечения, цитогенетической картиной при назначении препарата, принадлежностью к группе патогенности дополнительных мутаций, количеством патогенных мутаций ($p > 0,05$).

При этом медиана времени достижения полного отсутствия конституциональной клинической симптоматики все же отличалась в группах пациентов с аллельной нагрузкой *JAK2*: <50 % — 3 мес и ≥ 50 % — 6 мес. Кроме этого, у больных со стартовой аллельной нагрузкой *JAK2* <50 % при терапии руксолитинибом симптоматика была купирована в 100 % случаев, тогда как при исходно более высоком уровне аллельной нагрузки *JAK2* ≥ 50 % она сохранялась к сроку 60 мес лечения руксолитинибом у 6 % больных.

Среди пациентов с мутацией *CALR* в процессе терапии симптоматика была купирована во всех случаях, однако в когорте с уровнем аллельной нагрузки *CALR* до начала лечения руксолитинибом <50 % медиана времени купирования симптоматики составила 3 мес, тогда как при аллельной нагрузке ≥ 50 % — 9 мес.

Также медиана срока окончательного купирования симптомов интоксикации под воздействием руксолитиниба отличалась в группе пациентов, достигших снижения аллельной нагрузки *JAK2* более чем на 50 %, по сравнению с группой больных, не достигших такого снижения, — 2,9 и 6 мес соответственно.

Параллельно со снижением конституциональных симптомов у пациентов наблюдали значительное уменьшение размера селезенки. К 12 мес лечения руксолитинибом доля больных с массивной спленомегалией (селезенка выступает из-под края реберной дуги на ≥ 10 см) снизилась с 67 до 17 %, в дальнейшем — до 8 %.

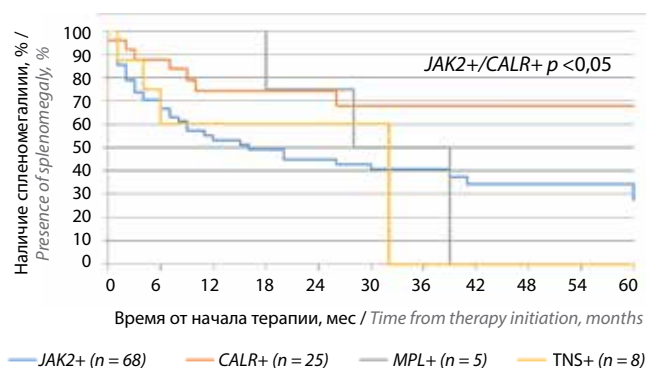


Рис. 4. Динамика нормализации размера селезенки в процессе терапии руксолитинибом миелофиброза при разных вариантах драйверных мутаций: JAK2+ (n = 68), CALR+ (n = 25), MPL+ (n = 5), трижды негативный статус+ (TNS+) (n = 8)

Fig. 4. Spleen size normalization dynamics during the ruxolitinib therapy of patients with myelofibrosis with different types of driver mutations: JAK2+ (n = 68), CALR+ (n = 25), MPL+ (n = 5), triple negative status+ (TNS+) (n = 8)

Доля пациентов со спленомегалией (селезенка выступает из-под края реберной дуги) снизилась к 6 мес терапии руксолитинибом на 28 %, к 12 мес — на 38 %, к 24 мес — на 46 %, к 36 мес — на 52 %. Размер селезенки нормализовался к году лечения руксолитинибом в 45 % случаев, к 5-летнему периоду наблюдения этот показатель соответствовал 64 %.

Динамика уменьшения размера селезенки статистически значимо различалась в группах больных с мутациями JAK2 и CALR, медиана времени нормализации размера селезенки в первом случае составила 16 мес, во втором — не достигнута (рис. 4).

Анализ показал, что динамика уменьшения размера селезенки не имела достоверной ассоциативной связи с уровнем аллельной нагрузки JAK2 и CALR перед назначением руксолитиниба, динамикой аллельной нагрузки JAK2 во время лечения, цитогенетической картиной при назначении препарата, принадлежностью к группе патогенности дополнительных мутаций,

количеством патогенных мутаций ($p > 0,05$). Однако отмечены различия в показателях медианы времени уменьшения размера селезенки до нормы в группах пациентов со снижением аллельной нагрузки JAK2 более чем на 50 % (7 мес) от группы пациентов с уменьшением нагрузки менее чем на 50 % (15 мес).

Клинико-гематологический ответ на терапию у большинства пациентов был получен уже к 1-му месяцу лечения руксолитинибом. К этому сроку как минимум стабилизация заболевания была достигнута у 91 % больных. При этом полный ответ наблюдали в 1 % случаев, частичный — в 13 %, клиническое улучшение — в 21 %, стабилизацию состояния — в 56 %. К 3 мес терапии эти показатели соответствовали 3, 18, 34 и 36 %, к 12 мес — 7, 27, 21 и 31 %, к 5 годам — 8, 36, 20 и 23 %. Ответ не был достигнут у 9 (8 %) больных.

У пациентов с мутациями JAK2 и CALR ответ был сопоставим. Однако у больных с мутацией CALR не наблюдалось случаев прогрессирования заболевания в отличие от пациентов с другими драйверными мутациями или их отсутствием.

В случаях исходно более низкой аллельной нагрузки JAK2 (<50 %) отмечены тенденция к более высокой частоте достижения ответа на терапию руксолитинибом и отсутствие случаев прогрессирования заболевания по сравнению с ситуациями, при которых аллельная нагрузка JAK2 перед началом терапии руксолитинибом была ≥ 50 % (рис. 5, а). У больных с мутацией CALR при исходно более низкой аллельной нагрузке (<50 %) наблюдались более высокая эффективность терапии и меньшее количество случаев отсутствия какого-либо ответа или только стабилизации состояния по сравнению с ситуациями, когда аллельная нагрузка CALR ≥ 50 % (рис. 5, б). В группах пациентов, имеющих патогенные дополнительные мутации, эффективность терапии была ниже: имелась тенденция к меньшей частоте достижения полного, частичного ответа на терапию или хотя бы клинического улучшения (рис. 5, в).

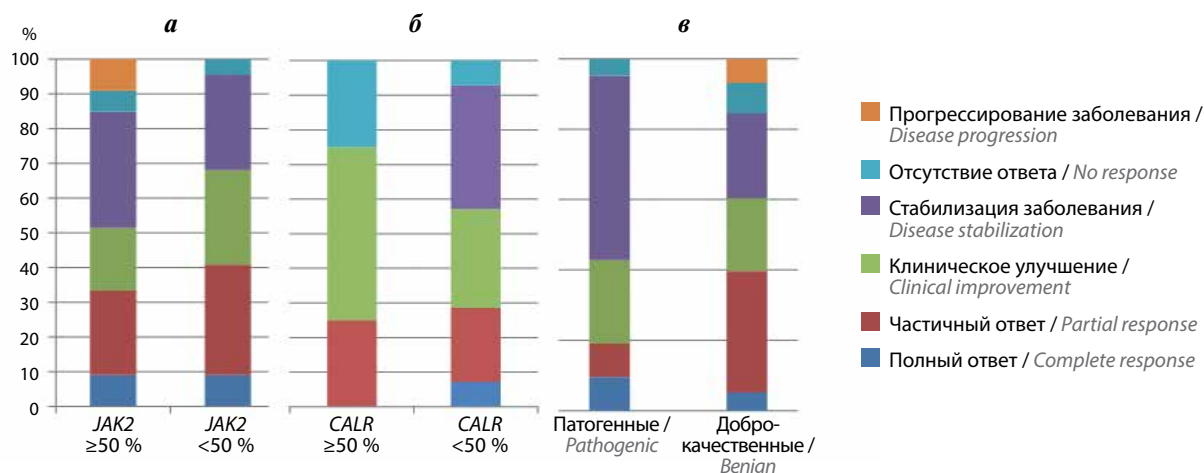


Рис. 5. Частота ответа на терапию руксолитинибом к 12 мес лечения у больных миелофиброзом при разном уровне аллельной нагрузки JAK2 (а) и CALR (б), а также в зависимости от выявленных дополнительных мутаций (в)

Fig. 5. Response rate to ruxolitinib at 12 months of therapy in patients with myelofibrosis with different levels of allelic load of JAK2 (a) and CALR (б), and depending on additional mutations identified (в)

Данные гемограммы на протяжении терапии в целом свидетельствовали о положительной динамике ее показателей. Уровень лейкоцитов и процент бластных клеток периферической крови при терапии руксолитинибом имели тенденцию к снижению, показатели содержания гемоглобина и тромбоцитов в крови статистически значимо улучшились. Медиана уровня гемоглобина перед назначением руксолитиниба составляла 92 г/л, к 12 мес терапии этот показатель вырос до 100 г/л, к 36 мес — до 110 г/л, к 60 мес — до 120 г/л. Достигнутый уровень в большинстве случаев оставался стабильным на протяжении всего периода наблюдения. В результате уменьшилась зависимость пациентов от трансфузий эритроцитосодержащих сред. Уже в первые 12 мес лечения введение эритроцитосодержащих сред не требовалось 16 (41 %) из 39 больных, зависящих от трансфузий в начале терапии. В дальнейшем их число сократилось еще в 4 раза. При анализе динамики уровня тромбоцитов, медиана которых перед началом терапии составила $143 (11–1101) \times 10^9/\text{л}$, обратили внимание на нормализацию показателя у большинства пациентов с исходными высокими и низкими значениями уже к 3-му месяцу терапии, в дальнейшем этот эффект, как правило, был стабилен.

При проведении исследования не выявлено статистически значимых корреляций динамики отдельных показателей гемограммы с исследуемыми на этапе начала терапии руксолитинибом параметрами генетического статуса и цитогенетическими аномалиями.

При оценке молекулярно-генетического ответа на терапию руксолитинибом пациентов с мутацией *JAK2V617F* выявлена положительная динамика аллельной нагрузки. Перед назначением руксолитиниба ее медиана составляла 60 (5,7–97,9) %, в дальнейшем в 50 % случаев уровень аллельной нагрузки снизился более чем на 50 %.

Продолжают получать терапию руксолитинибом 60 (57 %) из 106 больных. У 3 (5 %) из них сохраняется полный клинико-гематологический ответ, у 20 (33 %) — частичный, у 4 (7 %) — клиническое улучшение, у 27 (45 %) — стабилизация заболевания. У 6 (10 %) пациентов, продолжающих в настоящее время терапию руксолитинибом, отмечено прогрессирование заболевания: у 2 — развитие БК, у 4 — значительное усугубление фиброза костного мозга, им продолжена терапия руксолитинибом в комбинации с венетоклаксом либо азацитидином. В процессе лечения у 5 (5 %) из 106 пациентов наблюдали эпизоды венозных тромбозов.

За весь период терапии руксолитинибом случаи прогрессирования заболевания (БК или прогрессирование фиброза) зафиксированы у 29 (27 %) больных. Показатель ВБП к году лечения составил 75 %, к 2 годам — 68 %, к 5 годам — 36 %.

Руксолитиниб был отменен у 46 (43 %) больных. Причиной отмены препарата явились: отсутствие эффекта от терапии — у 9 (8 %), серьезное нежелательное явление (гепатотоксичность — повышение уровня

трансаминаз III–IV степени) — у 4 (4 %), летальные исходы — у 33 (31 %). В 23 (21 %) случаях смерть пациентов была связана с прогрессированием заболевания (развитие БК или прогрессирование миелофиброза), в 10 случаях — с COVID-19. Ранее мы публиковали данные о влиянии новой коронавирусной инфекции на показатель ОБ больных миелофиброзом, получающих руксолитиниб [44].

Показатель ОБ к году лечения составил 86 %, без учета погибших от COVID-19 — 88 %, к 2 годам — 78 и 81 %, к 5 годам — 57 и 62 % соответственно.

В исследовании выявлены статистически значимые различия в показателях ОБ в группах пациентов с TNS и мутациями *JAK2* и *CALR* (рис. 6). Медиана ОБ больных с наличием мутаций *JAK2* и *CALR* не достигнута, у пациентов с мутацией *MPL* составила 39 мес, с TNS — 9 мес. Достоверные ассоциации ВБП с наличием конкретных драйверных мутаций или их отсутствием не обнаружены. Однако надо отметить, что все пациенты с TNS по драйверным мутациям погибли от прогрессирования заболевания.

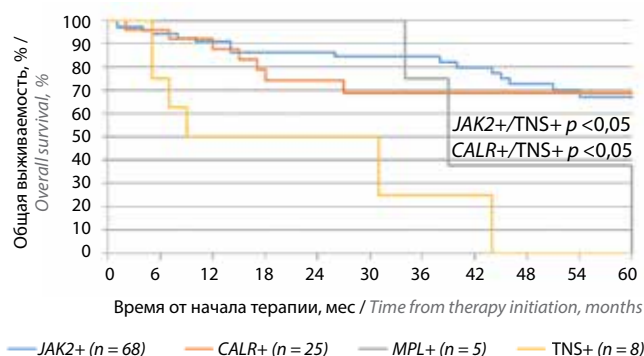


Рис. 6. Общая выживаемость больных миелофиброзом, получавших руксолитиниб, в зависимости от типа драйверной мутации: *JAK2*+ ($n = 68$), *CALR*+ ($n = 25$), *MPL*+ ($n = 5$), трижды негативный статус+ (*TNS*+ ($n = 8$))

Fig. 6. Overall survival of patients with myelofibrosis receiving ruxolitinib, depending on the type of driver mutation: *JAK2*+ ($n = 68$), *CALR*+ ($n = 25$), *MPL*+ ($n = 5$), triple negative status+ (*TNS*+ ($n = 8$))

В исследовании не выявлена ассоциация уровня аллельной нагрузки *JAK2* перед терапией руксолитинибом с показателями ОБ и ВБП. При этом ОБ статистически значимо различалась ($p = 0,01$) в группах пациентов с изначальной аллельной нагрузкой *CALR* <50 и ≥ 50 % (рис. 7). Медиана ОБ при 5-летнем сроке наблюдения в когорте с аллельной нагрузкой <50 % не достигнута, в то время как при исходной аллельной нагрузке ≥ 50 % она составила 18 мес. Таких различий для показателя ВБП не обнаружено, однако обращает на себя внимание тот факт, что медиана ВБП у больных с изначальной более низкой или высокой нагрузкой *CALR* различалась вдвое — 36 и 18 мес соответственно.

Также были выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) различия в показателях ОБ и ВБП у пациентов с положительной динамикой аллельной нагрузки

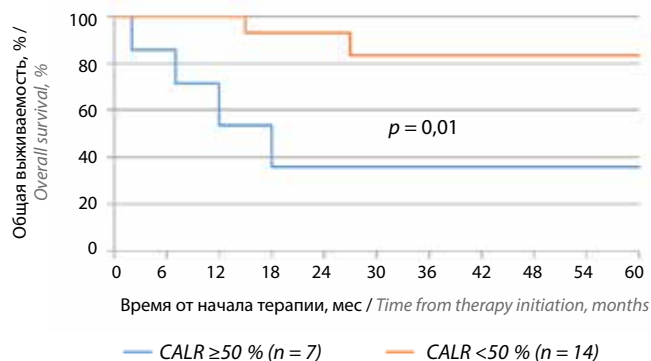


Рис. 7. Общая выживаемость больных миелофиброзом в зависимости от аллельной нагрузки CALR перед началом терапии руксолитинибом
Fig. 7. Overall survival of patients with myelofibrosis, depending on CALR allelic load before starting ruxolitinib therapy

JAK2 (оценивалось снижение на 20 % и более) и ее отсутствием (рис. 8). Медиана показателей ОВ и ВБП у больных с уменьшением нагрузки не достигнута, при отсутствии динамики медиана ОВ составила 41 мес, ВБП — 22 мес.

Кроме этого, обнаружены статистически значимые ($p < 0,05$) различия в показателях ОВ и ВБП у пациентов разных групп патогенности дополнительных мутаций (NGS) (рис. 9). Медиана ОВ больных, имеющих патогенные дополнительные мутации, составила 51 мес, в группах с неопределенными и доброкачественными мутациями она не достигнута. Медиана ВБП в этих группах составила 28, 12 и 44 мес соответственно.

В исследовании также выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) различия в показателях ОВ и ВБП у больных с разным количеством патогенных мутаций: 1 или ≥ 2 (рис. 10). Медиана ОВ в случаях, когда наблюдали

не более 1 патогенной мутации, составила 54 мес, при наличии ≥ 2 мутаций — 8 мес, т. е. отличалась в 6,7 раза. Медиана ВБП больных с 1 патогенной мутацией — 38 мес, при наличии ≥ 2 — 5 мес, т. е. различалась в 7,5 раза.

В исследовании не наблюдали статистически значимых ассоциаций ОВ и ВБП с кариотипом больных перед назначением руксолитиниба. При этом необходимо отметить, что все пациенты с неблагоприятными цитогенетическими аномалиями имели прогрессирование заболевания и погибли, в то время как медиана ОВ больных с нормальным кариотипом не достигнута, а медиана ВБП соответствовала 49 мес.

В данной работе прогрессирование заболевания рассматривали как наступление БК (у 6,6–7,0 % пациентов) или прогрессирование миелофиброза (у 20,7–22,0 % пациентов). Частота развития БК коррелировала с типом драйверной мутации (рис. 11). Статистически значимые различия наблюдались между группами с мутациями *JAK2* и *MPL* ($p = 0,001$), *JAK2* и *TNS* ($p = 0,002$). Медиана выживаемости без развития БК в группах больных с мутациями *JAK2* и *CALR* не достигнута, при мутации *MPL* она составила 27 мес, при отсутствии драйверных мутаций — 44 мес. У всех пациентов 2 последних групп развился БК.

Выживаемость без развития БК не имела статистически значимой зависимости от уровня аллельной нагрузки *JAK2* на начало терапии руксолитинибом, однако случаев БК у пациентов с аллельной нагрузкой *JAK2* < 50 % не было. Также не выявлено статистически значимых корреляций с нагрузкой *CALR* на начало терапии, при этом у всех пациентов с изначальной аллельной нагрузкой ≥ 50 % за 5 лет терапии развился БК. Вариант кариотипа и отнесение больных к различным группам дополнительных патогенных мутаций также достоверно не сказались на показателе выжи-

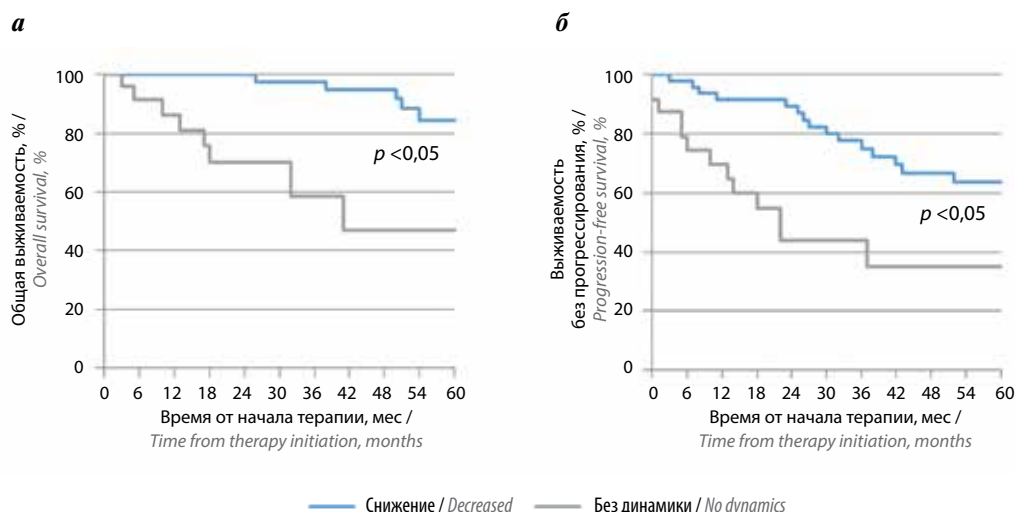


Рис. 8. Общая выживаемость (а) и выживаемость без прогрессирования (б) больных миелофиброзом в зависимости от динамики аллельной нагрузки *JAK2* во время терапии руксолитинибом
Fig. 8. Overall survival (a) and progression-free survival (b) of patients with myelofibrosis, depending on dynamics of *JAK2* allelic load during ruxolitinib therapy

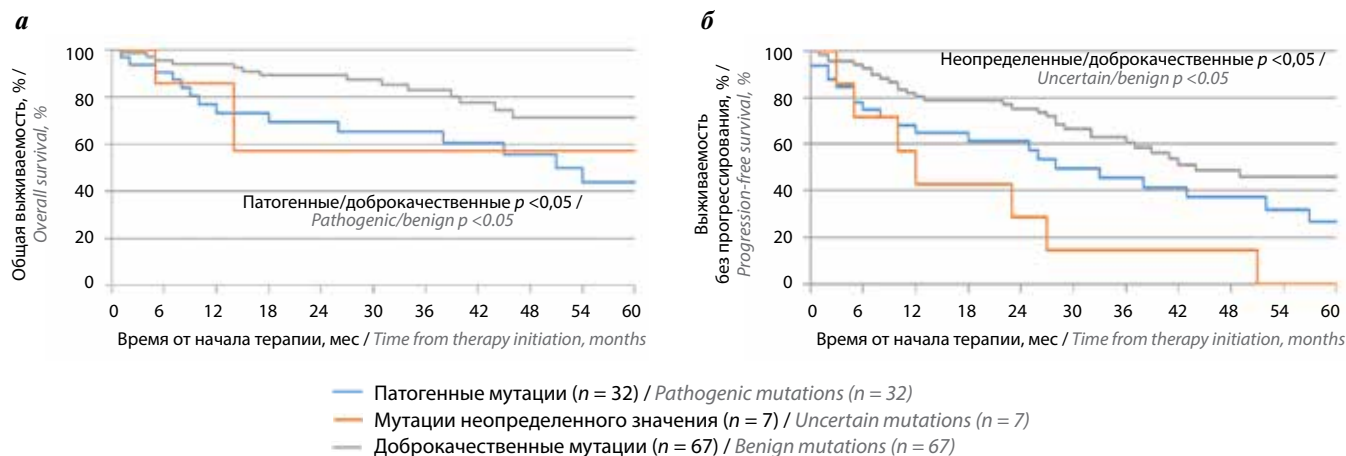


Рис. 9. Общая выживаемость (а) и выживаемость без прогрессирования (б) больных миелофиброзом, получавших руксолитиниб, в зависимости от типа выявленных дополнительных мутаций: патогенных (n = 32), неопределенного значения (n = 7), доброкачественных (n = 67)
Fig. 9. Overall survival (a) and progression-free survival (b) of patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib, depending on the type of additional mutations identified: pathogenic mutations (n = 32), mutations of uncertain significance (n = 7), benign mutations (n = 67)

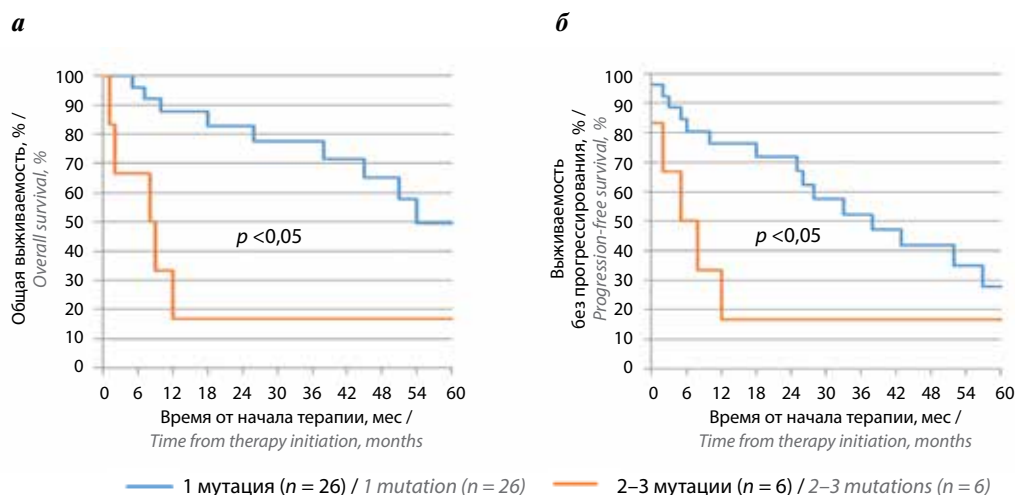


Рис. 10. Общая выживаемость (а) и выживаемость без прогрессирования (б) больных миелофиброзом, получавших руксолитиниб, в группе патогенных мутаций (выявленных секвенированием нового поколения) в зависимости от количества патогенных мутаций у пациента: 1 мутация (n = 26), 2–3 мутации (n = 6)
Fig. 10. Overall survival (a) and progression-free survival (b) of patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib, in the group of pathogenic mutations (next generation sequencing), depending on the number of pathogenic mutations detected in the patient: 1 mutation (n = 26), 2–3 mutations (n = 6)

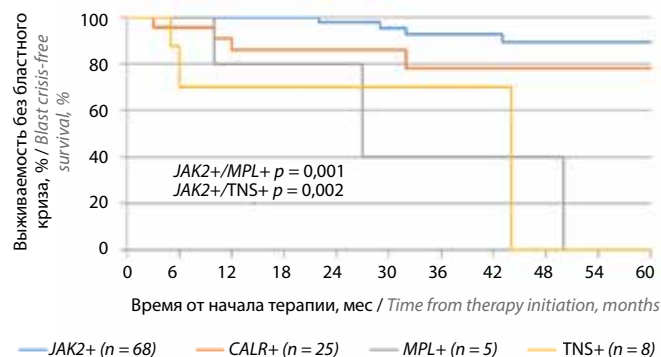


Рис. 11. Выживаемость без развития бластного криза у больных миелофиброзом, получавших руксолитиниб, в зависимости от типа драйверной мутации: JAK2+ (n = 68), CALR+ (n = 25), MPL+ (n = 5), трижды негативный статус+ (TNS+) (n = 8)
Fig. 11. Blast crisis-free survival in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib, depending on the type of driver mutation: JAK2+ (n = 68), CALR+ (n = 25), MPL+ (n = 5), triple negative status+ (TNS+) (n = 8)

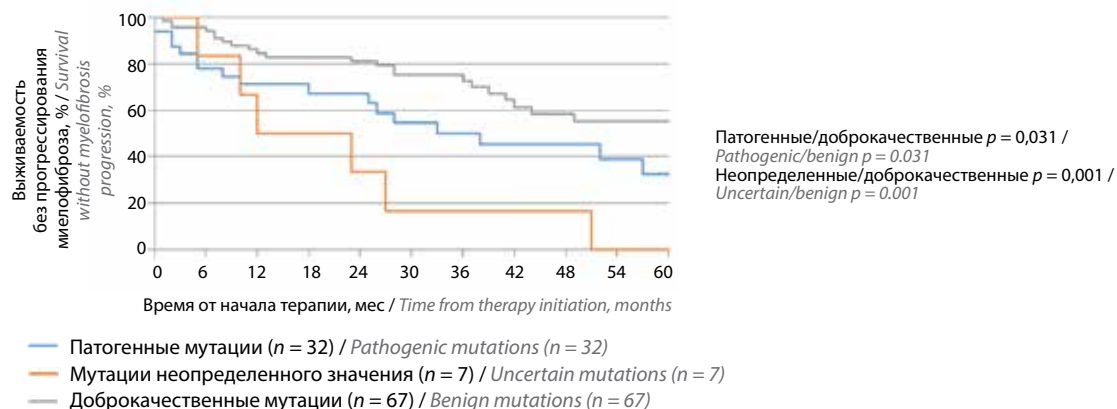


Рис. 12. Выживаемость без прогрессирования миелофиброза у больных, получавших руксолитиниб, в зависимости от типа выявленных дополнительных мутаций: патогенных (n = 32), неопределенного значения (n = 7), доброкачественных (n = 67)

Fig. 12. Survival without myelofibrosis progression in patients treated with ruxolitinib, depending on the type of additional mutations identified: pathogenic mutations (n = 32), mutations of uncertain significance (n = 7), benign mutations (n = 67)

ваемости без БК. При этом у всех пациентов с неблагоприятным кариотипом он был констатирован.

Выживаемость больных без прогрессирования фиброза статистически значимо ассоциировалась с типом выявленных дополнительных мутаций: корреляции отмечены между патогенными и доброкачественными

($p = 0,031$), неопределенными и доброкачественными ($p = 0,001$) мутациями (рис. 12). В группе пациентов, имеющих лишь доброкачественные мутации, в отличие от 2 других групп, медиана выживаемости без прогрессирования фиброза к сроку терапии 60 мес не достигнута.

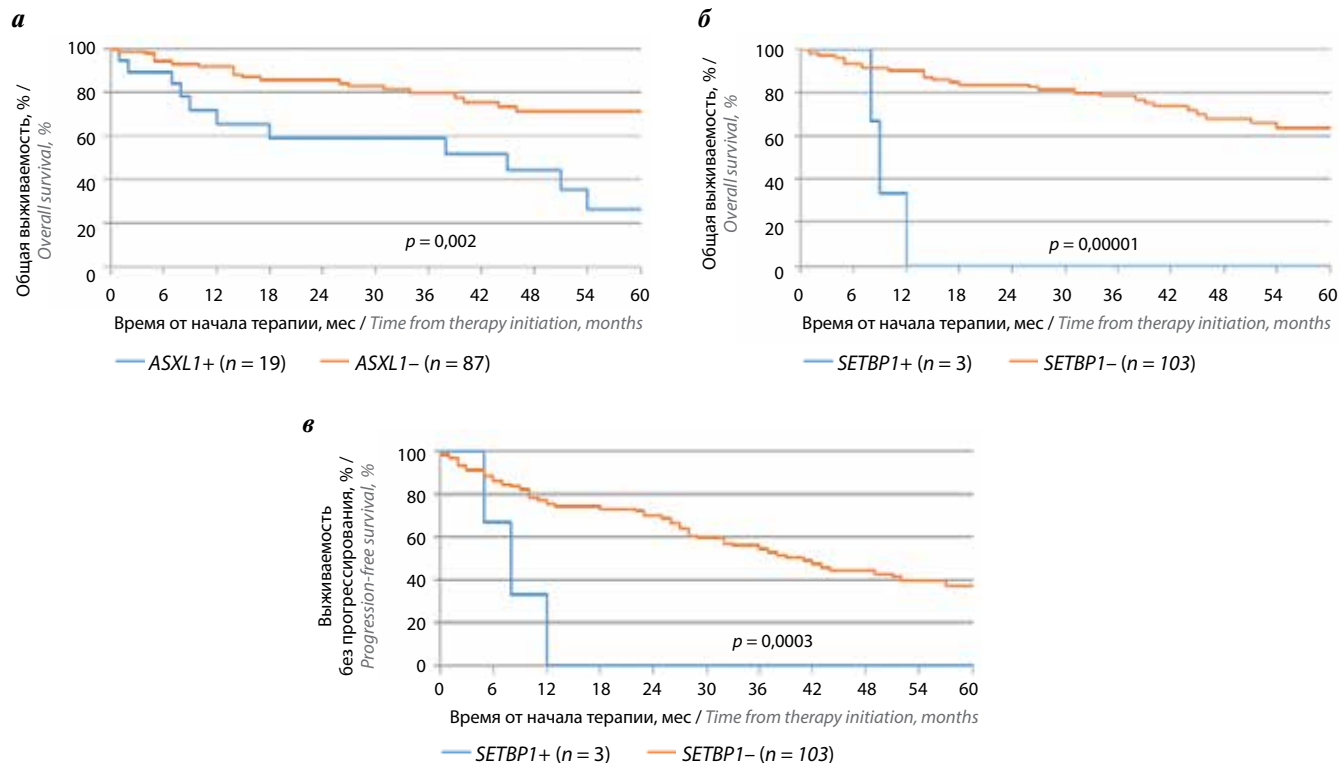


Рис. 13. Общая выживаемость больных миелофиброзом, получавших руксолитиниб, в зависимости от наличия патогенных мутаций ASXL1 (а) (есть (n = 19), нет (n = 87)), SETBP1 (б) (есть (n = 3), нет (n = 103)) и ВБП в зависимости от наличия патогенных мутаций SETBP1 (в) (есть (n = 3), нет (n = 103))

Fig. 13. Overall survival of patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib, depending on the presence of pathogenic ASXL1 (a) (yes (n = 19), no (n = 87)) and SETBP1 (б) (yes (n = 3), no (n = 103)) mutations; progression-free survival depending on the presence of pathogenic SETBP1 mutations (в) (yes (n = 3), no (n = 103))

В отличие от показателя выживаемости без развития БК, выживаемость без прогрессирования фиброза не имела статистически значимой корреляции с типом драйверной мутации. Кроме этого, не выявлено статистически значимой корреляции выживаемости без развития БК с уровнем аллельной нагрузки *JAK2* и *CALR* на начало терапии руксолитинибом. Однако при этом данный показатель практически в 2 раза отличался у пациентов с нагрузкой *CALR* ≥ 50 % (медиана 18 мес) и < 50 % (медиана 37 мес). Несмотря на то что не получено статистически значимой ассоциации выживаемости без прогрессирования фиброза с цитогенетической картиной, важно отметить, что у всех пациентов с аномалиями кариотипа наблюдалось прогрессирование фиброза.

Проведена оценка возможного влияния патогенных мутаций отдельных генов на показатели ОВ и ВБП при терапии руксолитинибом. Исследовалась зависимость от наличия патогенных мутаций в конкретных генах. Поскольку с учетом статистической необходимости в расчет брались только группы, состоящие не менее чем из 9 пациентов, таких групп в исследовании оказалось только 3: с наличием мутаций *ASXL1*, *NRAS*, *SETBP1*. Было показано статистически значимое влияние на показатель ОВ патогенных мутаций генов *ASXL1* ($p = 0,002$) и *SETBP1* ($p = 0,00001$) и на ВБП патогенных мутаций гена *SETBP1* ($p = 0,003$) (рис. 13). Несмотря на то что статистически значимых различий в ВБП у пациентов с наличием или отсутствием мутаций *ASXL1* не выявлено, медиана этого показателя в первом случае составила 25 мес, во втором — 42 мес. Существенных различий в показателях выживаемости от присутствия или отсутствия патогенных мутаций *NRAS* не выявлено.

Крайне интересным представлялось исследование значения мутаций различных генов, которые до настоящего времени неизвестны либо мнения о значимости этих мутаций противоречивы. Исследование мутаций неопределенного значения проводили в группе больных, у которых помимо драйверных не было патогенных мутаций. Как и в предыдущем случае, анализировали влияние данных мутаций при их выявлении не менее чем у 9 пациентов. В исследуемую когорту вошли гены *TET2*, *SH2B3*, *PRPF8*, *RUNX1*, *TP53*, *ZRSR2*. Однако статистически значимого влияния присутствия таких мутаций в каждом из данных генов на показатели ОВ и ВБП не выявлено. Медиана ОВ во всех случаях как при наличии мутаций неизвестного значения указанных генов, так и при их отсутствии не была достигнута. Все же наблюдали некоторые различия в показателях медианы ВБП: при наличии мутаций неопределенного значения *TET2* она составила 36 мес, при их отсутствии — не достигнута; при выявлении мутаций *PRPF8* — 36 мес, в противном случае — не достигнута; при мутациях *RUNX1* — также 36 мес, без них — не достигнута; при мутациях *TP53* этот показатель составил 37 и 42 мес, *ZRSR2* — 37 и 41 мес

соответственно. Кроме этого, отмечено, что живы все больные с отсутствием мутаций неопределенного значения *RUNX1*, но и в группе с этими мутациями медиана ОВ не достигнута.

Обсуждение

Внедрение ингибиторов *JAK2* в клиническую практику позволило добиться контроля над симптомами заболевания, улучшить на несколько лет показатели выживаемости и качество жизни пациентов. Однако это не повлекло значимого увеличения выживаемости и долгосрочных ремиссий.

Руксолитиниб был первым одобренным и внедренным в клиническую практику препаратом, обладающим таргетным воздействием и позволившим контролировать классические ХМПН. Основанием для его регистрации для терапии миелофиброза были результаты исследований COMFORT-I и COMFORT-II, в рамках которых он применялся у пациентов с данной нозологической формой. В долгосрочных исследованиях была показана возможность не только достижения клинико-гематологического ответа, но и снижения аллельной нагрузки *JAK2V617F* и в редких случаях даже получения практически полной молекулярной ремиссии [45].

Но, к сожалению, большинство пациентов, получавших руксолитиниб, с течением времени теряют достигнутый ответ: в исследовании COMFORT-II показано, что сохранение ответа в течение 5 лет возможно менее чем в 50 % случаев [46, 47]. Это обуславливает как необходимость разработки новых лекарственных подходов (новые лекарственные препараты, комбинации руксолитиниба с ингибиторами других мишеней и т. д.), так и совершенствования терапевтической тактики применения самого руксолитиниба. Последнее требует выявления прогностических факторов, оказывающих влияние на эффективность применения руксолитиниба, чтобы в дальнейшем успехи лечения были более значительными. С учетом того, что в основе потери ответа на ингибиторы *JAK2* лежат молекулярные механизмы, необходим поиск предикторов, в том числе на молекулярном уровне.

Определение фенотипических драйверных генных мутаций на сегодняшний день стало обязательным этапом диагностики классических ХМПН, в частности миелофиброза; оно входит в современную классификацию как по версии Всемирной организации здравоохранения, так и по версии ICC [28, 48]. Показано, что в подавляющем большинстве случаев у пациента присутствует лишь 1 драйверная мутация либо выявляется TNS. Что касается других генов, мутационный ландшафт миелофиброза характеризуется повышенной частотой мутаций в генах регуляторов хроматина и в генах сплайсинга [20, 49]. При этом мутации в генах сплайсинга редко встречаются одновременно с мутацией гена *CALR* [18, 20, 50].

Мутации в генах выявляются при диагностике МПН [51] и возникают в процессе трансформации

в БК [52]. Прогрессия ХМПН нередко сопровождается приобретением одной или нескольких мутаций, чаще всего в генах *ASXL1*, *TET2*, *EZH2* и *TP53* [46]. Мутация гена *ASXL1* является наиболее частой приобретенной мутацией в ходе клональной эволюции на фоне терапии ингибиторами *JAK2* [52].

Гетерогенность генетического ландшафта, несомненно, должна оказывать влияние на течение ХМПН, но остается вопрос, насколько она влияет на результаты терапии непосредственно руксолитинибом.

Применение NGS при ХМПН позволяет расширить знания о мутационном ландшафте и способствует определению клинической значимости мутаций. Эта молекулярная информация может использоваться не только в дальнейшем для выявления новых таргетных мишеней для терапии миелофиброза и других ХМПН, но и сегодня для верификации или уточнения диагноза, стратификации риска тромбгеморрагических осложнений и прогрессирования заболевания, мониторинга остаточной болезни и ответа на лечение.

Рядом авторов было показано, что присутствие тех или иных мутаций может быть предиктором ответа на лечение ХМПН руксолитинибом [53, 54]. Так, J.Y. Spiegel и соавт. продемонстрировали, что наличие мутаций в генах *ASXL1*, *EZH2*, *CBL*, а также генетических аномалий высокого риска коррелирует с менее продолжительным ответом на ингибиторы *JAK2* [55].

В исследовании K.P. Patel и соавт. было выявлено, что наличие мутаций *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1/2* связано с менее выраженным ответом со стороны селезенки и более ранним прекращением терапии руксолитинибом. Авторы продемонстрировали, что у пациентов с 3 и более мутациями любого типа вероятность нормализации размера селезенки была ниже более чем в 9 раз, ОБ меньше, чаще наблюдались случаи раннего прекращения лечения [52].

Также K.P. Patel и соавт. показали, что наличие мутации гена *ASXL1* у пациентов, получающих руксолитиниб, ассоциировано с течением ХМПН с признаками выраженного лейкоцитоза и небольшой тромбоцитопенией [52].

В исследовании, которое было проведено в Италии, на когорте из 464 пациентов, была подтверждена значимость генов сигнального пути RAS/MAPK с вовлечением генов *NRAS*, *KRAS* и *CBL* (*RAS/CBL*), несмотря на то что мутации данных генов крайне редко упоминаются при миелофиброзе (значительно чаще при солидных опухолях различной этиологии). В исследовании у пациентов, получавших руксолитиниб ($n = 61$), при медиане наблюдения 30 мес показано, что наличие мутаций генов *RAS/CBL* является независимым предиктором сниженного ответа на терапию руксолитинибом [53]. Более того, в некоторых исследованиях было выявлено функциональное взаимодействие между путями RAS/MAPK и JAK/STAT, что потенцирует неконтролируемый рост клеток, трансформацию заболевания и резистентность к терапии [56]. Наличие

мутированного *RAS/CBL* в итальянском исследовании было связано с уменьшением ОБ. Было также показано, что первичная резистентность к терапии ингибиторами *JAK2* наблюдалась чаще у пациентов с мутацией *RAS/CBL* (29 % против 2 %; $p = 0,0015$) [53].

В исследовании G. Barosi и соавт. был показан более хороший ответ на терапию ингибиторами *JAK2*, в частности со стороны селезенки, при уровне аллельной нагрузки *JAK2* ≥ 50 % [57].

Кроме этого, для прогнозирования ответа на таргетную терапию миелофиброза важно учитывать его подтипы: миелопролиферативный или миелодеплетрующий/цитопенический. Миелопролиферативный вариант чаще встречается при вторичном миелофиброзе (постполицитемический или посттромбоцитемический). Характерной особенностью миелодеплетующего варианта является наличие цитопении 1 или более линий гемопоэза [58]. При этом показано, что цитопенический фенотип связан с прогностически неблагоприятными мутациями высокого риска и неблагоприятным кариотипом. Вследствие этого у пациентов с миелодеплетующим вариантом изначально выявляют более высокий риск прогрессирования заболевания (в соответствии с DIPSS, MYSEC-PM) [53, 58].

В нашей работе проведена попытка выявления генетических предикторов эффективности лечения руксолитинибом в когорте из 106 пациентов с миелофиброзом. Исследование касалось оценки генетического статуса пациентов перед началом терапии руксолитинибом и попытки выявления генетических маркеров, ассоциированных с показателями эффективности лечения. Проводились оценка цитогенетической картины, поиск драйверных мутаций, исследование их аллельной нагрузки (для *JAK2* в динамике), а также определение дополнительных мутаций, которые могли бы иметь различное клиническое значение. Дополнительные мутации были выявлены в 35 генах исследуемой панели, при этом патогенные мутации с доказанным негативным клиническим значением определялись лишь в 13 генах, мутации неопределенного значения — в 29, доброкачественные — в 16. Выполнена оценка влияния этих факторов на динамику симптомов опухолевой интоксикации, уменьшение размера селезенки, достижение клинко-гематологического ответа, показатели ОБ, ВБП, выживаемости без БК и без прогрессирования миелофиброза в процессе таргетной терапии.

Было показано, что исследуемые генетические факторы в данной когорте больных не имели достоверной корреляции с динамикой уменьшения выраженности конституциональной клинической симптоматики, нормализацией размера селезенки, изменениями конкретных показателей диаграммы. При этом у пациентов с мутациями *JAK2* и *CALR* клинко-гематологический ответ был сопоставим и выгодно отличался от такового в группах больных с мутацией *MPL* и TNS. У пациентов с исходно более низкой аллельной нагрузкой

JAK2 и *CALR* (<50 %) наблюдалась более высокая частота клиничко-гематологического ответа по сравнению группой больных с аллельной нагрузкой драйверных мутаций ≥ 50 %.

В исследовании выявлены статистически значимые различия в показателях ОВ в группах пациентов: с TNS и мутациями *JAK2* и *CALR* ($p < 0,05$); с аллельной нагрузкой *CALR* до начала терапии руксолитинибом <50 и ≥ 50 % ($p = 0,01$); с наличием или отсутствием положительной динамики аллельной нагрузки *JAK2* в процессе лечения ($p < 0,05$); отнесенных к разным группам патогенности дополнительных мутаций ($p < 0,05$); с различным количеством патогенных мутаций (1 или ≥ 2); с наличием или отсутствием патогенных мутаций генов *ASXL1* ($p = 0,002$) и *SETBP1* ($p = 0,00001$).

В отличие от ОВ, ВБП не коррелировала с вариантом драйверной мутации или ее отсутствием, тем не менее все пациенты с TNS погибли от прогрессирования заболевания. В исследовании выявлены статистически значимые различия в показателях ВБП в когортах больных: с наличием или отсутствием положительной динамики аллельной нагрузки *JAK2* в процессе лечения ($p < 0,05$); отнесенных к разным группам патогенности дополнительных мутаций ($p < 0,05$); с различным количеством патогенных мутаций (1 или ≥ 2); наличием или отсутствием патогенной мутации гена *SETBP1* ($p = 0,003$).

Результаты исследования показали, что выживаемость без развития БК коррелировала с типом драйверной мутации: статистически значимые различия наблюдались между группами с мутациями *JAK2* и *MPL* ($p = 0,001$), *JAK2* и TNS ($p = 0,002$). В то же время выживаемость больных без прогрессирования фиброза достоверно коррелировала с типом выявленных дополнительных мутаций: корреляции отмечены между патогенными и доброкачественными ($p = 0,031$), неопределенными и доброкачественными ($p = 0,001$) мутациями.

Из данных литературы известно об отрицательном влиянии TNS на течение миелофиброза. В проведенном исследовании показано, что и при таргетной терапии руксолитинибом данная зависимость сохраняется [59].

В отличие от работы G. Barosi и соавт. [57], в нашем исследовании не наблюдалось достоверной корреляции ОВ с уровнем аллельной нагрузки *JAK2* перед началом терапии. Однако имело значение как для ОВ, так и для ВБП снижение на 20 % и более аллельной нагрузки *JAK2* в процессе лечения.

Согласуются с данными литературы полученные данные о значимости для ОВ и ВБП присутствия дополнительных патогенных мутаций как предикторов ответа на лечение ХМФН руксолитинибом [49]. Как показали результаты нашей работы, важным для ОВ и ВБП при терапии руксолитинибом является и количество пато-

генных мутаций, что также соответствует немногочисленным опубликованным данным [52].

Высокая корреляция наличия патогенной мутации гена *ASXL1* со снижением ОВ также согласуется с данными К.Р. Patel и соавт. [52]. В источниках литературы нами не найдено сведений, согласующихся с полученными данными об отрицательном влиянии патогенной мутации *SETBP1* на ОВ и ВБП. В отличие от публикации G. Coltro и соавт., сообщивших о мутации *NRAS* как о независимом предикторе сниженного ответа на терапию руксолитинибом [53], мы не получили такой зависимости в нашей группе пациентов.

В настоящем исследовании также не получено статистически значимых различий в показателях ОВ и ВБП в зависимости от исходной цитогенетической картины перед назначением руксолитиниба. Однако мы знаем, что неблагоприятные цитогенетические аномалии всегда означают плохой прогноз течения ХМФН. Вероятно, отсутствие зависимости связано с малочисленностью группы больных с такими аномалиями в исследованной когорте. Стоит отметить, что все больные этой группы погибли от прогрессирования заболевания. При этом медиана ОВ больных с нормальным кариотипом не была достигнута, а медиана ВБП соответствовала 49 мес.

Остальные исследуемые факторы не имели статистической значимости для ОВ, ВБП, выживаемости без БК, выживаемости без прогрессирования фиброза, но в ряде случаев ассоциировались со значительными отличиями медианы этих показателей.

Заключение

В настоящее время самым перспективным направлением терапии миелофиброза является применение препаратов с патогенетическим таргетным воздействием на JAK-киназы и другие молекулярные мишени, что способствует редукции опухолевого клона и вследствие этого — повышению показателей ОВ и ВБП, улучшению клинической симптоматики, качества жизни пациентов. Однако ограниченность терапевтического эффекта как руксолитиниба, так и других таргетных препаратов, предполагает поиски факторов, оказывающих влияние на потерю достигнутого ответа. Показатели, негативно влияющие на развитие миелофиброза, сегодня известны, но данные об отрицательных факторах прогноза в условиях таргетного воздействия немногочисленны. Проведенная работа позволила выявить генетические маркеры, отрицательно сказывающиеся на эффективности терапии руксолитинибом. Это добавит еще один фрагмент в общую картину представления о рисках лечения миелофиброза, что, несомненно, важно для работы клинициста.

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

- Adamson J.W., Fialkow P.J. The pathogenesis of myeloproliferative syndromes. *Br J Haematol* 1978;38(3):299–303. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1978.tb01048.x
- Marneth A.E., Mullally A. The molecular genetics of myeloproliferative neoplasms. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020;10(2):a034876. DOI: 10.1101/cshperspect.a034876
- James C., Ugo V., Le Couédic J.P. et al. A unique clonal *JAK2* mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005;434(7037):1144–8. DOI: 10.1038/nature03546
- Baxter E.J., Scott L.M., Campbell P.J. et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase *JAK2* in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;365(9464):1054–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)71142-9
- Levine R.L., Wadleigh M., Cools J. et al. Activating mutation in the tyrosine kinase *JAK2* in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005;7(4):387–97. DOI: 10.1016/j.ccr.2005.03.023
- Kralovics R., Passamonti F., Buser A.S. et al. A gain-of-function mutation of *JAK2* in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352(17):1779–90. DOI: 10.1056/NEJMoa051113
- Scott L.M., Tong W., Levine R.L. et al. *JAK2* exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med* 2007;356(5):459–68. DOI: 10.1056/NEJMoa065202
- Vannucchi A.M., Lasho T.L., Guglielmelli P. et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia* 2013;27(9):1861–9. DOI: 10.1038/leu.2013.119
- Guglielmelli P., Lasho T.L., Rotunno G. et al. The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: An international study of 797 patients. *Leukemia* 2014;28:1804–10. DOI: 10.1038/leu.2014.76
- Tefferi A., Lasho T.L., Finke C.M. et al. Targeted deep sequencing in primary myelofibrosis. *Blood Adv* 2016;1(2):105–11. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016000208
- Chen E., Mullally A. How does *JAK2V617F* contribute to the pathogenesis of myeloproliferative neoplasms? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;2014(1):268–76. DOI: 10.1182/asheducation-2014.1.268
- Milosevic J.D., Schischlik F., Jäger R. et al. Overexpression of PD-L1 correlates with *JAK2-V617F* mutational burden and is associated with chromosome 9p uniparental disomy in MPN. *Blood* 2020;136:24.
- Koschmieder S., Mughal T., Hasselbalch H.C. et al. Myeloproliferative neoplasms and inflammation: whether to target the malignant clone or the inflammatory process or both. *Leukemia* 2016;30:1018–24.
- Gleitz H., Dugourd A.J.F., Leimkuhler N.B. et al. Increased CXCL4 expression in hematopoietic cells links inflammation and progression of bone marrow fibrosis in MPN. *Blood* 2020;136(18):2051–64. DOI: 10.1182/blood.2019004095
- Verstovsek S., Manshouri T., Pilling D. et al. Role of neoplastic monocytic-derived fibrocytes in primary myelofibrosis. *J Exp Med* 2016;213(9):1723–40. DOI: 10.1084/jem.20160283
- Pikman Y., Lee B.H., Mercher T. et al. *MPLW515L* is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med* 2006;3(7):e270. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030270
- Klampfl T., Gisslinger H., Harutyunyan A.S. et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013;369(25):2379–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1311347
- Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J. et al. Somatic *CALR* mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated *JAK2*. *N Engl J Med* 2013;369:2391–405. DOI: 10.1056/NEJMoa1312542
- Elf S., Abdelfattah N.S., Chen E. et al. Mutant calreticulin requires both its mutant C-terminus and the thrombopoietin receptor for oncogenic transformation. *Cancer Discov* 2016;6:368–81. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-1434
- Lundberg P., Karow A., Nienhold R. et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2014;123:2220–8. DOI: 10.1182/blood-2013-11-537167
- Angona A., Fernández-Rodríguez C., Alvarez-Larrán A. et al. Molecular characterisation of triple negative essential thrombocythaemia patients by platelet analysis and targeted sequencing. *Blood Cancer J* 2016;6(8):e463. DOI: 10.1038/bcj.2016.75
- Tefferi A., Guglielmelli P., Larson D.R. et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood* 2014;124(16):2507–13. DOI: 10.1182/blood-2014-05-579136
- Rumi E., Pietra D., Pascutto C. et al. Clinical effect of driver mutations of *JAK2*, *CALR*, or *MPL* in primary myelofibrosis. *Blood* 2014;124(7):1062–9. DOI: 10.1182/blood-2014-05-578435
- Morsia E., Torre E., Poloni A. et al. Molecular pathogenesis of myeloproliferative neoplasms: from molecular landscape to therapeutic implications. *Int J Mol Sci* 2022;23(9):4573. DOI: 10.3390/ijms23094573
- Vainchenker W., Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2016;129(6):676–9. DOI: 10.1182/blood-2016-10-695940
- Vénney D., Mohd-Sarip A., Mills K.I. The impact of epigenetic modifications in myeloid malignancies. *Int J Mol Sci* 2021;22(9):5013. DOI: 10.3390/ijms22095013
- Bartels S., Faisal M., Büsche G. et al. Mutations associated with age-related clonal hematopoiesis in PMF patients with rapid progression to myelofibrosis. *Leukemia* 2020;34(5):1364–72. DOI: 10.1038/s41375-019-0668-5
- 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
- Chifotides H.T., Verstovsek S., Bose P. Association of myelofibrosis phenotypes with clinical manifestations, molecular profiles, and treatments. *Cancers (Basel)* 2023;15(13):3331. DOI: 10.3390/cancers15133331
- Guglielmelli P., Biamonte F., Score J. et al. *EZH2* mutational status predicts poor survival in myelofibrosis. *Blood* 2011;118(19):5227–34. DOI: 10.1182/blood-2011-06-363424
- Luque Paz D., Riou J., Verger E. et al. Genomic analysis of primary and secondary myelofibrosis redefines the prognostic impact of *ASXL1* mutations: a FIM study. *Blood Adv* 2021;5(5):1442–51. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003444
- Greenfield G., McMullin M.F., Mills K. Molecular pathogenesis of the myeloproliferative neoplasms. *J Hematol Oncol* 2021;14(1):103. DOI: 10.1186/s13045-021-01116-z
- Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544
- Tefferi A., Thiele J., Orazi A. et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007;110(4):1092–7. DOI: 10.1182/blood-2007-04-083501
- Varricchio L., Mancini A., Migliaccio A.R. Pathological interactions between hematopoietic stem cells and their niche revealed by mouse models of primary myelofibrosis. *Expert Rev Hematol* 2009;2(3):315–34. DOI: 10.1586/ehm.09.17
- Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med* 2000;342(17):1255–65. DOI: 10.1056/NEJM200004273421706
- Cervantes F., Passamonti F., Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders. *Leukemia* 2008;22(5):905–14. DOI: 10.1038/leu.2008.72
- Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Критерии диагностики и современные методы лечения первичного миелофиброза. *Вестник гематологии* 2013;9(3):44–78. Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Diagnostic criteria and modern therapy approaches of primary myelofibrosis.

- Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology 2013;9(3):44–78. (In Russ.).
39. Ионова Т.И., Виноградова О.Ю., Ефремова Е.В. и др. Разработка и результаты апробации русской версии опросника MPN10 для оценки симптомов у пациентов с миелопролиферативными новообразованиями с учетом международных рекомендаций Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2020;13(2):176–84. Ionova T.I., Vinogradova O.Yu., Efremova E.V. et al. Development and validation results of the Russian MPN10 questionnaire version for symptom assessment in patients with myeloproliferative neoplasms compliant with international recommendations. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical practice 2020;13(2):176–84. (In Russ.).
 40. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Ковригина А.М. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелолифферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.). Клиническая онкогематология 2021;14(2):262–98. Melikyan A.L., Turkina A.G., Kovrigina A.M. et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative diseases (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (2020 edition). Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2021;14(2):262–98. (In Russ.).
 41. Gupta V., Hari P., Hoffman R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in the era of JAK inhibitors. Blood 2012;120(7):1367–79. DOI: 10.1182/blood-2012-05-399048
 42. Li M.M., Datto M., Duncavage E.J. et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. J Mol Diagn 2017;19(1):4–23. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002
 43. Horak P., Griffith M., Danos A.M. et al. Standards for the classification of pathogenicity of somatic variants in cancer (oncogenicity): joint recommendations of Clinical Genome Resource (ClinGen), Cancer Genomics Consortium (CGC), and Variant Interpretation for Cancer Consortium (VICC). Genet Med 2022;24(5):986–98. DOI: 10.1016/j.gim.2022.01.001
 44. Виноградова О.Ю., Панкрашкина М.М., Шихбабаева Д.И. и др. Возможности таргетной терапии миелофиброза: опыт применения в Москве. Онкогематология 2022;17(4):94–105. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-94-105 Vinogradova O.Yu., Pankrashkina M.M., Shikhbabaeva D.I. et al. Possibilities of targeted therapy for myelofibrosis: Moscow experience. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(4):94–105. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-94-105
 45. Verstovsek S., Gotlib J., Mesa R.A. et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. J Hematol Oncol 2017;10(1):156. DOI: 10.1186/s13045-017-0527-7
 46. Harrison C.N., Vannucchi A.M., Kiladjan J.J. et al. Long-term findings from COMFORT-II, a Phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. Leukemia 2016;30(8):1701–7. DOI: 10.1038/leu.2016.148
 47. Palandri F., Breccia M., Mazzoni C. et al. Ruxolitinib in cytopenic myelofibrosis: response, toxicity, drug discontinuation, and outcome. Cancer 2023;129(11):1704–13. DOI: 10.1002/cncr.34722
 48. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R.P. et al. International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: integrating morphological, clinical, and genomic data. Blood 2022;140:1200–28.
 49. Grinfeld J., Nangalia J., Baxter E.J. et al. Classification and personalized prognosis in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med 2018;379(15):1416–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1716614
 50. Bartels S., Lehmann U., Büsche G. et al. *SRSF2* and *U2AF1* mutations in primary myelofibrosis are associated with JAK2 and MPL but not calreticulin mutation and may independently reoccur after allogeneic stem cell transplantation. Leukemia 2015;29(1):253–5. DOI: 10.1038/leu.2014.277
 51. Abdel-Wahab O., Manshouri T., Patel J. et al. Genetic analysis of transforming events that convert chronic myeloproliferative neoplasms to leukemias. Cancer Res 2010;70(2):447–52. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3783
 52. Patel K.P., Newberry K.J., Luthra R. et al. Correlation of mutation profile and response in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib. Blood 2015;126(6):790–7. DOI: 10.1182/blood-2015-03-633404
 53. Coltro G., Rotunno G., Mannelli L. et al. RAS/CBL mutations predict resistance to JAK inhibitors in myelofibrosis and are associated with poor prognostic features. Blood Adv 2020;4(15):3677–87. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002175
 54. Braun B.S., Shannon K. Targeting Ras in myeloid leukemias. Clin Cancer Res 2008;14(8):2249–52. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1005
 55. Spiegel J.Y., McNamara C., Kennedy J.A. et al. Impact of genomic alterations on outcomes in myelofibrosis patients undergoing JAK1/2 inhibitor therapy. Blood Adv 2017;1(20):1729–38. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017009530
 56. Stivala S., Codilupi T., Brkic S. et al. Targeting compensatory MEK/ERK activation increases JAK inhibitor efficacy in myeloproliferative neoplasms. J Clin Invest 2019;129(4):1596–611. DOI: 10.1172/JCI98785
 57. Barosi G., Klersy C., Villani L. et al. JAK2(V617F) allele burden $\geq 50\%$ is associated with response to ruxolitinib in persons with MPN-associated myelofibrosis and splenomegaly requiring therapy. Leukemia 2016;30(8):1772–5. DOI: 10.1038/leu.2016.45
 58. Chifotides H.T., Masarova L., Verstovsek S. SOHO State of the Art Updates and Next Questions: novel therapeutic strategies in development for myelofibrosis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2023;23(4):219–31. DOI: 10.1016/j.clml.2022.12.014
 59. Della Porta M.G., Malcovati L. et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol 2009;27(5):754–72. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.2246

Благодарность. Авторы благодарят сотрудников лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» и ее руководителя д.б.н. Ирину Степановну Мартынкевич за сохранение ряда образцов пациентов ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» и предоставление их для исследования.

Acknowledgement. Authors gratitude the Laboratory of Molecular Genetics of the Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology and its head, Doctor of Biological Sciences Irina S. Martynkevich for saving a number of the samples of Botkin Hospital patients and providing them for research.

Вклад авторов

О.Ю. Виноградова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, ведение больных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, окончательное одобрение рукописи, административная поддержка;

Д.И. Шихбабаева, М.М. Панкрашкина: сбор и обработка данных, ведение больных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;

Ю.Н. Кобзев: проведение лабораторных исследований, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;

А.Л. Неверова: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи;
 С.Г. Малахо: проведение лабораторных исследований, анализ и интерпретация данных;
 М.В. Черников: сбор и обработка данных, статистический анализ;
 М.А. Мурзабекова, Л.Б. Егорян: сбор и обработка данных, ведение больных;
 А.Г. Попова: сбор и обработка данных;
 А.В. Кречетова: подготовка статьи;
 В.В. Птушкин: окончательное одобрение рукописи, административная поддержка.

Authors' contributions

O.Yu. Vinogradova: concept and design development, data collection, patient management, data analysis and interpretation, article writing, final article approval, administrative support;
 D.I. Shikhbabaeva, M.M. Pankrashkina: data collection, patient management, data analysis and interpretation, article writing;
 Yu.N. Kobzev: laboratory research, data analysis and interpretation, article writing;
 A.L. Neverova: data collection, data analysis and interpretation, article writing;
 S.G. Malakho: laboratory research, data analysis and interpretation;
 M.V. Chernikov: data collection and analysis, statistical analysis;
 M.A. Murzabekova, L.B. Egoryan: data collection and analysis, patient management;
 A.G. Popova: data collection and analysis;
 A.V. Krechetova: article writing;
 V.V. Ptushkin: final article approval, administrative support.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Ю. Виноградова / O.Yu. Vinogradova: <https://orcid.org/0000-0002-3669-0141>
 Д.И. Шихбабаева / D.I. Shikhbabayeva: <https://orcid.org/0000-0002-1384-1621>
 Ю.Н. Кобзев / Yu.N. Kobzev: <https://orcid.org/0000-0001-7542-9272>
 А.Л. Неверова / A.L. Neverova: <https://orcid.org/0000-0001-9524-7070>
 М.М. Панкрашкина / M.M. Pankrashkina: <https://orcid.org/0000-0002-5658-9729>
 С.Г. Малахо / S.G. Malakho: <https://orcid.org/0009-0001-6019-8704>
 М.В. Черников / M.V. Chernikov: <https://orcid.org/0000-0002-7869-209X>
 А.Г. Попова / A.G. Popova: <https://orcid.org/0000-0001-5376-7473>
 Л.Б. Егорян / L.B. Egoryan: <https://orcid.org/0000-0001-8077-5225>
 А.В. Кречетова / A.V. Krechetova: <https://orcid.org/0009-0003-1871-7069>
 В.В. Птушкин / V.V. Ptushkin: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6050>

Конфликт интересов

О.Ю. Виноградова, Д.И. Шихбабаева, М.М. Панкрашкина: лекторские гонорары, участие в клинических исследованиях ООО «Новартис фарма».
 В.В. Птушкин: лекторские гонорары ООО «Новартис фарма».
 Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

O.Yu. Vinogradova, D.I. Shikhbabaeva, M.M. Pankrashkina: lecture fees, participation in clinical studies of Novartis Pharma LLC.
 V.V. Ptushkin: lecture fees from Novartis Pharma LLC.
 The other authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Статья подготовлена по результатам исследований, выполненных за счет бюджетных средств по государственному заданию ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы».

Funding. The article was prepared based on the results of studies carried out at the expense of budgetary funds on the state assignment of the S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Московского городского гематологического центра ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the local ethics committee of Moscow City Hematology Center, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-135-144>

Диагностические и терапевтические подходы при лимфобластных лимфомах из клеток-предшественниц у детей и подростков

Т.Ю. Павлова, Т.Т. Валиев*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23***Контакты:** Татьяна Юрьевна Павлова md.pavlovaty@mail.ru

Лимфобластные лимфомы (ЛБЛ) являются 2-м по распространенности вариантом неходжкинских лимфом в детском и подростковом возрасте, на долю которых приходится 25–35 % всех случаев неходжкинских лимфом. Большинство ЛБЛ (80–85 %) – это лимфомы Т-лимфобластного происхождения, 15–20 % – В-лимфобластного, бифенотипические ЛБЛ встречаются очень редко.

С использованием современных программ терапии безрецидивная и общая выживаемость детей и подростков с ЛБЛ в настоящее время превышает 80 %. Однако показатели общей выживаемости пациентов с рецидивирующим или рефрактерным течением ЛБЛ остаются невысокими – 10 %. Оптимизация терапевтических подходов при ЛБЛ идет по пути уточнения клинических, морфоиммунологических и молекулярно-биологических групп риска, модификации лечебных программ с использованием новых препаратов (включение иммунотерапии, ингибиторов мультифункциональных внутриклеточных сигнальных путей (NOTCH, PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT и MAPK), влияющих на регуляцию клеточного цикла), а также снижения непосредственной и отдаленной токсичности.

В настоящей статье представлены современные подходы к диагностике ЛБЛ, стадированию и выбору программы терапии.

Ключевые слова: лимфобластная лимфома, неходжкинские лимфомы, дети, подростки, диагностика, лечение

Для цитирования: Павлова Т.Ю., Валиев Т.Т. Диагностические и терапевтические подходы при лимфобластных лимфомах из клеток-предшественниц у детей и подростков. Онкогематология 2023;18(4):135–44. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-135-144>

Diagnostic and therapeutic approaches for lymphoblastic lymphomas from progenitor cells in children and adolescents

T. Yu. Pavlova, T. T. Valiev*N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia***Contacts:** Tatyana Yurievna Pavlova md.pavlovaty@mail.ru

Lymphoblastic lymphomas (LBL) are the second most common subtype of non-Hodgkin's lymphomas in children and adolescents, accounting for 25–35 % of all non-Hodgkin's lymphomas cases. The majority of all lymphoblastic lymphomas (80–85 %) are T-lymphoblastic origin; 15–20 % origins from B-cell precursors, biphenotypic LBL are extremely rare.

Currently, the overall and relapse-free survival of children and adolescents with LBL exceeds 80 %, uses of modern therapy programs. However, the survival rates of patients with recurrent or refractory LBL remain low – 10 %. Optimization of therapeutic approaches in LBL follows the path of clarifying clinical, morpho-immunological and molecular biological risk groups, modification of treatment programs using new drugs (including immunotherapy, inhibitors of multifunctional intracellular signaling pathways (NOTCH, PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT and MAPK), affecting the cell cycle regulation), and also a reduction in immediate and long-term toxicity.

This article presents modern approaches to the diagnosis of LBL, staging and choosing of a treatment method.

Keywords: lymphoblastic lymphoma, non-Hodgkin's lymphomas, children, adolescents, diagnostics, treatment

For citation: Pavlova T.Yu., Valiev T.T. Diagnostic and therapeutic approaches for lymphoblastic lymphomas from progenitor cells in children and adolescents. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(4):135–44. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-135-144>

Введение

Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) и лимфобластные лимфомы (ЛБЛ) из клеток-предшественниц морфологически и иммунофенотипически представляют собой однородную опухоль. Однако по мере исследования генетического ландшафта все большее количество работ свидетельствует о том, что ОЛЛ и ЛБЛ — разные заболевания, происходящие из одного прелейкемического предшественника [1]. По данным классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2016), различие между ОЛЛ и ЛБЛ заключается в степени вовлеченности костного мозга в опухолевый процесс. Так, при обнаружении более 25 % бластных клеток в костном мозге устанавливается диагноз ОЛЛ, менее 25 % — ЛБЛ [2].

С использованием современных программ химиотерапевтического лечения безрецидивная выживаемость при ЛБЛ составляет 91,9 % у детей и 79 % у взрослых [3, 4]. Однако прогноз для пациентов с рецидивирующими и рефрактерными формами остается плохим и при Т-ЛБЛ не превышает 10 % [5]. Стандартом терапии ЛБЛ независимо от иммунологического подварианта считаются протоколы для лечения ОЛЛ, а на территории России используются протоколы группы BFM (Berlin—Frankfurt—Munster): ALL-IC BFM 2002/2009. При анализе эффективности противоопухолевых лекарственных режимов при терапии ОЛЛ учитываются клинические, иммунологические и молекулярно-биологические особенности опухолевого клона, тогда как данные параметры при ЛБЛ нуждаются в дополнительном изучении и уточнении.

В настоящем обзоре представлены мировые данные литературы о патогенезе, диагностике и успехах терапии ЛБЛ из клеток-предшественниц у детей и подростков.

Эпидемиология

Острые лимфобластные лейкозы у детей и подростков преимущественно представлены В-ОЛЛ, на долю которых приходится 85 % случаев, по сравнению с Т-ОЛЛ, составляющими 15 % [1]. Напротив, большинство ЛБЛ (80–85 %) являются лимфомами Т-лимфобластного происхождения, 15–20 % — В-ЛБЛ [6, 7].

По данным европейского проекта RARECARENet, в мире в 2013 г. было зарегистрировано чуть более 7 тыс. новых случаев ЛБЛ среди детей, подростков и взрослого населения. ЛБЛ чаще встречаются у мужчин, чем у женщин, с соотношением 4:1. Самая высокая частота ЛБЛ отмечается в педиатрической популяции — 3,6 случая на 100 тыс. населения в возрасте до 15 лет, в возрастной группе 25–64 лет этот показатель составляет 0,8 на 100 тыс. населения, в группе старше 65 лет — 1,7 на 100 тыс. населения.

В отечественной онкопедиатрической практике мало сведений, посвященных проблеме всестороннего изучения ЛБЛ вне контекста ОЛЛ, в связи с чем оце-

нить частоту возникновения ЛБЛ на территории России в настоящий момент затруднительно.

Клиническая картина

Среди детей и подростков Т-ЛБЛ встречается в 2,5 раза чаще у пациентов мужского пола, а средний возраст при постановке диагноза Т-ЛБЛ составляет около 9 лет [8]. Т-ЛБЛ в основном поражает лимфоидные органы, у подавляющего большинства пациентов — лимфатические узлы средостения и тимус [7]. У подростков и молодых взрослых при Т-ЛБЛ часто отмечается большая опухолевая масса в средостении, что, в свою очередь, приводит к сдавлению дыхательных путей и развитию синдрома верхней полой вены, сопровождается плевральным и/или перикардальным выпотом. Клинические симптомы при локализации опухоли в средостении включают одышку, кашель, стрidor, острый респираторный дистресс-синдром. Отек шеи и лица, цианоз, вздутие яремных вен характерны при развитии синдрома сдавления верхней полой вены. Большинство пациентов с Т-ЛБЛ имеют диссеминированные стадии (III или IV). Примерно у 15–20 % пациентов наблюдается вовлечение костного мозга в опухолевый процесс. Менее чем в 5 % случаев отмечается поражение центральной нервной системы (ЦНС) [7].

От 10 до 20 % злокачественных новообразований из В-клеточных предшественников представлены В-ЛБЛ [8]. Это в первую очередь заболевание детского возраста, причем 75 % случаев приходится на возраст до 6 лет. Как и в случае с Т-ЛБЛ, наблюдается небольшое преобладание лиц мужского пола. В отличие от пациентов с Т-ЛБЛ, которые имеют диссеминированные стадии заболевания, анализ клинических данных показывает, что большинство случаев В-ЛБЛ диагностируются в локальной (I–II) стадии. Наиболее распространенными зонами поражения являются кости (26 %), кожа или подкожная клетчатка (23 %) [9]. Редкие проявления включают поражение средостения или плевры (11 %), костного мозга (13 %), периферических лимфатических узлов (13 %), почек и органов желудочно-кишечного тракта (не более 2 %). Только 6 % пациентов с В-ЛБЛ имеют вовлечение ЦНС в опухолевый процесс на момент постановки диагноза.

Диагностика

В рутинной клинической практике распространенность заболевания оценивают с помощью клинического осмотра кожи, слизистых оболочек, периферических лимфатических узлов, грудной клетки, живота и таза. Методы лучевой диагностики включают ультразвуковое исследование, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию. Роль позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), в диагностике распространенности опухолевого процесса при ЛБЛ до конца не установлена в связи с ложноположительным

накоплением радиофармацевтического препарата (^{18}F -фтордезоксиглюкозы) клетками бурого жира (особенно у детей младшего возраста), ростковыми зонами костей, гонадами [10, 11]. Морфоиммунологическая диагностика включает цитологическое, гистологическое, иммунологическое исследование опухолевого субстрата, а цитогенетические и молекулярно-биологические характеристики ЛБЛ оценивают на основании данных стандартного цитогенетического исследования, флуоресцентной гибридизации *in situ* и полимеразной цепной реакции.

Для определения распространенности опухолевого процесса используют систему стадирования, предложенную S.B. Murphy в 1980 г. и госпиталем St. Jude (США) (табл. 1).

В 2015 г. были пересмотрены критерии стадий и разработана международная педиатрическая система стадирования неходжкинских лимфом (IPNHLSS) (табл. 2), которая позволяет более точно оценить экс-

транодальную диссеминацию опухолевого процесса с помощью передовых методов диагностики и визуализации, включая в ряде случаев ПЭТ/КТ и определение минимальной диссеминированной болезни при инициальном поражении костного мозга [12]. Чувствительные и специфические методы, применяемые для мониторинга минимальной остаточной болезни при ОЛЛ, включая полимеразную цепную реакцию, а также проточный цитометрический анализ с использованием комбинации специфичных маркеров для обнаружения опухолевой популяции, могут быть успешно применены для выявления субмикроскопической диссеминированной болезни в крови или костном мозге при ЛБЛ с чувствительностью 0,01 % [12–14].

Морфоиммунологические характеристики лимфобластных лимфом

Оценка цитологических характеристик опухолевых клеток проводится в соответствии с франко-американо-

Таблица 1. Клиническая классификация стадий неходжкинских лимфом у детей (S.B. Murphy, 1980/St. Jude)

Table 1. Clinical classification of non-Hodgkin's lymphomas stages in children (S.B. Murphy, 1980/St. Jude)

Стадия Stage	Проявления Manifestations
I	- Одна экстранодальная опухолевая манифестация без локального распространения - Одна нодальная опухолевая манифестация без локального распространения - Исключаются медиастинальные, абдоминальные, эпидуральные поражения - Single extranodal tumor without local spread - Single nodal tumor without local spread - Mediastinal, abdominal, epidural lesions are excluded
II	- Одна экстранодальная опухоль с сопутствующим поражением регионарных лимфатических узлов - Две и более группы лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы - Две одиночные экстранодальные опухоли с поражением регионарных лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы или без него - Первичная опухоль желудочно-кишечного тракта, локализованная в илеоцекальной области с поражением только мезентериальных лимфатических узлов или без него - IIR — резецированная (макроскопически полностью удалена) - IINR — нерезецированная (макроскопически не полностью удалена) - Исключаются медиастинальная и эпидуральная локализации - Single extranodal tumor with regional lymph nodes involvement - Two or more groups of lymph nodes on the same side of the diaphragm - Two single extranodal tumors with or without regional lymph nodes involvement on the same side of the diaphragm - Primary gastrointestinal tumor located in the ileocecal region with or without mesenteric lymph nodes involvement only - IIR — resected (macroscopically completely resected) - IINR — unresected (macroscopically non-completely resected) - Mediastinal and epidural localizations are excluded
III	- Две одиночные экстранодальные опухоли по обе стороны диафрагмы - Две или более группы лимфатических узлов выше и ниже диафрагмы - Все первичные внутригрудные опухоли (медиастинальная, плевральная, тимическая) - Все обширные внутрибрюшные опухоли (нерезектабельные) - Все параспинальные и эпидуральные опухоли независимо от других зон поражения - Two single extranodal tumors on both sides of the diaphragm - Two or more groups of lymph nodes above and below the diaphragm - All primary intrathoracic tumors (mediastinal, pleural, thymic) - All extensive intra-abdominal tumors (unresectable) - All paraspinal and epidural tumors regardless of other affected areas
IV	Любая из перечисленных выше локализаций с инициальным поражением центральной нервной системы и/или костного мозга (менее 25 %) и/или мультифокальным поражением скелета Any of the above localization with initial involvement of the central nervous system and/or bone marrow (less than 25 %) and/or multifocal skeletal involvement

Таблица 2. Международная система стадирования неходжкинских лимфом у детей (IPNHLSS)

Table 2. International staging system for non-Hodgkin's lymphomas in children (IPNHLSS)

Стадия Stage	Проявления Manifestations
I	- Одна нодальная или экстранодальная опухолевая манифестация без локального распространения - Исключаются медиастинальное и абдоминальное поражения - One nodal or extranodal tumor manifestation without local spread - Mediastinal and abdominal lesions are excluded
II	- Одиночная экстранодальная опухоль с поражением регионарного лимфатического узла - Две или более нодальные области поражения по одну сторону диафрагмы - Первичная опухоль желудочно-кишечного тракта (обычно в илеоцекальной области) ± вовлечение брыжеечных лимфатических узлов, которые полностью поддаются резекции (если есть асцит или распространение опухоли на соседние органы, то следует рассматривать данное распространение как III стадию) - Single extranodal tumor involving a regional lymph node - Two or more nodal lesions on the same side of the diaphragm - Primary tumor of the gastrointestinal tract (usually in the ileocecal region) ± involvement of mesenteric lymph nodes, that is completely resectable (if there is ascites or extension of tumor to adjacent organs, it should be regarded as stage III)
III	- Две или более экстранодальные области поражения (включая кости) выше и/или ниже диафрагмы - Две или более нодальные области выше или ниже диафрагмы - Любая внутригрудная локализация опухоли (средостение, тимус, легкие) - Внутрибрюшное и забрюшинное опухолевое поражение, включая печень, селезенку, почки и/или яичники, независимо от степени резекции (за исключением первичной опухоли желудочно-кишечного тракта (обычно в илеоцекальной области) ± вовлечение брыжеечных лимфатических узлов, которые полностью поддаются резекции) - Любая параспинальная или эпидуральная опухоль независимо от того, вовлечены ли другие зоны - Поражение костей с сопутствующим экстранодальным поражением и/или нерегионарных лимфатических узлов - Two or more extranodal involvements (including bones) above and/or below the diaphragm - Two or more nodal involvements above or below the diaphragm - Any intrathoracic tumor (mediastinum, thymus, lungs) - Intra-abdominal and retroperitoneal tumor, including the liver, spleen, kidneys and/or ovaries, regardless of the resection status (except for a primary gastrointestinal tumor (usually in the ileocecal region) ± involvement of mesenteric lymph nodes, that is completely resectable) - Any paraspinal or epidural tumor, regardless of whether other areas are involved - Bone involvement with concomitant extranodal involvement and/or non-regional lymph nodes
IV	Любая из перечисленных выше локализаций с инициальным поражением центральной нервной системы и/или костного мозга Any of the above localization with initial central nervous system and/or bone marrow involvement

британской (FAB) классификацией гематологических злокачественных новообразований. Опухолевый субстрат при ЛБЛ обычно представлен лимфобластами типа L1, реже — L2. При гистологическом исследовании пораженной ткани определяется полное стирание нормальной архитектоники за счет пролиферации мономорфной популяции бластных лимфоидных клеток.

Опухолевые клетки при Т-ЛБЛ, как правило, положительны в отношении терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазы (TdT), CD1a, cCD3, CD7, CD34 и CD99. В опухолевой Т-клеточной популяции ЛБЛ выявлены признаки реаранжировок генов цепей Т-клеточного рецептора: α/δ (14q11), β (7q34) и γ (7p15) [15]. Для опухолевых клеток при В-ЛБЛ характерны экспрессия TdT, CD19, CD99, PAX5 и cCD79a, а также вариативная экспрессия CD20 и CD10 [16]. CD3 не определяется на опухолевых В-лимфобластах. Миелоидные антигены, такие как CD13 и CD33, не исключают диагноз В-ЛБЛ, но коэкспрессия миелопероксида-

зы является определяющей для установки миелоидной принадлежности опухолевого клона.

В качестве самостоятельного иммунобиологического варианта ОЛЛ/ЛБЛ был выделен ЕТР-ALL (early T-cell precursors acute lymphoblastic leukemia, ОЛЛ из ранних Т-линейных предшественников), который составляет 10–15 % всех Т-ОЛЛ. Для ЕТР-ALL характерны экспрессия CD7 и низкий уровень CD5 (а иногда и cCD3), отсутствие экспрессии CD1a, CD4 и CD8 [17, 18]. При ЕТР-ALL чаще, чем при других вариантах ОЛЛ/ЛБЛ, встречаются цитогенетические мутации, характерные для острого миелоидного лейкоза. В то же время мутации *NOTCH1*, связанные с Т-ОЛЛ/ЛБЛ, при ЕТР-ALL определяются редко [19]. Среди больных Т-ЛБЛ частота встречаемости иммунофенотипа ЕТР аналогична таковой при Т-ОЛЛ и составляет 14 %, по данным Children's Oncology Group (COG A5971) [7].

Европейская группа по изучению иммунофенотипа лейкозов предложила иммунологическую

классификацию EGIL (European Group for the Immunological Characterization of Leukemias) и установила руководящие принципы иммунофенотипирования бластных клеток при лейкозах. Критерии EGIL (табл. 3) для проточной цитометрической диагностики ОЛЛ были опубликованы М.С. Béné и соавт. в 1995 г. и обновлены Европейским институтом по изучению лейкозов (М.С. Béné и соавт., 2011). Международная группа BFM-FLOW опубликовала согласованные с Итальянской ассоциацией детской гематологии и онкологии (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica, AIEOP) рекомендации AIEOP-BFM по иммунофенотипированию методом проточной цитометрии для всех иммуноподвариантов ОЛЛ, включая ETP-ALL и биллинейный ОЛЛ [20]. Эти рекомендации также используются для диагностики ЛБЛ.

Цитогенетические, молекулярно-биологические особенности и прогностические факторы лимфобластных лимфом

Понимание молекулярных основ возникновения В-ЛБЛ ограничено по сравнению с В-ОЛЛ из-за редкой встречаемости заболевания. Самый крупный на сегодняшний день молекулярно-генетический анализ образцов В-ЛБЛ выполнен J.A. Meyer и соавт. [21]. В этой работе проведена оценка 23 архивных парафиновых блоков из исследований COG A5971 и AALL0932 с использованием технологии молекулярно-инверсионного зонда для обнаружения изменений числа генетических копий. Делеции *CDKN2A/B* наблюдались в 26 % случаев В-ЛБЛ и в 20 % случаев В-ОЛЛ. Частота делеций генов *IKZF1* и *PAX5*, связанных с развитием В-клеток, были одинаковыми для пациентов как с ОЛЛ, так и ЛБЛ. Однако делеции *ETV6* и *EBF1* обнаруживались реже при В-ЛБЛ. Интересно, что 48 % образцов В-ЛБЛ имели гиперпloidный кариотип, но ни в одном случае не было трисомий хромосом 4, 10 и 17, характерных для В-ОЛЛ. Кроме этого, делеции в генах γ -цепей иммуноглобулинов присутствовали в 22 % случаев В-ЛБЛ и только в 1 % образцов В-ОЛЛ, что подтверждает предположение о несколько более поздних этапах дифференцировки В-клетки-предшественницы при В-ЛБЛ [21].

Перестройки с участием гена *KMT2A* (ранее *MLL*) при В-ЛБЛ не были идентифицированы. С учетом того что данные мутации сопряжены с гиперлейкоцитозом при В-ОЛЛ, они не встречались среди ЛБЛ. BCR-ABL1-подобный фенотип, обнаруженный у 10 % детей с В-ОЛЛ и 30 % взрослых, также не был описан при В-ЛБЛ у детей [22].

В настоящее время для стратификации пациентов по группам риска с В-ОЛЛ имеют значения такие параметры, как возраст больного, инициальный уровень лейкоцитов, хромосомные аберрации $t(4;11)(q21;q23)/KMT2A-AFF1$, $t(9;22)(q34;q11.2)$, *BCR-ABL1*, Ph⁺-ОЛЛ и ответ на терапию на 8, 15 и 33-й дни лечения. Однако из-за небольшого числа пациентов с В-ЛБЛ, а также

высоких показателей достижения полных ремиссий отсутствуют клинические и генетические признаки, которые могут быть использованы для стратификации по группам риска. В настоящее время пациентов стратифицируют по группам риска в зависимости от стадии заболевания, иммунобиологических особенностей, аналогичных таковым при ОЛЛ, и ответа на терапию после завершения этапа индукции ремиссии (33-й день терапии в протоколах ALL-IC BFM 2002/2009).

В связи с процессами перестройки Т-клеточного рецептора, в норме происходящими при Т-клеточной дифференцировке, гены Т-клеточного рецептора предрасположены к рекомбинации с генами, участвующими в развитии тимоцитов, посредством хромосомных транслокаций. Распространенность этих транслокаций в детской популяции больных Т-ЛБЛ точно неизвестна. По данным современных источников литературы, большинство цитогенетических аномалий, о которых сообщается при Т-ОЛЛ, также идентифицировано в бластных клетках Т-ЛБЛ [23–25].

За последнее десятилетие были исследованы генетические профили опухолевых клеток Т-ОЛЛ и Т-ЛБЛ, и в настоящее время имеется четкое свидетельство генетической гетерогенности Т-ОЛЛ и Т-ЛБЛ. Было показано, что при Т-ЛБЛ характерна гиперэкспрессия *S1P1* и *ICAM1*, чего не наблюдается при Т-ОЛЛ. Кроме того, данная иммунологическая особенность опухолевых бластных клеток, вероятно, ассоциирована с редким поражением костного мозга при Т-ЛБЛ, в отличие от Т-ОЛЛ [26]. Исследовательская группа под руководством G. Veltri изучала молекулярно-биологический и генетический профиль Т-ЛБЛ с использованием методов профилирования экспрессии генов (GEP), секвенирования следующего поколения (NGS) и секвенирования всего экзона (WES). Отмечена гиперэкспрессия генов при Т-ЛБЛ, участвующих в хемотаксисе и ангиогенезе, а также генов, определяющих локализацию опухолевых поражений при Т-ЛБЛ. Методом GEP были выявлены изменения активности генов, ответственных за клеточную адгезию, хемотаксис (пониженная активность *ARRB2* — снижение хемотаксиса) и ангиогенез (повышенная регуляция *EPAS1*, *PTPRB*, *SLIT2* — стимулирование ангиогенеза при локальном росте опухоли в лимфатических узлах) [27].

Специфические для Т-ЛБЛ варианты генов также были идентифицированы с помощью WES, что дополнительно подтверждает концепцию различных молекулярных механизмов возникновения и клинического течения Т-ЛБЛ и Т-ОЛЛ [28]. Различия между Т-ЛБЛ и Т-ОЛЛ были отмечены при исследовании профилей метилирования ДНК, что позволило сделать вывод о разных фосфопротеомных профилях Т-ЛБЛ и Т-ОЛЛ. Было обнаружено, что сигнальные пути FAK/ERK1/2 и AKT/mTOR более активны в опухолевых клетках Т-ЛБЛ по сравнению с Т-ОЛЛ. Следует отметить, что эти два пути могут взаимодействовать между собой через активацию передачи сигналов PI3K/AKT,

Таблица 3. Диагностические критерии острых лимфобластных лейкозов, применяемые для лимфобластных лимфом, в соответствии с классификацией EGIL и Всемирной организацией здравоохранения

Table 3. Diagnostic criteria for acute lymphoblastic leukemia applied to lymphoblastic lymphomas according to the EGIL and World Health Organization classification

Иммуноподвариант Immunosubtype	EGIL (1995)	Всемирная организация здравоохранения (2008) World Health Organization (2008)
Лимфобластные лимфомы из В-клеток-предшественниц: Lymphoblastic lymphomas from B-cell precursors:	CD19 ⁺ и/или CD79a ⁺ и/или CD22 ⁺ (как минимум 2 из 3 положительных маркеров) TdT ⁺ HLA-DR ⁺ CD19 ⁺ and/or CD79a ⁺ and/or CD22 ⁺ (at least 2 out of 3 positive markers) TdT ⁺ HLA-DR ⁺	cyCD79a ⁺ и/или CD19 ⁺ и/или cyCD22 ⁺ (как минимум 2 из 3 положительных маркеров) TdT ⁺ HLA-DR ⁺ sIg ⁻ CD10 ⁺ Вариабельная экспрессия CD34 cyCD79a ⁺ and/or CD19 ⁺ and/or cyCD22 ⁺ (at least 2 out of 3 positive markers) TdT ⁺ HLA-DR ⁺ sIg ⁻ CD10 ⁺ Variable expression of CD34
про-В pro-B	Нет дополнительных антигенов для дифференциации No additional antigens for differentiation	CD19 ⁺ cyCD79a ⁺ cyCD22 ⁺ TdT ⁺
пре-пре-В pre-pre-B	CD10 ⁺	CD10 ⁺
пре-В pre-B	cyIgM ⁺ sIg ⁻	sIg ⁻
Лимфобластные лимфомы из Т-клеток-предшественниц: Lymphoblastic lymphomas from T-cell precursors:	cy/sCD3 ⁺ TdT ⁺ HLA-DR ⁻ CD34 ⁻	TdT ⁺ cyCD3 ⁺
про-Т pro-T	CD7 ⁺	cyCD3 ⁺ CD7 ⁺ CD1a ⁻ CD2 ⁻ CD34 ^{+/-}
пре-Т pre-T	CD2 ⁺ и/или CD5 ⁺ и/или CD8 ⁺ CD2 ⁺ and/or CD5 ⁺ and/or CD8 ⁺	cyCD3 ⁺ CD7 ⁺ CD2 ⁺ CD1a ⁻ CD34 ^{+/-}
вариант лимфобластной лимфомы из Т-клеток промежуточного/кортикального этапа дифференцировки lymphoblastic lymphoma variant from T-cells of the intermediate/cortical stage of differentiation	CD1a ⁺	cyCD3 ⁺ CD7 ⁺ CD2 ⁺ CD1a ⁺ sCD3 ⁺ CD34 ⁻
вариант лимфобластной лимфомы из зрелых Т-клеток/медуллярного этапа дифференцировки lymphoblastic lymphoma variant from mature T-cells/medullary stage of differentiation	sCD3 ⁺ CD1a ⁻	cyCD3 ⁺ CD7 ⁺ CD2 ⁺ sCD3 ⁺ CD1a ⁻ CD34 ⁻

Примечание. EGIL — Европейская группа по изучению иммунофенотипа лейкозов; TdT — терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза; sIg — поверхностные иммуноглобулины.

Note. EGIL — European Group for the Immunological Characterization of Leukemias; TdT — terminal deoxynucleotidyl transferase; sIg — surface immunoglobulins.

как было продемонстрировано на модели рака молочной железы (подавление FAK снижает активацию mTOR) [29]. Более того, гиперактивация FAK/ERK1/2 в клетках Т-ЛБЛ, в отличие от Т-ОЛЛ, объясняет ангиогенез и пролиферацию, опосредованную через FAK/ERK1/2 при Т-ЛБЛ [30].

Несмотря на то что при Т-ОЛЛ и Т-ЛБЛ неизвестны прогностически значимые хромосомные транслокации, молекулярные исследования позволили идентифицировать гены-кандидаты, имеющие прогностическое значение для Т-ЛБЛ, включая *NOTCH1* и *FBXW7*. Мутации в генах *NOTCH1* и/или *FBXW7* коррелировали с достижением полного противоопухолевого ответа на лечение и благоприятным прогнозом при Т-ЛБЛ [31, 32].

В ретроспективных исследованиях было показано, что потеря гетерозиготности в 6q14-24 (LOH6q) статистически значимо связана с неблагоприятным исходом и повышенным риском рецидива Т-ЛБЛ у детей. Так, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 86 ± 3 % при отсутствии аберраций в LOH6q и 27 ± 9 % у пациентов с LOH6q-перестройками ($p < 0,0001$) [23, 33].

Мутации в опухолевом гене-супрессоре *PTEN* были зарегистрированы при различных солидных и гематологических злокачественных новообразованиях и связаны с неблагоприятным исходом заболевания. Данные группы NHL-BFM свидетельствуют об ассоциации мутаций *PTEN* с неблагоприятным исходом у детей с Т-ЛБЛ [34]. Мутации *PTEN* присутствовали у 15 % из 114 больных Т-ЛБЛ, при их обнаружении 5-летняя безрецидивная выживаемость была 59 ± 12 %, тогда как в случаях отсутствия мутации *PTEN* — 82 ± 4 % ($p = 0,014$). Предположительно *PTEN* определяет рефрактерность опухоли к проводимой терапии через PI3K/АКТ-независимый сигнальный путь [35].

Еще одним молекулярно-биологическим прогностическим маркером при Т-ЛБЛ может оказаться SIK1 — антиметастатический белок, являющийся прямой мишенью микроРНК-223 (miR-223). При гиперактивации miR-223 происходит снижение концентрации SIK1 и активируются процессы опухолевой диссеминации и инвазии, что было показано для опухолевых клеток Т-ЛБЛ *in vitro*. Кроме этого, высокая активность экспрессии miR-223 ухудшает прогноз при Т-ЛБЛ [36].

Современные протоколы лечения лимфобластных лимфом

Стандартные терапевтические протоколы для ЛБЛ аналогичны таковым, применяемым в лечении ОЛЛ. Эти схемы содержат препараты: циклофосфамид, метотрексат, преднизолон/дексаметазон, винкристин, цитарабин, 6-меркаптопурин, L-аспарагиназа/ПЕГ-аспарагиназа, доксорубин/даунорубин, интратекальную терапию (метотрексат, преднизолон, цитарабин). Для пациентов группы высокого риска (опухолевая диссеминация, соответствующая III–IV стадиям, пло-

хой ответ на терапию индукции) программа лечения (ALL-IC BFM 2002/2009) предполагает проведение 6 высокоинтенсивных блоков с последующей реиндукцией и поддерживающей терапией.

Ранее терапевтические подходы к ЛБЛ включали протоколы интенсивной химиотерапии, разработанные для зрелоклеточных неходжкинских лимфом, и программы лечения ОЛЛ с последующей лучевой терапией на область средостения при его поражении. Подобные терапевтические решения уступают по своей эффективности результатам лечения ЛБЛ, полученным при использовании ОЛЛ-ориентированных схем. Так, при применении протокола LSA2-L2 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 79 %, а бессобытийная выживаемость (БСВ) — 75 % [37]. Также не произошло повышения показателей выживаемости больных при включении в программы химиотерапии 1-й линии аутологичной трансплантации костного мозга/гемопозитических стволовых клеток. Внедрение принципов терапии ОЛЛ, включавших индукцию ремиссии, консолидацию, реиндукцию, поддерживающую терапию, профилактику и лечение ЦНС-поражения, позволило повысить результаты лечения ЛБЛ до 81–90 %. Важным этапом в развитии программного лечения ЛБЛ стало понимание возможности уменьшения профилактической дозы лучевой терапии с 18 до 12 Гр и одновременное проведение эффективной профилактики и лечения ЦНС-поражения за счет использования метотрексата в дозе 5000 мг/м² у больных ЛБЛ группы высокого риска. Подобный подход позволил снизить частоту непосредственных и отдаленных (включая эндокринные и нейрокогнитивные) побочных эффектов проводимого противоопухолевого лечения.

В протоколе COG A5971 дифференцированная терапия ЛБЛ проводится без учета иммунофенотипа опухоли, только на основании стадии (локализованные и диссеминированные) заболевания. Из 17 % пациентов (66/380) с В-ЛБЛ 64 % больных имели локализованную стадию, БСВ составила 90 % (95 % доверительный интервал 74–96 %), 5-летняя ОВ — 94 % (95 % доверительный интервал 79–99 %) [38]. Примечательно, что только у 1 из 24 пациентов с диссеминированной стадией В-ЛБЛ развился рецидив. Аналогичным образом исследовательская группа NHL-BFM сообщила о 86 % БСВ у 73 пациентов с В-ЛБЛ, получавших терапию по протоколам NHL-BFM 90 и 95. Во французских исследованиях LMT96 и работах Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) 58881 и 58951, в которых применялась терапия, основанная на рекомендациях группы BFM, при диссеминированных стадиях В-ЛБЛ в 23 % случаев отмечалось прогрессирование заболевания во время лечения, в 5 % случаев констатировались рецидивы, в то время как ни у одного пациента с локализованными стадиями не было зарегистрировано прогрессирования или рецидива.

В исследованиях групп BFM и EORTC продемонстрировано, что для больных В-ЛБЛ с локализованными стадиями возможна редукция доз антрациклинов и циклофосфида без снижения показателей выживаемости (ОВ превышала 80 %). С учетом этих наблюдений текущее исследование COG AALL0932, которое включает только больных В-ЛБЛ с локализованными стадиями, направлено на дальнейшее снижение интенсивности терапии с использованием 3 препаратов на этапе индукции (пероральный прием глюкокортикостероидов, внутривенное введение винкристина и даунорубицина), уменьшение дозы даунорубицина до 75 мг/м² и применение стандартной консолидации со снижением дозы циклофосфида с 3 до 1 г/м² [35].

В отчете международной группы BFM показано, что при использовании высоких доз метотрексата

(2–5 г/м²) в зависимости от иммунологического подварианта ЛБЛ улучшаются показатели выживаемости. Так, у 58 пациентов с ЛБЛ показатели БСВ составили 90,8 %. Лечение, направленное на профилактику поражения ЦНС, прежде всего основывалось на частых интратекальных введениях метотрексата без использования краниальной лучевой терапии [39].

Современные протоколы лечения ЛБЛ позволяют получить показатели многолетней БСВ 78–90 % (табл. 4).

Одним из возможных путей дальнейшего улучшения результатов лечения детей и подростков с ЛБЛ становится включение новых препаратов в эффективные стандартные протоколы терапии. Так, в 2018 г. были опубликованы результаты исследования COG AALL0434 [40, 41], в котором проводилась двойная рандомизация в зависимости от добавления высоких

Таблица 4. Результаты лечения лимфобластных лимфом у детей и подростков по данным современных исследований [35]

Table 4. Treatment results of lymphoblastic lymphomas in children and adolescents according to current studies [35]

Протокол Protocol	Число пациентов* Number of patients*	Бессобытийная выживаемость, % Event-free survival, %	Автор, год Author, year
NHL-BFM 95	169	78 ± 3	B. Burkhardt и соавт., 2006 B. Burkhardt et al., 2006
EORTC 58881	119	78 ± 3	A. Uyttebroeck и соавт., 2008 A. Uyttebroeck et al., 2008
COG pilot	85	78 ± 5	M. Abromowitch и соавт., 2008 M. Abromowitch et al., 2008
COG A591	257	85 ± 4	M. Abromowitch и соавт., 2008 M. Abromowitch et al., 2008
LNH92	55	69 ± 6	Pillon и соавт., 2009 Pillon et al., 2009
St. Jude 13	41	83	J. Sandlund и соавт., 2009 J. Sandlund et al., 2009
POG 9404	137	82 ± 5	B. Asselin и соавт., 2011 B. Asselin et al., 2011
COG A5971	56	90	A.M. Termuhlen и соавт., 2012 A.M. Termuhlen et al., 2012
EURO-LB02	319	82 ± 2	E. Landmann и соавт., 2017 E. Landmann et al., 2017
EORTC 58951	37	85	A. Uytterbroeck и соавт., 2012 A. Uytterbroeck et al., 2012
SFOP LMT96	79	85	C. Bergeron и соавт., 2015 C. Bergeron et al., 2015
AALL0434 (минимальная диссеминированная болезнь в костном мозге >1 %) AALL0434 (minimal disseminated disease in bone marrow >1 %)	118	87	K.P. Dunsmore и соавт., 2018 K.P. Dunsmore et al., 2018

*Возраст пациентов от 0 до 21 года.

*Patients' age ranges from 0 to 21 years.

доз метотрексата и неларабина в протокол лечения Т-ОЛЛ/ЛБЛ. Добавление неларабина улучшило исход у пациентов с Т-ОЛЛ: 4-летняя ОВ составила 90 % против 83 % в группе больных, не получавших неларабин ($p = 0,0332$). Использование неларабина при Т-ЛБЛ ($n = 118$) не показало преимуществ. Так, 4-летняя безрецидивная выживаемость у пациентов группы высокого риска с Т-ЛБЛ, в программу лечения которых был включен неларабин ($n = 60$), оказалась $89,0 \pm 4,7\%$, тогда как без неларабина ($n = 58$) — $85,0 \pm 5,6\%$ ($p = 0,2788$).

В текущем протоколе COG AALL1231 появилась рандомизация пациентов с Т-ЛБЛ группы высокого риска на ветвь с добавлением бортезомиба (ингибитор активности протеасомы 26S) с учетом рекомендаций COG-BFM, но результаты исследования пока не представлены.

Заклучение

Несмотря на морфоиммунологическую общность, ОЛЛ и ЛБЛ следует рассматривать как разные заболевания с учетом клинических и молекулярно-биологических особенностей. Дальнейшее изучение прогностического влияния клинических и иммунобиологических характеристик ЛБЛ, поиск новых биологических маркеров и предикторов эффективности терапии позволят расширить горизонты лечения за счет включения молекулярно-направленных препаратов (венетоклакс, даратумумаб). Внедрение инновационных препаратов в существующие схемы лечения позволит снизить токсичность лечения и повысить его эффективность у больных группы высокого риска, а также при рецидивах и рефрактерных формах заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Raetz E.A., Perkins S.L., Bhojwani D. et al. Gene expression profiling reveals intrinsic differences between T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(2):130–40. DOI: 10.1002/pbc.20550
2. Borowitz M.J., Chan J.K., Downing J.R. et al. B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, not otherwise specified (NOS). In: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised. 4th edn. Eds.: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Lyon, France: IARC, 2017. Pp. 200–202.
3. Павлова Т.Ю., Валиев Т.Т. Опыт лечения лимфобластных лимфом из клеток-предшественниц у детей и подростков по протоколам ALL IC-BFM 2002/2009. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2023;22(2, прил. 1):141. Pavlova T.Yu., Valiev T.T. Experience in the treatment of progenitor cells lymphoblastic lymphomas in children and adolescents according to the ALL IC-BFM 2002/2009 protocols. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2023; 22(2, Suppl. 1): 141. (In Russ.).
4. Алешина О.А., Гальцева И.В., Котова Е.С. и др. Результаты терапии острых Т-лимфобластных лейкозов/лимфом: данные многоцентрового проспективного рандомизированного исследования ОЛЛ-2016. *Онкогематология* 2023;18(1):20–30. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-20-30. Aleshina O.A., Galtseva I.V., Kotova E.S. et al. Treatment outcomes for acute T-lymphoblastic leukemias/lymphomas: data from the ALL-2016 multicenter prospective randomized trial. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(1):20–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-20-30
5. Chen H., Qin Y., Yang J. et al. Dismal outcome of relapsed or primary refractory adult T-cell lymphoblastic lymphoma: a retrospective study from China. *Asia Pac J Clin Oncol* 2022;18(2):87–95. DOI: 10.1111/ajco.13562
6. Burkhardt B., Zimmermann M., Oschlies I. et al. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol* 2005;131(1):39–49. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05735.x
7. Patel J.L., Smith L.M., Anderson J. et al. The immunophenotype of T-lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: a Children's Oncology Group report. *Br J Haematol* 2012;159(4):454–61. DOI: 10.1111/bjh.12042
8. Minard-Colin V., Brugières L., Reiter A. et al. Non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: progress through effective collaboration, current knowledge, and challenges ahead. *J Clin Oncol* 2015;33(27):2963–74. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.5827
9. Ducassou S., Ferlay C., Bergeron C. et al. Clinical presentation, evolution, and prognosis of precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in trials LMT96, EORTC 58881, and EORTC 58951. *Br J Haematol* 2011;152(4):441–51. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08541.x
10. Sioka C. The utility of FDG PET in diagnosis and follow-up of lymphoma in childhood. *Eur J Pediatr* 2013;172(6):733–8. DOI: 10.1007/s00431-013-1993-8
11. Bárdi E., Csóka M., Garai I. et al. Value of FDG-PET/CT examinations in different cancers of children, focusing on lymphomas. *Pathol Oncol Res* 2014;20(1):139–43. DOI: 10.1007/s12253-013-9676-3
12. Rosolen A., Perkins S.L., Pinkerton C.R. et al. Revised International pediatric non-Hodgkin lymphoma staging system. *J Clin Oncol* 2015;33(18):2112–8. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7203
13. Campana D. Monitoring minimal residual disease in pediatric hematologic malignancies. *Clin Adv Hematol Oncol* 2007;5(11):876–7, 915.
14. Stark B., Avigad S., Luria D. et al. Bone marrow minimal disseminated disease (MDD) and minimal residual disease (MRD) in childhood T-cell lymphoblastic lymphoma stage III, detected by flow cytometry (FC) and real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR). *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(1):20–5. DOI: 10.1002/pbc.21823
15. Graux C., Cools J., Michaux L. et al. Cytogenetics and molecular genetics of T-cell acute lymphoblastic leukemia: from thymocyte to lymphoblast. *Leukemia* 2006;20(9):1496–510. DOI: 10.1038/sj.leu.2404302
16. Wenzinger C., Williams E., Gru A.A. Updates in the pathology of precursor lymphoid neoplasms in the revised fourth edition of the WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. *Curr Hematol Malig Rep* 2018;13(4):275–88. DOI: 10.1007/s11899-018-0456-8
17. Coustan-Smith E., Mullighan C.G., Onciu M. et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2009;10(2):147–56. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70314-0
18. You M.J., Medeiros L.J., Hsi E.D. T-lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2015;144(3):411–22. DOI: 10.1309/AJCPMF03LVSBLHPJ
19. Haydu J.E., Ferrando A.A. Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Curr Opin Hematol* 2013;20(4):369–73. DOI: 10.1097/MOH.0b013e3283623c61

20. Dworzak M.N., Buldini B., Gaipa G. et al. International-BFM-FLOW-network. AIEOP-BFM consensus guidelines 2016 for flow cytometric immunophenotyping of Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry B Clin Cytom* 2018;94(1):82–93. DOI: 10.1002/cyto.b.21518
21. Meyer J.A., Zhou D., Mason C.C. et al. Genomic characterization of pediatric B-lymphoblastic lymphoma and B-lymphoblastic leukemia using formalin-fixed tissues. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(7). DOI: 10.1002/psc.26363
22. Pui C.H., Roberts K.G., Yang J.J. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(8):464–70. DOI: 10.1016/j.clml.2017.03.299
23. Burkhardt B., Bruch J., Zimmermann M. et al. Loss of heterozygosity on chromosome 6q14–q24 is associated with poor outcome in children and adolescents with T-cell lymphoblastic lymphoma. *Leukemia* 2006;20(8):1422–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2404275
24. Lones M.A., Heerema N.A., Le Beau M.M. et al. Chromosome abnormalities in advanced stage lymphoblastic lymphoma of children and adolescents: a report from CCG-E08. *Cancer Genet Cytogenet* 2007;172(1):1–11. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2006.07.011
25. Basso K., Mussolin L., Lettieri A. et al. T-cell lymphoblastic lymphoma shows differences and similarities with T-cell acute lymphoblastic leukemia by genomic and gene expression analyses. *Genes Chromosomes Cancer* 2011;50(12):1063–75. DOI: 10.1002/gcc.20924
26. Feng H., Stachura D.L., White R.M. et al. T-lymphoblastic lymphoma cells express high levels of BCL2, S1P1, and ICAM1, leading to a blockade of tumor cell intravasation. *Cancer Cell* 2010;18(4):353–66. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.09.009
27. Veltri G., Lovisa F., Cortese G. et al. Phosphoproteomic Analysis reveals a different proteomic profile in pediatric patients with T-Cell lymphoblastic lymphoma or T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Front Oncol* 2022;12:913487. DOI: 10.3389/fonc.2022.913487
28. Bonn B.R., Hoge A., Rohde M. et al. Whole exome sequencing hints at a unique mutational profile of paediatric T-cell lymphoblastic lymphoma. *Br J Haematol* 2015;168(2):308–13. DOI: 10.1111/bjh.13105
29. Tancioni I., Miller N.L., Uryu S. et al. FAK activity protects nucleostemin in facilitating breast cancer spheroid and tumor growth. *Breast Cancer Res* 2015;17:47. DOI: 10.1186/s13058-015-0551-x
30. Zhou J., Yi Q., Tang L. The roles of nuclear focal adhesion kinase (FAK) on cancer: a focused review. *J Exp Clin Cancer Res* 2019;38(1):250. DOI: 10.1186/s13046-019-1265-1
31. Breit S., Stanulla M., Flohr T. et al. Activating NOTCH1 mutations predict favorable early treatment response and long-term outcome in childhood precursor T-cell lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006;108(4):1151–7. DOI: 10.1182/blood-2005-12-4956
32. Kox C., Zimmermann M., Stanulla M. et al. The favorable effect of activating NOTCH1 receptor mutations on long-term outcome in T-ALL patients treated on the ALL-BFM 2000 protocol can be separated from FBXW7 loss of function. *Leukemia* 2010;24(12):2005–13. DOI: 10.1038/leu.2010.203
33. Burkhardt B., Moericke A., Klapper W. et al. Pediatric precursor T lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: differences in the common regions with loss of heterozygosity at chromosome 6q and their prognostic impact. *Leuk Lymphoma* 2008;49(3):451–61. DOI: 10.1080/10428190701824551
34. Balbach S.T., Makarova O., Bonn B.R. et al. Proposal of a genetic classifier for risk group stratification in pediatric T-cell lymphoblastic lymphoma reveals differences from adult T-cell lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2016;30(4):970–3. DOI: 10.1038/leu.2015.203
35. Burkhardt B., Hermiston M.L. Lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: review of current challenges and future opportunities. *Br J Haematol* 2019;185(6):1158–70. DOI: 10.1111/bjh.15793
36. Pomari E., Lovisa F., Carraro E. et al. Clinical impact of miR-223 expression in pediatric T-Cell lymphoblastic lymphoma. *Oncotarget* 2017;8(64):107886–98. DOI: 10.18632/oncotarget.22386
37. Mora J., Filippa D.A., Qin J. et al. Lymphoblastic lymphoma of childhood and the LSA2–L2 protocol: the 30-year experience at Memorial-Sloan-Kettering Cancer Center. *Cancer* 2003;98(6):1283–91. DOI: 10.1002/cncr.11615
38. Termuhlen A.M., Smith L.M., Perkins S.L. et al. Outcome of newly diagnosed children and adolescents with localized lymphoblastic lymphoma treated on Children's Oncology Group trial A5971: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(7):1229–33. DOI: 10.1002/psc.24149
39. Sterba J., Kovacs G., Matus M. et al. Capizzi methotrexate with BFM backbone without craniospinal irradiation is effective treatment for pediatric lymphoblastic lymphoma: results from 5 countries with I-BFM LL 09 protocol. In 5th International Symposium on Childhood, Adolescent and Young Adult Non-Hodgkin Lymphoma, 2015.
40. Dunsmore K.P., Winter S., Devidas M. et al. COG AALL0434: a randomized trial testing nelarabine in newly diagnosed T-cell malignancy. *J Clin Oncol* 2018;36:10500.
41. Winter S.S., Dunsmore K.P., Devidas M. et al. Improved survival for children and young adults with T-lineage acute lymphoblastic leukemia: results from the Children's Oncology Group AALL0434 methotrexate randomization. *J Clin Oncol* 2018;36(29):2926–34. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.7250. Erratum in: *J Clin Oncol* 2019;37(9):761.

Вклад авторов

Т.Ю. Павлова, Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и анализ данных, подготовка статьи, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

T.Yu. Pavlova, T.T. Valiev: concept and design development, data collection and analysis, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Ю. Павлова / T.Yu. Pavlova: <https://orcid.org/0000-0003-4999-5195>

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.

Статья поступила: 09.08.2023. Принята к публикации: 07.09.2023.

Article submitted: 09.08.2023. Accepted for publication: 07.09.2023.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-145-155>

Диагностический потенциал CD30(+)-нановезикул плазмы при лимфоме Ходжкина

К.Е. Кацуба¹, Л.А. Крамынин¹, М.А. Слюсаренко¹, А.В. Шалаев¹, В.В. Шаройко², А.А. Валитова¹,
А.С. Артемьева¹, П.И. Крживицкий¹, Л.В. Филатова¹, А.В. Малек¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

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

Контакты: Анастасия Валерьевна Малек anastasia@malek.com.ru

Введение. В современной клинической практике нет надежных методов стратификации пациентов с высоким риском рецидива или с первично рефрактерной формой лимфомы Ходжкина. Количественная оценка CD30-положительных внеклеточных нановезикул (CD30(+))ВНВ в плазме представляется возможным методом решения этой задачи. Метод может быть реализован с помощью технологии AuNP-аптасенсора, основанной на фермент-миметических свойствах наночастиц золота и CD30-специфической аффинности ДНК-аптамеров.

Цель исследования – оценить концентрацию CD30(+))ВНВ в плазме пациентов с впервые установленным диагнозом лимфомы Ходжкина, исследовать связь измеряемого параметра с клинико-морфологическими характеристиками и эффектом 2 первых циклов полихимиотерапии.

Материалы и методы. С помощью AuNP-аптасенсора был проведен полуколичественный анализ CD30(+))ВНВ в плазме пациентов с лимфомой Ходжкина ($n = 55$). Исследована связь результатов анализа с данными стандартных диагностических методов путем расчета коэффициента корреляции r -Пирсона, критериев Манна-Уитни и Краскелла-Уоллиса.

Результаты. Концентрация CD30(+))ВНВ в плазме пациентов с лимфомой Ходжкина коррелирует с количеством CD30(+)-клеток в ткани лимфатических узлов, вовлеченных в патологический процесс ($r = 0,8$), и с показателем суммарной метаболической активности опухоли, оцененной с помощью позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией ($r = 0,9$). Для пациентов с относительно высокой концентрацией CD30(+))ВНВ характерны повышение скорости оседания эритроцитов и лейкоцитоз по сравнению с пациентами с меньшей концентрацией CD30(+))ВНВ плазмы. Проведение 2 циклов полихимиотерапии приводит к снижению концентрации CD30(+))ВНВ в плазме, причем этот эффект был более выражен в случае использования режима ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин), чем режима BEACOPPesc (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон, прокарбазин).

Заключение. AuNP-аптасенсор может быть использован для полуколичественной оценки CD30(+))ВНВ в плазме. Полученные результаты коррелируют с клинико-морфологическими параметрами пациентов с лимфомой Ходжкина и могут отражать тяжесть заболевания. Для оценки диагностического и/или прогностического потенциала разрабатываемой технологии необходимо проведение масштабных многоцентровых исследований.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, внеклеточная нановезикула, аптамер, AuNP-аптасенсор

Для цитирования: Кацуба К.Е., Крамынин Л.А., Слюсаренко М.А. и др. Диагностический потенциал CD30(+)-нановезикул плазмы при лимфоме Ходжкина. Онкогематология 2023;18(4):145–55. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-145-155>

Diagnostic potential of plasma CD30(+) small extracellular vesicles in Hodgkin lymphoma

K.E. Katsuba¹, L.A. Kramynin¹, M.A. Slysarenko¹, A.V. Shalaev¹, V.V. Sharoyko², A.A. Valitova¹, A.S. Artem'eva¹,
P.I. Krzhivitskiy¹, L.V. Filatova¹, A.V. Malek¹

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

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

Contacts: Anastasiya Valer'evna Malek anastasia@malek.com.ru

Background. In current clinical practice, there are no reliable methods to stratify patients with a high risk of relapse or with a primary refractory form of Hodgkin lymphoma. Quantification of CD30(+)SEV in plasma seems to be a possible approach to solve this issue. CD30(+)SEV can be quantified by the AuNP aptasensor technology based on the enzyme-mimetic properties of gold nanoparticles and the CD30-specific affinity of DNA aptamers.

Aim. To quantify CD30(+)SEV in the plasma of patients with newly diagnosed Hodgkin lymphoma; to investigate the links between estimated parameter and clinical/morphological properties of disease and the effect of first two chemotherapy cycles.

Material and methods. A semi-quantitative analysis of CD30(+)SEV in the plasma of patients with Hodgkin lymphoma ($n = 55$) was performed using the AuNP aptasensor. The relationship between the CD30(+)SEV concentration and the data of standard diagnostic approaches was evaluated through the r -Pearson correlation coefficient, the Mann–Whitney and Kruskal–Wallis criteria.

Results. The plasma concentration of CD30(+)SEV in patients with Hodgkin lymphoma correlates with the quantity of CD30(+) cells in tissues of biopsied lymph nodes ($r = 0.8$) and the total lesion glycolysis estimated by PET/CT ($r = 0.9$). Patients with a relatively high concentration of CD30(+)SEV are characterized by an increase of erythrocyte sedimentation rate and leukocytosis compared with patients with a lower concentration of CD30(+)SEV. Two cycles of chemotherapy reduced CD30(+)SEV concentration, and this effect was more pronounced in patients treated with ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) regime than the BEACOPPesc (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone, procarbazine).

Conclusion. AuNP-aptasensor can be used for semi-quantitative assessment of CD30(+)SEV in plasma. The estimated CD30(+)SEV concentration correlates with the clinical and morphological parameters of patients with Hodgkin lymphoma and may reflect the severity of the disease. To assess the diagnostic and/or prognostic potential of developed technology, large-scale multicenter studies are required.

Keywords: Hodgkin lymphoma, small extracellular vesicle, aptamer, AuNP-aptasensor

For citation: Katsuba K.E., Kramynin L.A., Slyusarenko M.A. et al. Diagnostic potential of plasma CD30(+) small extracellular vesicles in Hodgkin lymphoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4):145–55. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-145-155>

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — злокачественная опухоль лимфоидной ткани. В основе ее патогенеза лежит феномен клональной пролиферации В-клеток. Опухолевым субстратом ЛХ принято считать гигантские клетки Ходжкина и/или клетки Березовского—Рид—Штернберга (Hodgkin and Reed—Sternberg, HRS). Клетки HRS составляют от 1 до 10 % массы опухоли, которая преимущественно представлена реактивным полиморфноклеточным микроокружением [1].

Специфическая морфология определяет трудности изучения биологии ЛХ. Гетерогенный клеточный состав опухоли осложняет проведение так называемых профайлинговых исследований, необходимых для формирования патогномоничного «профиля» генетических и/или эпигенетических изменений, формирующих злокачественный фенотип опухолевых клеток [2]. Новые аспекты природы ЛХ стали открываться с помощью технологии анализа «транскриптома» единичных клеток в составе полиморфноклеточной опухоли. Так, недавно в 2 независимых исследованиях была выделена и описана специфическая популяция Т-клеток (LAG3(+)-T-cell), которая участвует в патогенезе заболевания в дополнение к клеткам HRS [3, 4]. Так, идентификация новых клеточных популяций в составе «реактивного микроокружения» может изменить моноклональную концепцию патогенеза ЛХ. Кроме этого, феномен гетерогенности клеточного состава опухоли затрудняет поиск специфических для ЛХ молекулярных

маркеров, циркулирующих в плазме в детектируемых концентрациях.

Несмотря на недостаточность фундаментального понимания патогенеза ЛХ, современные лечебные подходы, основанные на сочетании полихимиотерапии (ПХТ) и лучевой терапии, обеспечивают относительно высокие показатели выживаемости пациентов. По данным Китайской академии медицинских наук (Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, CHCAMS), 10-летняя выживаемость пациентов с ЛХ в 2022 г. составила 87,1 %. По данным аналогичной организации США (the Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER) — 79 % [5]. В нашей стране доступны показатели 5-летней выживаемости, определенные в 2003 г., — 71 % (у мужчин) и 83 % (у женщин) [6]. Представленные данные показывают, что в 10–20 % случаев течение заболевания имеет неблагоприятный характер, что в клинической практике проявляется как первичная рефрактерность или ранний рецидив. В таких случаях применяются относительно агрессивные схемы системной терапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [7]. Используемые в настоящее время критерии оценки состояния пациентов на этапе первичной диагностики и/или эффекта стандартных режимов терапии 1-й линии не позволяют уверенно стратифицировать пациентов с первичной рефрактерностью или высоким риском раннего рецидива. Поэтому поиск новых маркеров, отражающих биологические особенности ЛХ, является актуальной задачей.

Технология жидкостной биопсии в контексте лимфопролиферативных заболеваний предполагает возможность анализа различных компонентов циркулирующей крови: клеток, субклеточных или везикулярных структур, молекул ДНК и РНК [8]. Например, инновационная технология оценки статуса пациентов с ЛХ путем обогащения специфических фрагментов циркулирующей в плазме ДНК и последующим глубоким секвенированием (next generation sequencing, NGS) была предложена группой испанских исследователей [9]. Авторы описали несколько характерных соматических мутаций и предложили показатель для количественной оценки циркулирующей ДНК, эквивалентный числу гаплоидных геномов в миллилитре плазмы, который коррелировал с рядом лабораторных (лактатдегидрогеназа, альбумин) и клинических (выраженность В-симптомов, стадия и др.) параметров. Авторы сделали вывод о скором внедрении разработанной технологии в клиническую практику, но высокая стоимость исследования и отсутствие алгоритма внятной клинической интерпретации результатов заставляют усомниться в этом.

Внеклеточные нановезикулы (ВНВ) представляются более перспективным объектом анализа [10]. В недавнем пилотном исследовании мы показали возможность полуколичественной оценки CD30-положительных ВНВ (CD30(+))ВНВ в плазме и выявили феномен корреляции количества таких везикул с показателем метаболической активности опухоли (total lesion glycolysis, TLG) [11].

В представленной работе мы расширили выборку пациентов и попытались оценить полученные результаты в контексте имеющихся данных стандартных методов диагностики: морфологических, биохимических, рентгенологических данных.

Цель исследования — оценить концентрацию CD30(+))ВНВ в плазме пациентов с впервые установленным диагнозом ЛХ, исследовать связь измеряемого параметра с клинико-морфологическими характеристиками и эффектом 2 первых циклов ПХТ.

Материалы и методы

Пациенты. В данное исследование были включены 55 пациентов, получавшие лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) с 2020 по 2022 г. Медиана возраста пациентов составила 31 (18–60) год.

Диагноз ЛХ (классический вариант) поставлен на основании данных гистологического и иммуногистохимического исследований биоптатов лимфатических узлов (ЛУ) в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения. В целях стадирования и оценки распространенности заболевания была выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с [^{18}F] -фтор-2-дезоксид-Д-глюкозой (^{18}F -ФДГ). Индивидуальные характеристики пациентов, включая клинический статус, стадию

заболевания и лабораторные показатели, представлены в таблице.

Согласно международным клиническим рекомендациям в качестве 1-й линии пациенты получали стандартные курсы химиотерапии, выбор которых определялся возрастом, стадией заболевания и наличием факторов неблагоприятного прогноза: 8 (15 %) пациентов младше 21 года — лечение по протоколу ОЕРА (винкристин, этопозид, преднизолон, доксорубин),

Характеристика пациентов (n = 55)

Patient characteristics (n = 55)

Характеристика Characteristic	n (%)
Возраст ≥ 45 лет Age ≥ 45 years	6 (11)
Пол: Gender: мужской male женский female	26 (47) 29 (53)
Статус по шкале ECOG ≥ 2 ECOG status ≥ 2	15 (27)
Стадия заболевания по Ann-Arbor: Ann-Arbor disease stage:	
II	30 (56)
III	9 (16)
IV	16 (29)
В-симптомы B-symptoms	19 (35)
Bulky disease (≥ 10 см) Bulky disease (≥ 10 cm)	9 (16)
Гипоальбуминемия (< 40 г/л) Hypoalbuminemia (< 40 g/L)	25 (45)
Анемия (< 105 г/л) Anemia (< 105 g/L)	5 (9)
Лейкоцитоз ($> 15 \times 10^9$ /л) Leukocytosis ($> 15 \times 10^9$ /L)	9 (16)
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч: Erythrocyte sedimentation rate, mm/h:	
> 30 (без В-симптомов) > 30 (without B-symptoms)	13 (24)
> 50 (с В-симптомами) > 50 (with B-symptoms)	6 (11)
Количество вовлеченных лимфатических зон по критериям GHSG: Number of lymphatic zones involved according to GHSG criteria:	
≤ 2	11 (20)
> 2	44 (80)
медиана вовлеченных лимфатических зон median of lymphatic zones involved	4 (2–11)
Факторы неблагоприятного прогноза по критериям GHSG ≥ 1 (для I и II стадий) Poor prognosis factors according to GHSG criteria ≥ 1 (for stages I and II)	22 (40)

Окончание таблицы
End of table

Характеристика Characteristic	n (%)
Риск по IPS (индекс Hasenclever) (для III и IV стадий): Risk according to IPS (Hasenclever index) (for stages III and IV): низкий (0–3) low (0–3) высокий (≥ 4) high (≥ 4)	21 (38) 4 (7)
Лактатдегидрогеназа выше верхней границы нормы (>220 Ед/л) Lactate dehydrogenase above the upper limit of normal (>220 U/L)	22 (40)
Гистологический подтип классической лимфомы Ходжкина: Histological subtype of classical Hodgkin lymphoma: смешанно-клеточный mixed-cellular нодулярный склероз G ₁ nodular sclerosis G ₁ нодулярный склероз G ₂ nodular sclerosis G ₂ неуточненный unspecified	3 (5) 38 (69) 5 (9) 9 (16)

Примечание. ECOG — Восточная кооперативная группа исследования рака; GHSG — Германская группа по изучению лимфомы Ходжкина; IPS — Международная прогностическая шкала.

Note. ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; GHSG — German Hodgkin Study Group; IPS — International Prognostic Score.

20 (36 %) пациентов с ранними стадиями без факторов неблагоприятного прогноза — по схеме ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин), 27 (49 %) пациентов с III/IV стадиями заболевания и/или с факторами неблагоприятного прогноза — по схеме BEACOPPesc (блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон, прокарбазин). Противоопухолевый эффект после 2 курсов химиотерапии оценивали с помощью ПЭТ/КТ.

Гистологическое исследование. Биопсию ЛУ и подготовку биопсийного материала проводили в соответствии с клиническими стандартами. В рамках данного исследования были использованы результаты оценки гистологического варианта образца ткани ЛУ, анализа количества CD30(+)–клеток HRS в hot spot в поле зрения при использовании объектива $\times 20$ ($\times 200$, диаметр поля зрения 1,2 мм), оценки наличия симпластов (солидных скоплений диагностических клеток HRS).

Подготовка пациентов перед ПЭТ/КТ включала голодание (6 ч), оптимальную гидратацию и измерение уровня глюкозы в крови непосредственно перед инъекцией ^{18}F -ФДГ. Доза вводимого радиофармацевтического препарата составила 3,7–4,0 МБк/кг. ПЭТ/КТ-сканирование выполняли в соответствии со стандартным протоколом (параметры сканирования: КТ 80 мА, 120 кВ, без

контрастного усиления, 3–4 мин/кровать-шаг 15 см). Изображения были интерпретированы двумя опытными врачами-радиологами и обрабатывались с помощью программного обеспечения Syngo.via (Siemens Healthineers, Германия). Для определения основных параметров MTV (metabolic tumor volume, метаболический объем опухоли) и TLG применяли специальный инструмент Multi-focus segmentation, который позволяет автоматически регистрировать контур каждого очага гиперметаболизма ^{18}F -ФДГ при использовании стандартного показателя захвата препарата в очаге (standardized uptake value, SUV_{max}). Порог поглощения ^{18}F -ФДГ составил 41 % SUV_{max} [12]. Во всех случаях контуры корректировали вручную, чтобы избежать включения областей физиологического повышенного накопления ^{18}F -ФДГ, а также добавляли в измеряемый объем поглощения очаги с низким (меньше, чем в печени) захватом ^{18}F -ФДГ, которые расценивались как злокачественные (например, ввиду небольшого размера поражения). Включение костного мозга в регистрируемый объем проводили при наличии фокального или мультифокального поглощения ^{18}F -ФДГ. Все параметры были рассчитаны автоматически с помощью указанной программы. Среднее значение SUV_{max} наиболее активных поражений у всех пациентов составило 12,4 (2,5–22,3). Медиана MTV и TLG всех суммарных очагов метаболически активной лимфомы составляла соответственно X (X1–X2) мл и Y (Y1–Y2) мл.

Выделение ВНВ из плазмы. Образец крови был получен из локтевой вены в вакутейнер с ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), в течение 15 мин плазма была отделена от эритроцитарной массы с помощью центрифугирования 3000g (5 мин) и алиquotирована для хранения при температуре -80°C . Перед выделением ВНВ образцы плазмы были медленно разморожены до $+4^\circ\text{C}$. Выделение ВНВ проведено с использованием составной полимерной системы декстран-полиэтиленгликоль в соответствии с ранее описанной технологией [13]. Из каждого образца плазмы (1,5 мл) была получена суспензия ВНВ объемом 100 мкл. Концентрация и размер ВНВ были определены в каждом образце с помощью анализа траекторий наночастиц (NanoSight NS300, Великобритания). Концентрация ВНВ в суспензии колебалась от 2 до 4×10^{11} /мл, размер мажорной фракции — в диапазоне 90–130 нм. Поскольку характеристики ВНВ, выделенных из плазмы с помощью двухфазной полимерной системы, подробно представлены в описании патента [14] и методологической статьи [13], эта информация не приводится.

AuNP-аптасенсор. Метод полуколичественного анализа CD30(+)ВНВ основан на феномене фермент-миметической активности (ФМА) наночастиц золота (Au nanoparticles, AuNP). В данной работе были использованы частицы (диаметр 10 нм, ζ -потенциал -27 мВ), полученные путем синтеза Туркевича. Принцип работы сенсора заключается в обратимом угнетении ФМА наночастиц в результате абсорбции на их

поверхности полианионов, например ДНК. В качестве ДНК был использован аптамер (ACT GGG CGA AAC AAG TCT ATT GAC TAT GAG), специфическая третичная структура которого обеспечивает его взаимодействие с мембранным рецептором CD30 [10]. При добавлении в состав реакционной смеси CD30(+)ВНВ происходило перераспределение ДНК-аптамеров между поверхностью AuNP и CD30(+)ВНВ и, следовательно, восстановление ФМА AuNP. Оценку ФМА проводили путем цветной реакции окисления субстрата (тетрамилбензидина) и измерения интенсивности поглощения света с длиной волны 380 нм. Полученные показатели отражали концентрацию CD30(+)ВНВ. Подробное описание технологии AuNP-аптасенсора было представлено ранее [11].

Статистическая обработка. Оценку степени линейной корреляции 2 независимых параметров (например, суммарной TLG и концентрации CD30(+)ВНВ в плазме) проводили с помощью расчета коэффициента корреляции г-Пирсона. Оценку степени разброса результатов анализа концентрации CD30(+)ВНВ в группе образцов выполняли путем подсчета среднееквadrатичного отклонения, статистическую значимость разницы изучаемых параметров между группами образцов определяли с помощью критериев Манна–Уитни или Краскела–Уоллиса.

Результаты

Гипотеза исследования, принцип работы и ограничения AuNP-аптасенсора. Гипотеза исследования была основана на 2 предположениях. Во-первых, CD30(+)–клетки HRS секретируют ВНВ, мембрана которых также «несет» этот маркер (CD30(+)ВНВ). Во-вторых, активность заболевания отражается количеством и метаболической активностью клеток HRS и, как следствие, количеством CD30(+)ВНВ в плазме. Первое пред-

положение было подкреплено данными научной литературы [15], второе – результатами собственного пилотного исследования [11]. На рис. 1 представлены объекты исследования и условная шкала их размерности. Если предположить, что количество и метаболическая активность клеток HRS в составе ткани пораженных ЛУ (см. рис. 1, а) определяют количество CD30(+)ВНВ в плазме, а количественная оценка CD30(+)ВНВ может быть проведена с помощью AuNP-аптасенсора, то результаты такой оценки должны отражать изменения активности заболевания.

С учетом принципа работы аптасенсора результаты измерений, проведенных с его помощью (поглощение света с длиной волны 370 нм), интегрально отражают количество CD30(+)ВНВ в составе суспензии и количество молекул CD30 на поверхности каждой такой везикулы. AuNP-аптасенсор не позволяет оценить вклад каждого параметра отдельно. Для оценки перспектив применения разработанной технологии в клинической практике встала задача поиска и оценки возможных корреляций между результатами полуколичественной оценки CD30(+)ВНВ в плазме с помощью AuNP-аптасенсора, результатами инструментальных исследований и клиническими характеристиками пациентов с ЛХ.

Корреляция морфологических данных и CD30(+)ВНВ.

До начала терапии всем пациентам, включенным в исследование, был проведен стандартный комплекс диагностических исследований: анализ биохимического состава плазмы, ПЭТ/КТ, биопсия пораженных ЛУ. Количественный анализ CD30(+)ВНВ плазмы был сделан в рамках диагностического исследования, которое длилось не более недели. Сопоставление результатов гистологического исследования с показателями AuNP-аптасенсора выявило корреляцию количества диагностических CD30(+)–клеток HRS в hot spot анализируемых срезов

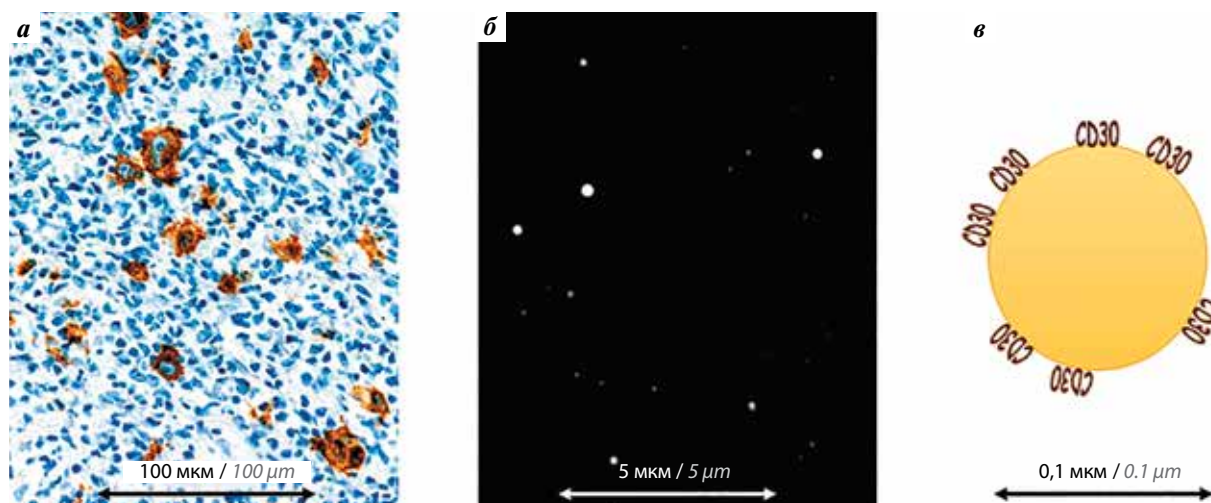


Рис. 1. Схематичное представление объекта исследования: а – лимфатический узел (иммуногистохимическое исследование, окраска гематоксилином, $\times 400$); б – плазма (анализ траектории наночастиц, $\times 8000$); в – внеклеточная нановезикула, размер 80–130 нм (схема)
Fig. 1. Schematic representation of the study object: а – lymph node (immunohistochemistry, hematoxylin staining, $\times 400$); б – plasma (analysis of small extracellular vesicles trajectory, $\times 8000$); в – small extracellular vesicles, size 80–130 nm (scheme)

ткани пораженных ЛУ с количеством циркулирующих в плазме CD30(+)ВНВ (рис. 2, а). Наличие или отсутствие симпластов не отражалось на концентрации CD30(+)ВНВ плазмы. Кроме этого, была выявлена разница средних значений показаний AuNP-аптасенсора между группами образцов разных гистологических вариантов ЛХ, но в связи с недостаточным количеством образцов смешанно-клеточного типа ЛХ наблюдаемая разница была статистически незначимой (рис. 2, б).

Полученные данные позволяют предполагать, что CD30(+)ВНВ плазмы являются продуктом секреции CD30(+)–клеток в составе пораженных ЛУ. Но количество циркулирующих ВНВ определяется еще рядом параметров (объем опухолевой ткани, метаболическая/секреторная активность CD30(+)–клеток опухоли и других тканей), поэтому наблюдаемая зависимость является статистически значимой ($p < 0,0005$), но не жесткой (коэффициент корреляции Пирсона $r = 0,77$).

Корреляция показателей TLG и CD30(+)ВНВ. Оценка корреляции результатов ПЭТ/КТ с показателями AuNP-аптасенсора позволила выделить 2 группы пациентов. В одной группе ($n = 29$) наблюдалась линейная корреляция 2 параметров (коэффициент корреляции Пирсона $r = 0,9$), т.е. у этих пациентов количество CD30(+)ВНВ в циркулирующей плазме соответствовало объему и метаболической активности патологических очагов (рис. 3, черные точки). У остальных пациентов ($n = 26$) взаимосвязи между значением TLG и концентрацией CD30(+)ВНВ не было, причем у этих

пациентов в большинстве случаев наблюдались относительно низкие значения TLG, но концентрация CD30(+)ВНВ варьировала в широком диапазоне (см. рис. 3, красные точки). Другими словами, в этой группе пациентов различные показатели концентрации CD30(+)ВНВ наблюдались при относительно малом объеме и низкой метаболической активности опухоли, т.е. вне зависимости от этого параметра. Можно предполагать, что у пациентов этой группы концентрация CD30(+)ВНВ определяется какими-то иными, пока не известными характеристиками опухолевого процесса, что может иметь самостоятельное диагностическое значение.

Связь клинических параметров и концентрации CD30(+)ВНВ. В целях поиска связи клинических или биохимических параметров с показателем концентрации CD30(+)ВНВ пациенты были распределены на 2 группы (рис. 4): с меньшим ($n = 24$; розовые точки на рис. 4) или большим ($n = 31$; красные точки на рис. 4) чем 0,5 показателем поглощения AuNP-аптасенсора при первом исследовании (до начала ПХТ). По ряду параметров (скорость оседания эритроцитов и количество лейкоцитов в циркулирующей крови) между сравниваемыми группами обнаружены статистически значимые различия. Отличалось также среднее значение количества вовлеченных лимфатических зон (по критериям GHSG (German Hodgkin Study Group, Германская группа по изучению лимфомы Ходжкина)) – 3,9 против 4,4, но эта разница не была статистически значимой.

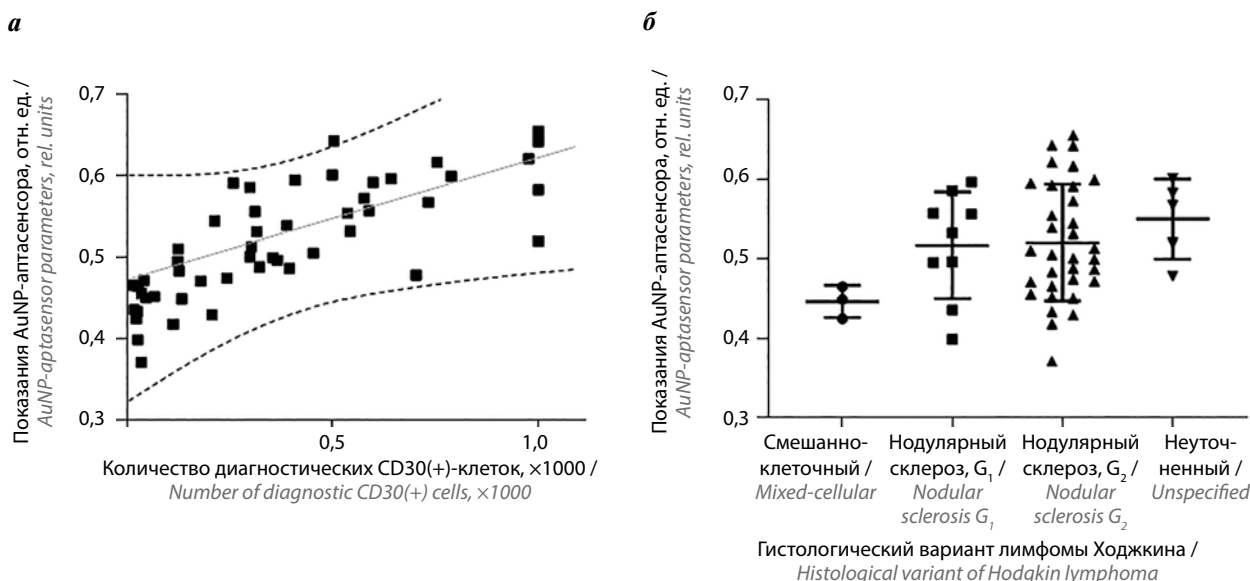


Рис. 2. Результаты сопоставления данных морфологического исследования и показателей AuNP-аптасенсора: а – корреляция количества диагностических CD30-положительных (CD30(+))–клеток, подсчитанных в участках hot spot при морфологическом анализе материала биопсии пораженных лимфатических узлов, и концентрации CD30(+)-внеклеточных нановезикул в плазме (значение поглощения света 370 нм) у пациентов с лимфомой Ходжкина до начала терапии ($n = 55$) (коэффициент корреляции Пирсона $r = 0,77$; $p < 0,0005$); б – значения показателей AuNP-аптасенсора в группах образцов разных гистологических вариантов лимфомы Ходжкина

Fig. 2. Data comparison results of morphological study and AuNP-aptasensor parameters: а – correlation of diagnostic CD30-positive (CD30(+)) cells number counted in hot spots during morphological analysis of affected lymph nodes biopsy material, and plasma concentration of CD30(+) small extracellular vesicles (light absorption value 370 nm) in patients with Hodgkin lymphoma before therapy ($n = 55$) (Pearson correlation coefficient $r = 0.77$; $p < 0.0005$); б – values of AuNP-aptasensor parameters in samples of different histological variants of Hodgkin lymphoma

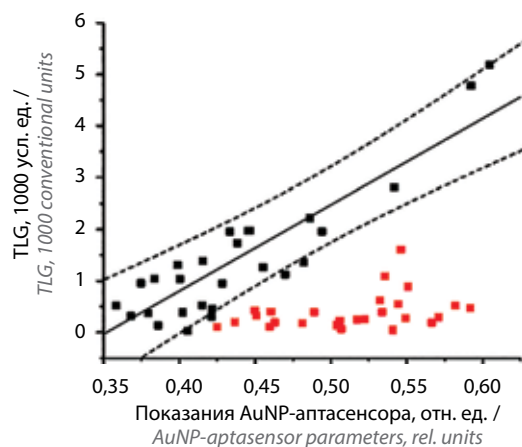


Рис. 3. Корреляция показателей суммарной метаболической активности опухоли (total lesion glycolysis, TLG) и концентрации CD30-положительных внеклеточных нановезикул в плазме (значение поглощения света 380 нм) у пациентов с лимфомой Ходжкина до начала терапии ($n = 55$). Черные точки — группа пациентов, для которых наблюдалась корреляция этих параметров (коэффициент корреляции Пирсона $r = 0,9$), красные точки — группа пациентов, у которых исследуемые параметры не коррелировали

Fig. 3. Correlation of total lesion glycolysis (TLG) and plasma concentration of CD30-positive small extracellular vesicles (light absorption value 380 nm) in patients with Hodgkin lymphoma before therapy ($n = 55$). Black dots — a group of patients for whom a correlation of these parameters was observed (Pearson correlation coefficient $r = 0.9$), red dots — a group of patients in whom the studied parameters did not correlate

Снижение концентрации CD30(+)-ВНВ после 2 циклов ПХТ. Повторное исследование концентрации CD30(+)-ВНВ в плазме у всех пациентов было проведено после завершения 2-го цикла ПХТ. Как и ожидалось с учетом результатов пилотного исследования [11], у всех пациентов после 2 циклов ПХТ наблюдалось отчетливое снижение измеряемого параметра. На рис. 5, а представлены результаты 2 измерений, проведенных с помощью AuNP-аптасенсора: красные линии отражают спектр поглощения реакционной смеси, содержащей ВНВ плазмы, до начала ПХТ, серые линии — результаты, полученные после 2 первых циклов. Высота пика (интенсивность поглощения AuNP-аптасенсором излучения с длиной волны 370 нм) отражает количество CD30(+)-ВНВ. В целях более объективной оценки результатов были подсчитаны средние значения для всех пациентов до начала ПХТ и после нее (рис. 5, б), при этом разница между группами (до и после ПХТ) оказалась статистически значимой ($p < 0,005$).

После получения результатов описательного характера была сделана попытка провести оценку эффекта ПХТ с помощью разработанного критерия путем определения степени роста/снижения концентрации CD30(+)-ВНВ. Степень изменения концентрации

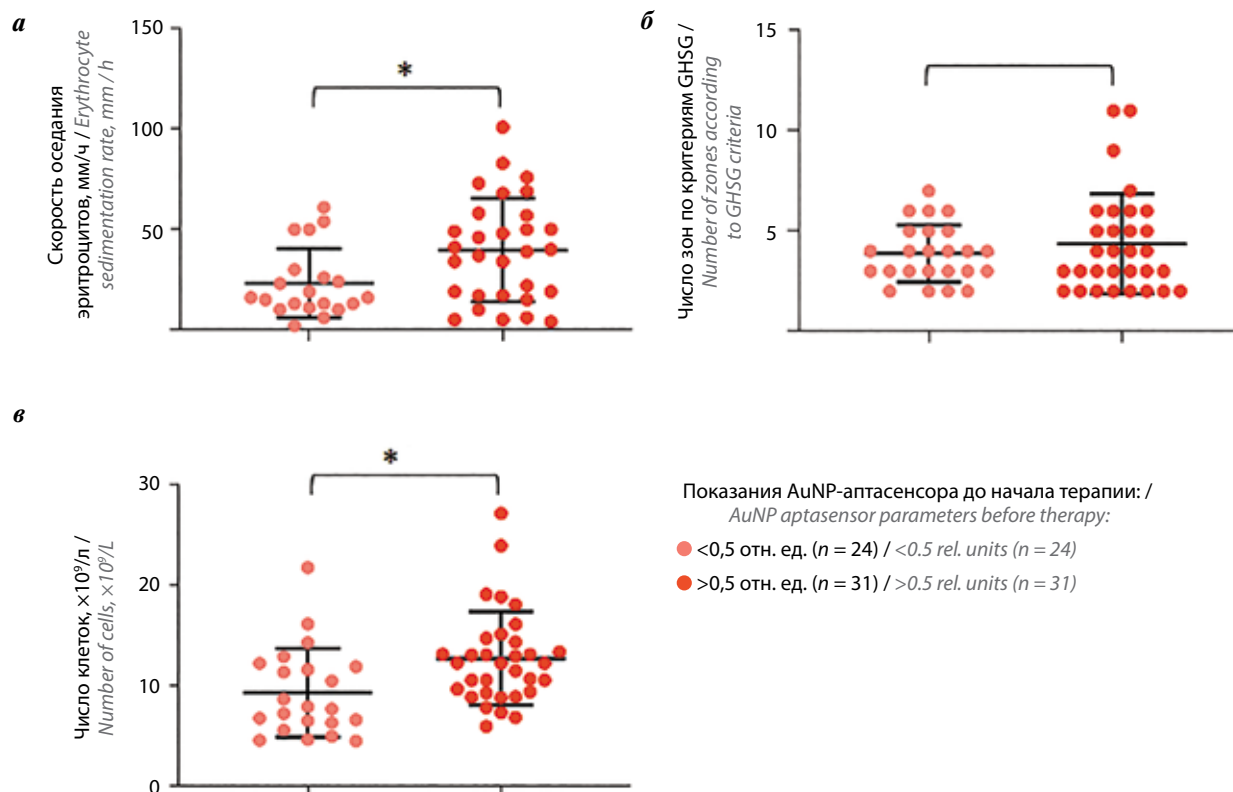


Рис. 4. Сравнение биохимических и клинических показателей пациентов с относительно высокой и низкой концентрацией CD30-положительных внеклеточных нановезикул в плазме: а — скорость оседания эритроцитов; б — количество вовлеченных в патологический процесс лимфатических зон; в — количество циркулирующих лейкоцитов. *Статистически значимые различия. GHSG — Германская группа по изучению лимфомы Ходжкина

Fig. 4. Comparison of biochemical and clinical parameters of patients with relatively high and low plasma concentrations of CD30-positive small extracellular vesicles: а — erythrocyte sedimentation rate; б — the number of lymphatic zones involved in the pathological process; в — number of circulating leukocytes. *Statistically significant differences. GHSG — German Hodgkin Study Group

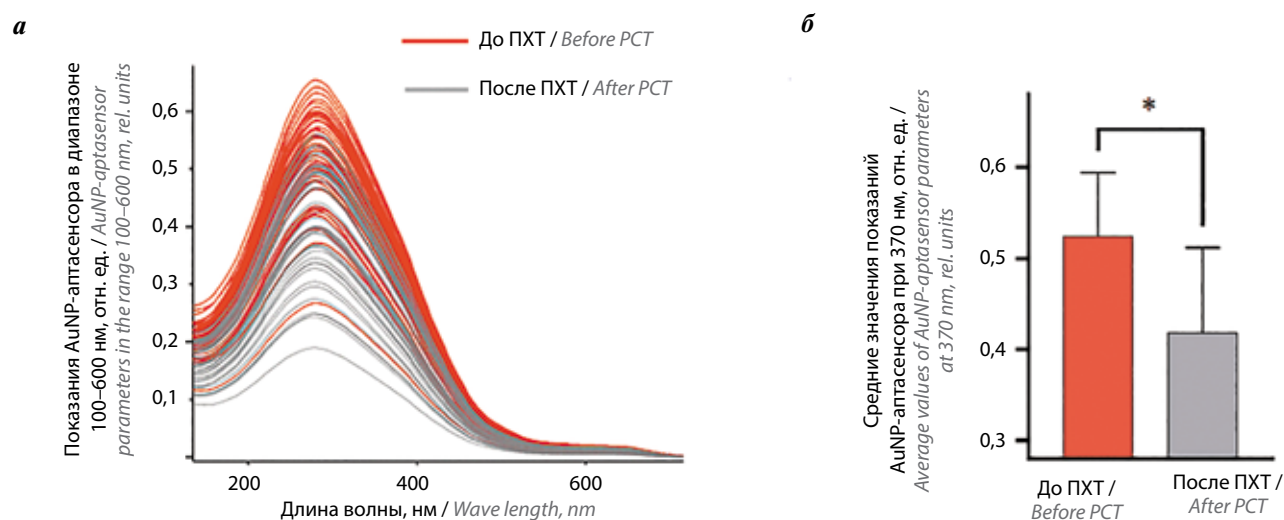


Рис. 5. Эффект 2 циклов полихимиотерапии (ПХТ) на концентрацию CD30-положительных внеклеточных нановезикул в плазме пациентов с лимфомой Ходжкина. Измерение проведено с помощью AuNP-аптасенсора. Результаты анализа образцов внеклеточных нановезикул плазмы до начала ПХТ представлены красным цветом, после завершения 2-го цикла ПХТ – серым: а – результаты измерения спектра поглощения света реакционной смесью в диапазоне 100–700 нм, проведенного для всех образцов ($n = 55$); б – результаты измерения поглощения света 370 нм; представлены средние значения и стандартные отклонения для всех образцов до начала терапии ($n = 55$) и после завершения 2-го цикла ($n = 55$). *Статистически значимые различия между 2 сравниваемыми группами (критерий Манна–Уитни $p < 0,005$)

Fig. 5. Effect of 2 polychemotherapy (PCT) cycles on CD30-positive small extracellular vesicles plasma concentration in patients with Hodgkin lymphoma. The measurement was carried out using an AuNP aptasensor. The results of plasma small extracellular vesicles before PCT are presented in red, after completion of the 2nd PCT cycle – in gray: a – results of light absorption spectrum of the reaction mixture in the range of 100–700 nm, carried out for all samples ($n = 55$); b – results of measuring light absorption at 370 nm; means and standard deviations are presented for all samples before therapy ($n = 55$) and after completion of the 2nd cycle ($n = 55$). *Statistically significant differences between the 2 compared groups (Mann–Whitney test $p < 0.005$)

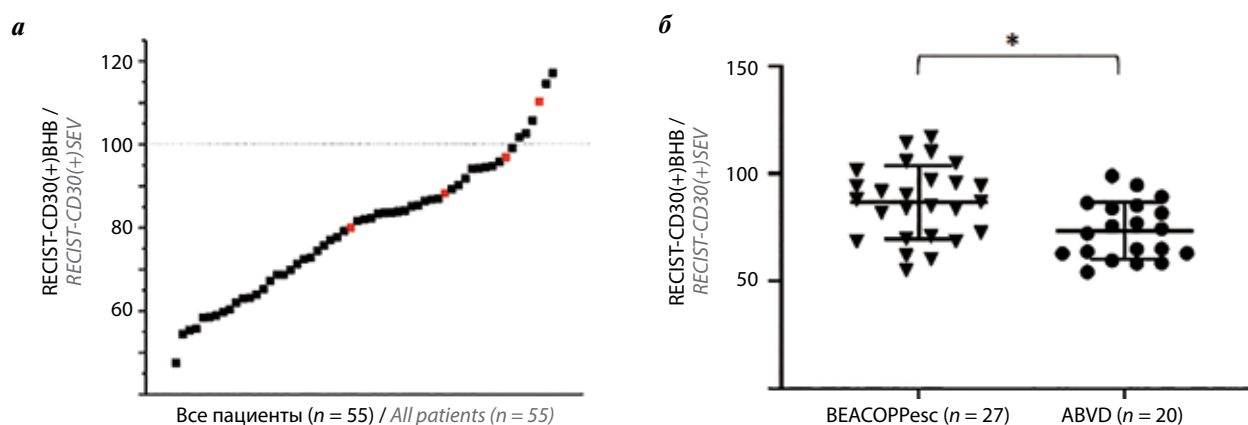


Рис. 6. Оценка эффекта 2 циклов полихимиотерапии на концентрацию CD30-положительных внеклеточных нановезикул (CD30(+)BHB) в плазме путем вычисления параметра $RECIST-CD30(+)BHB = AuNP(2) \times 100 / AuNP(1)$, где 100 – отсутствие изменений концентрации CD30(+)BHB после проведения 2 циклов полихимиотерапии: а – результат всех пациентов в порядке возрастания концентрации CD30(+)BHB; красным отмечены пациенты с ранним рецидивом лимфомы Ходжкина; б – сравнение пациентов, получивших лечение по схемам BEACOPPesc (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон, прокарбазин) ($n = 27$) и ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) ($n = 20$). *Статистически значимые различия между 2 сравниваемыми группами (критерий Манна–Уитни $p < 0,005$)

Fig. 6. Effect of 2 polychemotherapy (PCT) cycles on CD30-positive small extracellular vesicles (CD30(+)SEV) plasma concentration based on calculation of $RECIST-CD30(+)SEV = AuNP(2) \times 100 / AuNP(1)$ parameter, where 100 is no change in CD30(+)SEV concentration after 2 PCT cycles: a – the result of all patients in increasing order of CD30(+)SEV concentration; patients with early relapse of Hodgkin lymphoma are marked in red; b – comparison of patients who received BEACOPPesc (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone, procarbazine) ($n = 27$) and ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) ($n = 20$) regimens. *Statistically significant differences between the 2 compared groups (Mann–Whitney test $p < 0.005$)

CD30(+)BHB была выражена в процентах от исходного значения для каждого пациента по аналогии с методом оценки ответа солидных опухолей на системную терапию (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST) и обозначена как «RECIST-CD30(+)BHB» (рис. 6). Такой подход позволил нивелировать разницу

в непосредственных (абсолютных) показателях концентрации CD30(+)BHB в группе пациентов и выполнить сравнительную оценку эффекта проведенной ПХТ.

На рис. 6, а представлены данные всех пациентов, включенных в исследование, в порядке роста концентрации CD30(+)BHB, «остаточной» после завершения

2-го цикла ПХТ. Видно, что этот показатель изменяется в диапазоне от 47,5 до 117,2 %, причем в большинстве случаев ($n = 49$) ПХТ привела к относительному снижению концентрации CD30(+)ВНВ, но у 6 пациентов наблюдался рост концентрации CD30(+)ВНВ, несмотря на лечение, эффективность которого была подтверждена данными ПЭТ/КТ.

Мы не смогли выявить каких-либо особенностей статуса пациентов, которые бы коррелировали с эффектом ПХТ на концентрацию CD30(+)ВНВ в плазме. Ранний рецидив заболевания наблюдался у 4 пациентов, показатель RECIST-CD30(+)ВНВ у них оказался выше среднего значения (см. рис. 6, а, красный цвет), т. е. в этих случаях терапия не привела к существенному снижению концентрации CD30(+)ВНВ, а в 1 случае концентрация CD30(+)ВНВ увеличилась. Допустив, что воздействие ПХТ на CD30(+)–клетки HRS может изменять активность секреции ими ВНВ, мы сравнили значение показателя RECIST-CD30(+)ВНВ в группах пациентов, получивших 2 цикла BEACOPPesc, и пациентов, получивших 2 цикла ABVD. Это сравнение выявило статистически значимую разницу: режим ABVD приводил к более выраженному снижению концентрации CD30(+)ВНВ в плазме (см. рис. 6, б). Этот феномен может отражать как исходно более тяжелый статус пациентов, для которых был выбран более агрессивный режим BEACOPPesc, так и реальную разницу между эффектом, который оказывают 2 режима терапии на метаболическую активность и/или интенсивность секреции клетками CD30(+)ВНВ.

Обсуждение

Представленные результаты указывают на взаимосвязь между количеством CD30(+)ВНВ в плазме пациентов с ЛХ и рядом стандартных диагностических показателей: количеством CD30(+)–клеток в ткани пораженных ЛУ, показателем суммарной метаболической активности опухоли (TLG), количеством вовлеченных в патологический процесс зон ЛУ, скоростью оседания эритроцитов и количеством циркулирующих лейкоцитов. Непосредственный механизм каждой из описанных корреляций требует дополнительного изучения. Как минимум полученные данные подтверждают диагностический потенциал CD30(+)ВНВ. Кроме этого, было выявлено снижение концентрации CD30(+)ВНВ в плазме после 2 циклов ПХТ, причем этот эффект был более выражен у пациентов, получивших лечение по схеме ABVD, чем у пациентов, пролеченных по схеме BEACOPPesc.

Полученные результаты прежде всего указывают на перспективы использования везикулярных технологий для создания новых методов так называемой жидкостной биопсии, применимых для динамического наблюдения и/или прогнозирования течения заболевания у пациентов с ЛХ. Поиск новых маркеров и совершенствование аналитических технологий, безусловно, определяют возможность создания иннова-

ционных диагностических методов, но особое значение имеет формирование концепции участия ВНВ в патогенезе ЛХ. Понимание патологической роли ВНВ вообще и CD30(+)ВНВ в частности представляется необходимым условием для разработки клинически обоснованных диагностических и/или лечебных технологий.

Например, в экспериментах *in vitro* было показано, что воздействие ВНВ, секретируемых клетками HRS, на фибробласты стимулирует миграционный потенциал последних, активирует продукцию фибробластами провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 α , 6, фактора некроза опухоли α) и факторов роста (гранулоцитарно- и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов, фактора роста эндотелия сосудов) и в целом ведет к формированию специфического фенотипа так называемых опухоль-ассоциированных фибробластов [16]. В другом исследовании была описана роль CD30(+)ВНВ и свободной формы CD30 в формировании механизмов патологического взаимодействия клеток HRS и различных иммунных клеток [17]. Эти данные указывают на участие ВНВ, секретируемых клетками HRS, в процессе развития и прогрессии ЛХ, что определяет целесообразность использования таких везикул в качестве диагностических маркеров.

На основе представления об участии CD30(+)ВНВ в патогенезе ЛХ логично предполагать, что эти везикулы или их компоненты (белки или нуклеиновые кислоты) могут иметь диагностический или прогностический потенциал. Например, группой итальянских исследователей под руководством проф. Valli De Re (Centro di Riferimento Oncologico, Италия) были идентифицированы белки, которыми «обогащены» ВНВ пациентов с высоким риском рецидива (например, транстиретин), и белки, содержание которых в ВНВ таких пациентов снижено (например, компонент системы комплемента C4b, γ -цепь фибриногена) [10]. Серия работ, проведенных под руководством проф. Michiel Pegtel (VU University Medical Center, Амстердам), выявила корреляцию концентрации ряда молекул микроРНК (miR-24-3p, -127-3p, -21-5p, -155-5p и let7a-5p) в ВНВ плазмы с эффектом ПХТ, который был оценен традиционным методом ПЭТ/КТ [18, 19]. Эти данные согласуются с нашими результатами с той существенной технологической разницей, что AuNP-аптасенсор предполагает анализ специфической ЛХ-ассоциированной фракции ВНВ, а в цитируемых работах был проведен анализ отдельных «маркерных» молекул в составе всех везикул плазмы. Интуитивно представляется, что патогенетическая связь CD30(+)ВНВ с ЛХ должна определять более высокий диагностический потенциал (специфичность и чувствительность) методов анализа этого маркера по сравнению с методами анализа молекул, концентрация которых оценивается в составе тотальной популяции везикул плазмы, а роль в развитии ЛХ не изучена. Однако это

предположение должно быть подтверждено экспериментально.

В дополнение к перспективам использования разработанной технологии в качестве метода оценки эффекта ПХТ и/или прогноза течения ЛХ определение концентрации CD30(+)ВНВ может иметь клинический интерес в случае применения лекарственных средств, таргетный характер которых обеспечивается путем конъюгации цитостатика и антитела к CD30. К этой группе препаратов относится, например, брентуксимаб ведотин, который тестируется в настоящее время в целях поиска оптимального «места» в стандартных лечебных схемах [20]. Активно развивается ряд других стратегий CD30-направленной терапии, включая анти-CD30-CAR-T (CAR – chimeric antigen receptor, химер-

ный антигенный рецептор) [21]. Во всех этих случаях CD30(+)ВНВ могут играть роль «ложных мишеней», снижая эффект терапии. Концентрация CD30(+)ВНВ в плазме может оказаться важным критерием отбора пациентов для любых вариантов CD30-направленной терапии.

Заключение

Оценка CD30(+)ВНВ с помощью AuNP-аптасенсора является перспективным методом оценки степени тяжести и мониторинга эффекта терапии у пациентов с ЛХ. Для оценки диагностического потенциала этого метода и определения области его применения в рамках современных алгоритмов лечения необходимо проведение масштабных многоцентровых исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Weniger M.A., Küppers R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 2021;35(4):968–81. DOI: 10.1038/s41375-021-01204-6
- Santesteban-Espejo A., Bernal-Florindo I., Perez-Requena J. et al. The Need for standardization in next-generation sequencing studies for classic Hodgkin lymphoma: a systematic review. *Diagnostics* 2022;12(4):963. DOI: 10.3390/diagnostics12040963
- Aoki T., Chong L.C., Takata K. et al. Single-cell transcriptome analysis reveals disease-defining T-cell subsets in the tumor microenvironment of classic Hodgkin lymphoma. *Cancer Discov* 2020;10(3):406–21. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-0680
- De Kanter J.K., Margaritis T., Beishuizen A. et al. Single-cell RNA sequencing reveals that childhood classical Hodgkin Lymphoma resembles normal inflammation except for T cell exhaustion. *Blood Cancer Discov* 2022;3:Abstract A37. DOI: 10.1158/2643-3249.LYMPHOMA22-A37
- Shi Y.K., Tao X.H., He Y. et al. Survival and prognosis analysis of patients with Hodgkin lymphoma treated with standard treatment paradigm. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2022;102(41):3295–303. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220420-00864
- Мерабишвили М.В. Выживаемость онкологических больных. Выпуск 2. Том I. СПб., 2011.
- Merabishvili M.V. Survival of cancer patients. Issue 2. Volume I. Saint Petersburg, 2011. (In Russ.).
- Мамедова А.А., Мочкин Н.Е., Саржевский В.О. и др. Комбинированная иммунохимиотерапия у больных рефрактерной/рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина как лечение 2-й линии перед аутологичной трансплантацией кроветворных стволовых клеток (предварительные результаты). *Онкогематология* 2022;17(3):40–7. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-40-47
- Mamedova A.A., Mochkin N.E., Sarzhevskiy V.O. et al. Combined immunochemotherapy in patients with refractory/relapsed classical Hodgkin's lymphoma as a 2nd line treatment before autologous hematopoietic stem cell transplantation (preliminary results). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(3):40–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-40-47
- Savino F.D., Rigali F., Giustini V. et al. Liquid biopsy in cancer: focus on lymphoproliferative disorders. *Cancers (Basel)* 2022;14(21):5378. DOI: 10.3390/cancers14215378
- Alcoceba M., García-Álvarez M., Chillón M.C. et al. Liquid biopsy: a non-invasive approach for Hodgkin lymphoma genotyping. *Br J Haematol* 2021;195(4):542–51. DOI: 10.1111/bjh.17719
- Repetto O., Lovisa F., Elia C. et al. Proteomic exploration of plasma exosomes and other small extracellular vesicles in pediatric Hodgkin lymphoma: a potential source of biomarkers for relapse occurrence. *Diagnostics* 2021;11(6):917. DOI: 10.3390/diagnostics11060917
- Slyusarenko M., Shalaev S., Valitova A. et al. AuNP Aptasensor for Hodgkin lymphoma monitoring. *Biosensors* 2022;12(1):23. DOI: 10.3390/bios12010023
- Boellaard R., O'Doherty M.J., Weber W.A. et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(1):181–200. DOI: 10.1007/s00259-009-1297-4
- Slyusarenko M., Nikiforova N., Sidina E. et al. Formation and evaluation of a two-phase polymer system in human plasma as a method for extracellular nanovesicle isolation. *Polymers (Basel)* 2021;13(3):458. DOI: 10.3390/polym13030458
- Слюсаренко М.А., Сидина Е.И., Назарова И.В. и др. Способ выделения экзосом из плазмы крови. Патент RU 2 741 776 C1. 2021. Slyusarenko M.A., Sidina E.I., Nazarova I.V. et al. Method for isolation of exosomes from blood plasma. Patent RU 2 741 776 C1. 2021. (In Russ.).
- Hansen H.P., Trad A., Dams M. et al. CD30 on extracellular vesicles from malignant Hodgkin cells supports damaging of CD30 ligand-expressing bystander cells with Brentuximab-Vedotin, *in vitro*. *Oncotarget* 2016;7(21):30523–5. DOI: 10.18632/oncotarget.8864
- Dörsam B., Bösl T., Reiners K.S. et al. Hodgkin lymphoma-derived extracellular vesicles change the secretome of fibroblasts toward a CAF phenotype. *Front Immunol* 2018;9:1358. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01358
- Hansen H.P., Engels H.M., Dams M. et al. Protrusion-guided extracellular vesicles mediate CD30 trans-signalling in the microenvironment of Hodgkin's lymphoma. *J Pathol* 2014;232(4):405–14. DOI: 10.1002/path.4306
- Drees E.E.E., Roemer M.G.M., Groenewegen N.J. et al. Extracellular vesicle miRNA predict FDG-PET status in patients with classical Hodgkin Lymphoma. *J Extracell Vesicles* 2021;10(9):e12121. DOI: 10.1002/jev.12121
- Van Eijndhoven M.A.J., Zijlstra J.M., Groenewegen N.J. et al. Plasma vesicle miRNAs for therapy response monitoring in Hodgkin lymphoma patients. *JCI Insight* 2016;1(19):e89631. DOI: 10.1172/jci.insight.89631
- Ueda N., Kato H., Kato S. et al. Brentuximab vedotin plus AVD followed by involved-node radiotherapy in a patient with classic Hodgkin lymphoma following gray zone lymphoma after autologous stem-cell transplantation failure. *Hematology* 2023;28(1):2207946. DOI: 10.1080/16078454.2023.2207946
- Veyri M., Spano J.P., Le Bras F. et al. CD30 as a therapeutic target in adult haematological malignancies: Where are we now? *Br J Haematol* 2023;201(6):1033–46. DOI: 10.1111/bjh.18841

Вклад авторов

К.Е. Кацуба: разработка и оптимизация технологии AuNP-аптасенсора, синтез наночастиц золота, выделение внеклеточных нановезикул из образцов плазмы, проведение измерений, анализ результатов, участие в написании текста статьи;
Л.А. Крамынин: подбор пациентов, сбор и анализ клинической информации, участие в написании текста статьи;
М.А. Слюсаренко: разработка и оптимизация технологии AuNP-аптасенсора, выделение внеклеточных нановезикул из образцов плазмы, проведение измерений, анализ результатов, участие в написании текста статьи и подготовка иллюстраций;
А.В. Шалаев: выделение внеклеточных нановезикул из образцов плазмы, проведение измерений;
В.В. Шаройко: разработка технологии, руководство работой по синтезу и анализу характеристик наночастиц золота;
А.А. Валитова: подготовка и анализ данных позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией;
А.С. Артемьева: морфологический анализ материала биопсий;
П.И. Крживицкий: разработка методологии, руководство работой по анализу данных позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией;
Л.В. Филатова: руководство работой по подбору пациентов, сбору и анализу клинической информации;
А.В. Малек: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, анализ результатов, написание текста статьи.

Authors' contributions

K.E. Katsuba: development and optimization of AuNP aptasensor technology, synthesis of gold nanoparticles, isolation of small extracellular vesicles from plasma samples, measurements, analysis of results, article writing;
L.A. Kramynin: selection of patients, collection and analysis of clinical information, article writing;
M.A. Slyusarenko: development and optimization of AuNP-aptasensor technology, isolation of small extracellular vesicles from plasma samples, measurements, analysis of results, article writing and preparing illustrations;
A.V. Shalaev: isolation of small extracellular vesicles from plasma samples, measurements;
V.V. Sharoyko: development of technology, management of synthesis and analysis of gold nanoparticles characteristics;
A.A. Valitova: analysis of positron emission tomography combined with computed tomography data;
A.S. Artem'eva: morphological analysis of biopsy material;
P.I. Krzhivitskiy: development of methodology, management of positron emission tomography data analysis;
L.V. Filatova: management of patient selection, collection and analysis of clinical information;
A.V. Malek: review of publications on the article topic, study design development, analysis of the results, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.Е. Кацуба / K.E. Katsuba: <https://orcid.org/0000-0002-7373-5206>
Л.А. Крамынин / L.A. Kramynin: <https://orcid.org/0000-0003-4542-8353>
М.А. Слюсаренко / M.A. Slyusarenko: <https://orcid.org/0000-0002-3677-1558>
А.В. Шалаев / A.V. Shalaev: <https://orcid.org/0000-0002-6148-6994>
В.В. Шаройко / V.V. Sharoyko: <https://orcid.org/0000-0002-3717-0471>
А.А. Валитова / A.A. Valitova: <https://orcid.org/0000-0002-1279-4667>
А.С. Артемьева / A.S. Artem'eva: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>
П.И. Крживицкий / P.I. Krzhivitskiy: <https://orcid.org/0000-0002-6864-6348>
Л.В. Филатова / L.V. Filatova: <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>
А.В. Малек / A.V. Malek: <https://orcid.org/0000-0001-5334-7292>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Минздрава России в рамках Государственного задания по теме «Разработка и клиническая апробация методов выделения, анализа и модификации состава циркулирующих нановезикул плазмы в целях персонализированного выбора и повышения эффективности стандартных режимов системной терапии онкологических заболеваний».

Funding. The work was carried out with financial support from the Russian Ministry of Health within the State assignment on the topic "Development and clinical testing of methods for isolating, analyzing and modifying the composition of circulating plasma nanovesicles for the purpose of personalized selection and efficacy increasing of standard regimens for oncological diseases therapy".

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Выписка из протокола № 28/28 от 28.01.2021.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the local ethics committee of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 28/28 dated 28.01.2021.

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

Статья поступила: 16.09.2023. **Принята к публикации:** 25.10.2023.

Article submitted: 16.09.2023. **Accepted for publication:** 25.10.2023.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-156-162>

PD-1 и LAG-3 как ранние маркеры прогноза при терапии больных хроническим лимфолейкозом

О.Н. Селютина, И.Б. Лысенко, Н.К. Гуськова, И.А. Новикова, Е.Ю. Златник, Т.Ф. Пушкарёва, Н.В. Николаева, И.А. Камаева, Е.А. Капуза, Я.С. Гайсултанова, Л.Я. Розенко

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

Контакты: Олеся Николаевна Селютина selyutinalesya@yandex.ru

Введение. В последнее время во всем мире проводятся исследования по изучению роли иммунных контрольных точек в патогенезе хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) и возможности их использования в качестве прогностических маркеров. Наибольший интерес с этой точки зрения представляют PD-1 (programmed cell death-1) и белок LAG-3 (lymphocyte-activation gene 3).

Цель исследования – изучить особенности экспрессии PD-1 (CD279) и LAG-3 (CD223) на В-клетках крови больных ХЛЛ и возможность их применения в качестве ранних маркеров прогноза гематологического ответа на терапию.

Материалы и методы. Исследована кровь 30 больных ХЛЛ стадии С по классификации Binet и 20 здоровых лиц методом 10-цветной проточной цитофлуориметрии.

Результаты. У больных ХЛЛ выявлены существенные различия в исходном уровне лимфоцитов, экспрессии PD-1 и LAG-3 на В-лимфоцитах в сравнении как с лицами контрольной группы, так и между собой при разном гематологическом ответе на терапию с ритуксимабом по результатам мониторинга минимальной остаточной болезни.

Заключение. PD-1 и LAG-3 могут быть использованы как ранние маркеры прогноза ответа больных ХЛЛ на терапию. Большой прогностической ценностью обладает сочетанное использование показателей исходного уровня лимфоцитов и экспрессии PD-1 и LAG-3 на CD19⁺-клетках крови больных. Новые данные, полученные при изучении иммунных контрольных точек PD-1 и LAG-3, могут быть полезны при разработке целевых терапевтических агентов.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, LAG-3, PD-1, уровень лимфоцитов, минимальная остаточная болезнь

Для цитирования: Селютина О.Н., Лысенко И.Б., Гуськова Н.К. и др. PD-1 и LAG-3 как ранние маркеры прогноза при терапии больных хроническим лимфолейкозом. Онкогематология 2023;18(4):156–62. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-156-162>

PD-1 and LAG-3 as early prognostic markers in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia

O.N. Selyutina, I.B. Lysenko, N.K. Guskova, I.A. Novikova, E.Yu. Zlatnik, T.F. Pushkareva, N.V. Nikolaeva, I.A. Kamaeva, E.A. Kapuza, Ya.S. Gaysultanova, L.Ya. Rozenko

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

Contacts: Olesya Nikolaevna Selyutina selyutinalesya@yandex.ru

Background. Recently, studies have been conducted all over the world to study the role of immune checkpoints in the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia (CLL) and the possibility of their use as prognostic markers. Of greatest interest are PD-1 (programmed cell death-1) and LAG-3 protein (lymphocyte-activation gene 3).

Aim. To study the features of PD-1 (CD279) and LAG-3 (CD223) expression on blood B-cells of CLL patients and the possibility of their use as early markers for predicting the hematological response to therapy.

Materials and methods. The blood of 30 patients with CLL in stage C according to Binet and 20 healthy individuals was studied by 10-color flow cytometry.

Results. In patients with CLL, there were significant differences in the initial lymphocytes level, PD-1 and LAG-3 expression on B-lymphocytes, both with persons in the control group and among themselves with different hematological responses to therapy with rituximab according to the results of minimal residual disease monitoring.

Conclusion. PD-1 and LAG-3 can be used as early markers for predicting the response of CLL patients to therapy. The combined use of initial lymphocytes level and PD-1 and LAG-3 expression on CD19⁺ blood cells has a greater prognostic value. New data obtained from the study of immune checkpoints PD-1 and LAG-3 may be useful in the development of targeted therapeutic agents.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, LAG-3, PD-1, lymphocyte count, minimal residual disease

For citation: Selyutina O.N., Lysenko I.B., Guskova N.K. et al. PD-1 and LAG-3 as early prognostic markers in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4):156–62. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-156-162>

Введение

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — В-клеточная опухоль из малых В-лимфоцитов, для которых характерны яркая экспрессия CD19, CD5, CD23, CD43, слабая экспрессия CD20 и CD22 и отсутствие экспрессии FMC7 [1, 2]. ХЛЛ демонстрирует клиническую гетерогенность, начиная от вялотекущего заболевания, не требующего лечения у одних пациентов, до быстрого прогрессирования процесса с развитием последующей рефрактерности к лечению у других [3]. Таким образом, важнейшим этапом при первичной диагностике ХЛЛ является оценка риска развития прогрессирования заболевания, что позволит своевременно начать специфическую терапию, при необходимости — осуществлять коррекцию лечения [4].

При оценке эффективности лечения ХЛЛ необходимо проводить количественное определение показателя минимальной остаточной болезни (МОБ) наряду с традиционными клиническими, инструментальными и лабораторными данными. Технология выявления остаточных клональных злокачественных клеток эволюционировала наряду со своей номенклатурой — от «остаточной болезни» к «минимальной остаточной болезни» до термина «измеримая остаточная болезнь», установленного Международным руководящим комитетом (ISC) по МОБ ХЛЛ [5]. Величина остаточной болезни при ХЛЛ, оцениваемая во время и после лечения, измеряема и используется в рутинной практике в качестве прогностического инструмента, терапевтической цели и потенциального триггера для раннего вмешательства [6]. Остаточная популяция опухолевого клона ХЛЛ в крови в количестве $<0,01\%$ является предиктором высокой вероятности длительной ремиссии более 5 лет. МОБ от 0,01 до 0,90 % наблюдается у больных ХЛЛ с медианой выживаемости без прогрессирования около 3 лет, что дает возможность проводить поддерживающую терапию. МОБ $>1\%$ может свидетельствовать о возможности развития раннего рецидива, а также служить основанием для изменения терапевтической тактики [7]. Для повышения прогностической ценности МОБ в оценке течения опухолевого процесса и ответа больных на терапию проводится активный поиск новых маркеров, используемых для стратификации больных на группы риска еще до начала лечения.

Самыми изучаемыми в этом аспекте являются иммунные контрольные точки, которые исследуются во всем мире при различных опухолевых процессах. Наибольший интерес представляют рецепторы программируемой клеточной гибели PD-1 (programmed cell death-1; CD279) и LAG-3 (lymphocyte-activation

gene 3; CD223). J. H. Li и соавт. выявлена высокая экспрессия PD-1 на В-клетках (CD19⁺) периферической крови пациентов с ХЛЛ в сравнении со здоровыми донорами. Отмечена роль экспрессии PD-1 в прогнозировании течения ХЛЛ [8]. В исследованиях M. Rusak и соавт. показано, что у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-1 проходит меньше времени до начала 1-й линии терапии, чем у пациентов с низким уровнем рецептора [9]. Согласно данным M. Shapiro и соавт., высокие уровни экспрессии LAG-3 также связаны с более короткой медианой времени от постановки диагноза до начала терапии, вместе с тем, по мнению авторов, LAG-3 может служить терапевтической мишенью при таргетной терапии [10]. Ранее нами установлена экспрессия LAG-3 на поверхности В-лимфоцитов у больных ХЛЛ в отличие от здоровых лиц, при этом более высокий уровень экспрессии отмечен у пациентов с неблагоприятным течением заболевания [11].

В связи с этим изучение особенностей экспрессии PD-1 и LAG-3 на В-клетках в зависимости от ответа больных ХЛЛ на терапию и в ассоциации указанных показателей с уровнем МОБ является перспективным.

Цель исследования — изучить особенности экспрессии PD-1 (CD279) и LAG-3 (CD223) на В-клетках крови больных ХЛЛ и возможность их применения в качестве ранних маркеров прогноза гематологического ответа на терапию.

Материалы и методы

В исследование включены 30 больных (18 мужчин, 12 женщин) с впервые установленным диагнозом ХЛЛ стадии С по классификации Binet (основная группа), получавшие лечение в отделении онкогематологии НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону) в период с 2020 по 2022 г. Средний возраст больных составил $66,8 \pm 2,3$ года. В контрольную группу вошли 20 здоровых лиц соответствующего возраста и пола без злокачественных заболеваний на момент включения в исследование.

В крови больных до лечения и лиц контрольной группы исследовали уровень лимфоцитов, иммунотип В-клеток (CD19⁺), экспрессию PD-1 и LAG-3 (подсчет производили в процентах от всех лимфоцитов). В группе больных после 6 курсов противоопухолевой терапии с ритуксимабом оценивали эффект лечения по количеству оставшихся аберрантных CD19⁺-клеток, т.е. по величине МОБ (в процентах от всех ядродержащих клеток).

Исследования проводили в венозной крови в растворе антикоагулянта К₂ЭДТА (дикал этилендиаминтетрауксусная кислота) с применением метода 10-цветной

проточной цитофлуориметрии (Navios 10/3, Beckman Coulter, США). Используемая комбинация моноклональных антител, меченных флуорохромами, включала: CD45 PB, CD19 ECD/PC7/APC, CD5 PC7/APC, CD10 PC5, CD20 PC5.5/PC7, CD22 PE, CD23 FITC/PE, CD38 FITC/PB, CD43 APC-A700, FMC7 FITC, CD3 PC7/APC, CD223 PE, CD279 (PC7), kappa FITC, lambda PE (Beckman Coulter, BD Biosciences, США). Данные иммунофенотипирования анализировали с использованием программного обеспечения Kaluza v2.1 (Beckman Coulter, США). Стратегию гейтирования строили в соответствии с международным стандартизованным протоколом [12].

Выделены 2 группы больных: 1-я – с хорошим гематологическим ответом на терапию (МОБ 0–0,9 %), 2-я – с неудовлетворительным ответом (МОБ ≥ 1 %).

Статистическую обработку результатов исследования выполняли в программе Statistica 13.0 с применением критерия Шапиро–Уилка для малых выборок. Выборки соответствовали нормальному распределению. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение; m – стандартная ошибка среднего. Сравнение количественных данных в группах (независимые выборки) выполняли с использованием параметрического t -критерия Стьюдента. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Сбор клинической информации, биологического материала, соблюдение правовых норм и правил выполняли согласно разработанным алгоритмам действий подразделений исследовательских и клинических групп НМИЦ онкологии [13].

Результаты

Результаты иммунофенотипирования больных ХЛЛ, проведенного до начала терапии, свидетельст-

вуют об экспрессии на В-лимфоцитах (CD19⁺) PD-1 и LAG-3 разной степени выраженности. В среднем уровень экспрессии PD-1 составил $40,81 \pm 3,81$ %, LAG-3 – $24,62 \pm 2,50$ % от всех лимфоцитов (табл. 1). В контрольной группе экспрессия исследуемых молекул на В-лимфоцитах не установлена.

При оценке значений МОБ выявлены статистически значимые различия среди больных ХЛЛ с разным ответом на терапию. В связи с этим выделены 2 группы: 1-я ($n = 19$) – с хорошим ответом на терапию, МОБ составила $0,15 \pm 0,03$ %; 2-я ($n = 11$) – с неудовлетворительным ответом, МОБ – $12,25 \pm 3,23$ %, что в 81,2 раза больше по сравнению с 1-й группой ($p < 0,001$) (табл. 2, рис. 1).

Результаты мониторинга значений МОБ в выделенных группах больных оценивали в сопоставлении с исходным уровнем экспрессии PD-1, LAG-3 и уровнем лимфоцитов.

Согласно полученным данным, более низкие исходные уровни экспрессии PD-1 и LAG-3 отмечены у больных 1-й группы с наименьшим остаточным опухолевым клоном (МОБ) (рис. 2). Так, уровень экспрессии PD-1 и LAG-3 в 1-й группе ниже, чем во 2-й, в 2,6 ($p < 0,001$) и 2,9 ($p < 0,001$) раза соответственно.

Отмечены различия и в уровне лимфоцитов: в 1-й группе показатель в 1,8 раза ниже, чем во 2-й ($p < 0,001$). Обращало внимание, что при исходном высоком уровне всех показателей – лимфоцитов, экспрессии PD-1 и LAG-3 на В-лимфоцитах – у ряда больных 2-й группы после лечения отмечалась МОБ-позитивность со значительным содержанием клеток ХЛЛ – до 36,2 %.

Неудовлетворительный гематологический ответ на терапию установлен при уровне лимфоцитов $\geq 67,11$ %, экспрессии PD-1 (CD279) $\geq 40,81$ % и LAG-3

Таблица 1. Уровень лимфоцитов, экспрессии PD-1 (CD279) и LAG-3 (CD223) на CD19⁺-клетках у больных хроническим лимфолейкозом, $M \pm m$

Table 1. The lymphocytes level, PD-1 (CD279) and LAG-3 (CD223) expression on CD19⁺ cells in patients with chronic lymphocytic leukemia, $M \pm m$

Группа Group	Объем выборки, n Sample size, n	Лимфоциты, % от лейкоцитов Lymphocytes, % from leukocytes	CD19 ⁺ /CD279 ⁺ , % от лимфоцитов CD19 ⁺ /CD279 ⁺ , % from lymphocytes	CD19 ⁺ /CD223 ⁺ , % от лимфоцитов CD19 ⁺ /CD223 ⁺ , % from lymphocytes
Контрольная Control	20	$30,87 \pm 0,57$	0	0
Все больные хроническим лимфолейкозом All patients with chronic lymphocytic leukemia	30	$67,11 \pm 4,01^*$	$40,81 \pm 3,81^*$	$24,62 \pm 2,50^*$
1-я 1 st	19	$52,59 \pm 3,26^*$	$25,51 \pm 1,31^*$	$14,57 \pm 0,66^*$
2-я 2 nd	11	$92,19 \pm 1,21^{*,**}$	$67,25 \pm 1,88^{*,**}$	$41,95 \pm 1,62^{*,**}$

*Статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). **Статистически значимые различия по сравнению с 1-й группой ($p < 0,001$).

*Statistically significant differences compared to the control group ($p < 0.001$). **Statistically significant differences compared to the 1st group ($p < 0.001$).

Таблица 2. Количественная характеристика минимальной остаточной болезни на этапах обследования

Table 2. Quantitative characteristics of minimal residual disease at different stages

Группа Group	Популяция клеток хронического лимфолейкоза CD19 ⁺ /CD5 ⁺ /CD23 ⁺ , % от ядродержащих клеток Chronic lymphocytic leukemia cell population CD19 ⁺ /CD5 ⁺ /CD23 ⁺ , % from nucleated cells	
	МОБ «день 0» MRD "day 0"	МОБ после 6-го курса иммунохимиотерапии MRD after the 6 th course of immunochemotherapy
1-я (n = 19) 1 st (n = 19)	88,2 ± 1,13	0,15 ± 0,03*
2-я (n = 11) 2 nd (n = 11)	92,1 ± 1,26	12,25 ± 3,23*, **

*Статистически значимые различия в уровне МОБ в сравнении с днем 0 ($p < 0,001$). **Статистически значимые различия в уровне МОБ в сравнении с 1-й группой ($p < 0,001$).

Примечание. МОБ — минимальная остаточная болезнь.

*Statistically significant differences in MRD compared to day 0 ($p < 0.001$). **Statistically significant differences in MRD compared to 1st group ($p < 0.001$).

Note. MRD — minimal residual disease.

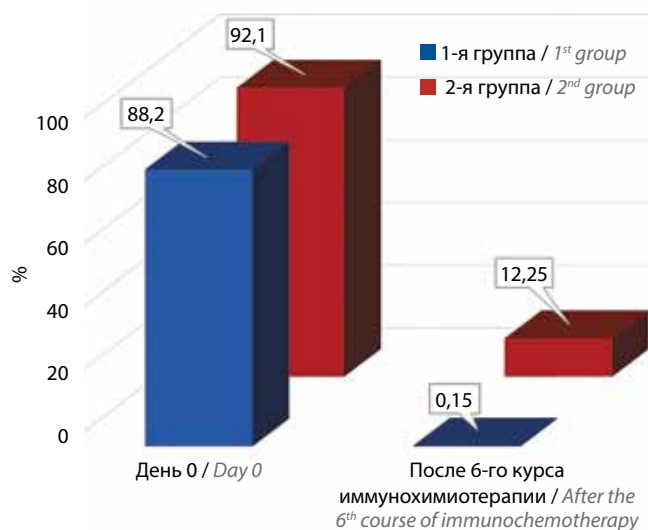


Рис. 1. Количественная характеристика минимальной остаточной болезни на этапах обследования, уровень CD19⁺/CD5⁺/CD23⁺, % от ядродержащих клеток

Fig. 1. Quantitative characteristics of minimal residual disease at different stages, level CD19⁺/CD5⁺/CD23⁺, % from nucleated cells

(CD223) $\geq 24,62$ % на CD19⁺-клетках, хороший ответ — при значениях показателей ниже приведенных.

Также установлено, что до начала терапии у больных 1-й группы максимальные значения уровня лимфоцитов достигали 66,2 %, экспрессии на В-лимфоцитах PD-1 — 36,2 %, LAG-3 — 19,6 %, в то время как во 2-й группе минимальные значения тех же показателей составили 88,3; 56,2 и 34,3 % соответственно, что свидетельствует о явных межгрупповых различиях (рис. 3). Полученные результаты демонстрируют четкое разграничение больных на группы с высоким и низким уровнем лимфоцитов, экспрессии PD-1 и LAG-3 на опухолевых В-лимфоцитах, что позволяет рассматривать данные показатели в качестве маркеров прогноза гематологического ответа больных ХЛЛ на терапию еще до ее начала.

В связи с этим нами разработан способ прогнозирования течения ХЛЛ, который применим для стратификации больных ХЛЛ на группы риска с учетом данных маркеров [14].

Обсуждение

Установленные в процессе проведенного исследования высокие уровни экспрессии LAG-3 и PD-1, на наш взгляд, обусловлены биологическими свойствами этих молекул. Так, LAG-3 обладает антиапоптотическими свойствами, что способствует повышению выживаемости опухолевых В-клеток у больных ХЛЛ [10, 15, 16]. Это объясняет эффект сохранения значительной доли МОБ после терапии у пациентов с гиперэкспрессией LAG-3 на опухолевой популяции В-лимфоцитов до начала лечения. По-видимому, отмеченное нами отрицательное прогностическое значение экспрессии LAG-3 носит универсальный характер, поскольку оно описано и при других злокачественных процессах: меланоме [16], немелкоклеточном раке легкого [17], раке молочной железы [18], светлоклеточном раке почки [19] и др.

Вместе с тем описана связь LAG-3 с гиперэкспрессией PD-1. Выявлено взаимодействие PD-1 и LAG-3, которое усиливает ингибирующее действие Т-клеток либо влияет на терапевтический эффект путем блокирования одной из этих молекул. В частности, активация LAG-3 может препятствовать эффективности анти-PD-1/B7-H1-терапии при раке печени [20]. Также известно, что PD-1 экспрессируется на В-клетках памяти, наивных и активированных, при этом регулируя их неконтролируемую активацию [21, 22]. У пациентов с ХЛЛ в стадии прогрессии после иммунохимиотерапии отмечена более высокая доля PD-1⁺-В-клеток по сравнению с больными, не получающими лечение [23]. На наш взгляд, при совместной гиперэкспрессии PD-1 и LAG-3 опухолевые В-лимфоциты приобретают особые свойства, что делает их более устойчивыми к воздействию терапии за счет

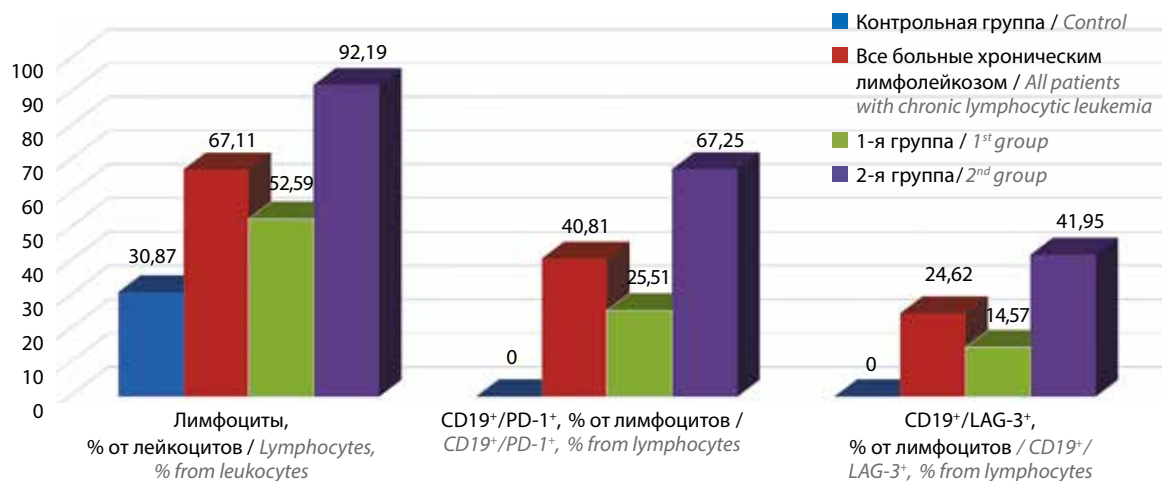


Рис. 2. Уровень лимфоцитов, экспрессии PD-1 и LAG-3 на CD19⁺-клетках у больных хроническим лимфолейкозом
Fig. 2. Lymphocytes level, PD-1 and LAG-3 expression on CD19⁺ cells in patients with chronic lymphocytic leukemia

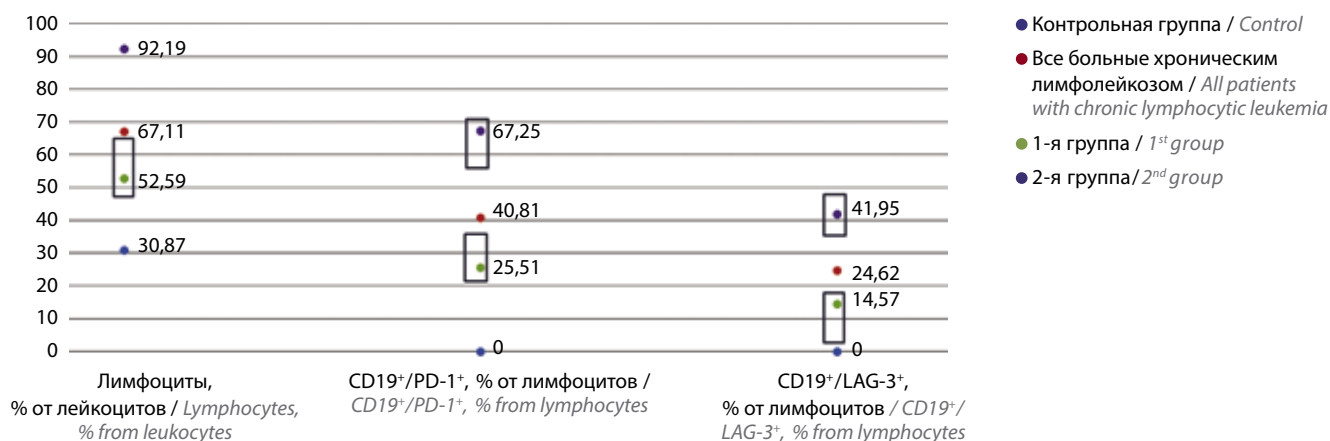


Рис. 3. Разброс значений предиктивных маркеров течения хронического лимфолейкоза
Fig. 3. Value range of predictive markers of chronic lymphocytic leukemia course

неконтролируемой активации, усиленной пролиферации и повышенной выживаемости, что способствует персистенции МОБ.

При прогнозировании ответа на терапию необходимо также учитывать исходный уровень лимфоцитов. Так, у больных с неудовлетворительным ответом на терапию отмечен исходно более высокий уровень лимфоцитов, что может быть обусловлено большей опухолевой нагрузкой за счет избыточного количества опухолевых В-лимфоцитов, что совместно с гиперэкспрессией LAG-3 и PD-1 оказывает влияние на сохранение остаточной популяции опухолевого клона В-лимфоцитов после лечения. Полученные результа-

ты указывают на необходимость продолжения исследований.

Заключение

PD-1 и LAG-3 могут быть использованы как ранние маркеры прогноза ответа больных ХЛЛ на терапию. Большей прогностической ценностью обладает сочетанное использование показателей исходного уровня лимфоцитов и экспрессии PD-1 и LAG-3 на CD19⁺-клетках крови больных. Новые данные, полученные при изучении иммунных контрольных точек PD-1 и LAG-3, могут быть полезны при разработке целевых терапевтических агентов.

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

1. Никитин Е.А., Бялик Т.Е., Зарицкий А.Ю. и др. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов. Клинические рекомендации. Современная онкология 2020;22(3):24–44. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200385
Nikitin E.A., Bialik T.E., Zaritskii A.Yu. et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Clinical recommendations. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2020;22(3):24–44. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200385
2. Гуськова Н.К., Селютин О.Н., Новикова И.А. и др. Морфологические и иммунофенотипические особенности моноклональной популяции В-лимфоцитов при хроническом лимфолейкозе. Южно-российский онкологический журнал 2020;1(3):27–35. DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-3-3
Guskova N.K., Selyutina O.N., Novikova I.A. et al. Morphological and immunophenotypic features of the monoclonal population of B-lymphocytes in chronic lymphocytic leukemia. Yuzhno-rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = South-Russian Journal of Oncology 2020;1(3):27–35. (In Russ.). DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-3-3
3. Rodríguez-Vicente A.E., Díaz M.G., Hernández-Rivas J.M. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogeneous disease. Cancer Genet 2013;206(3):49–62. DOI: 10.1016/j.cancergen.2013.01.003
4. Eichhorst B., Robak T., Montserrat E. et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021;32(1):23–33. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.019
5. Wierda W.G., Rawstron A., Cymbalista F. et al. Measurable residual disease in chronic lymphocytic leukemia: expert review and consensus recommendations. Leukemia 2021;35(11):3059–72. DOI: 10.1038/s41375-021-01241-1
6. Fisher A., Goradia H., Martinez-Calle N. et al. The evolving use of measurable residual disease in chronic lymphocytic leukemia clinical trials. Front Oncol 2023;13:1130617. DOI: 10.3389/fonc.2023.1130617
7. Molica S., Giannarelli D., Montserrat E. Minimal residual disease and survival outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2019;19(7):423–30. DOI: 10.1016/j.clml.2019.03.014
8. Li J.H., Pang N.N., Zhang Z.H. et al. PD-1/PD-L1 expression and its implications in patients with chronic lymphocytic leukemia. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi 2017;38(3):198–203. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.005
9. Rusak M., Eljaszewicz A., Bolkun L. et al. Prognostic significance of PD-1 expression on peripheral blood CD4+ T cells in patients with newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia. Pol Arch Med Wewn 2015;125(7–8):553–9. DOI: 10.20452/pamw.2967
10. Shapiro M., Herishanu Y., Katz B.Z. et al. Lymphocyte activation gene 3: a novel therapeutic target in chronic lymphocytic leukemia. Haematologica 2017;102(5):874–82. DOI: 10.3324/haematol.2016.148965
11. Селютин О.Н., Лысенко И.Б., Гуськова Н.К. и др. Экспрессия LAG-3 на В-лимфоцитах как маркер прогноза ответа на терапию у больных хроническим лимфолейкозом. Сибирский онкологический журнал 2023;22(2):34–42. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-34-42
Selyutina O.N., Lysenko I.B., Guskova N.K. et al. Expression of LAG-3 on B-lymphocytes as a marker for prediction of response to therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2023;22(2):34–42. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-34-42
12. Rawstron A.C., Villamor N., Ritgen M. et al. International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia. Leukemia 2007;21(5):956–64. DOI: 10.1038/sj.leu.2404584
13. Кит О.И., Тимофеева С.В., Ситковская А.О. и др. Биобанк ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России как ресурс для проведения исследований в области персонализированной медицины. Современная онкология 2022;24(1):6–11. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201384
Kit O.I., Timofeeva S.V., Sitkovskaya A.O. et al. Biobank of the National Medical Research Centre for Oncology as a resource for research in the field of personalized medicine. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2022;24(1):6–11. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201384
14. Кит О.И., Селютин О.Н., Лысенко И.Б. и др. Способ прогнозирования течения хронического лимфолейкоза. Патент на изобретение 2788816 С1, 24.01.2023. Заявка № 2022129922 от 18.11.2022
Kit O.I., Selyutina O.N., Lysenko I.B. et al. A method for predicting the course of chronic lymphocytic leukemia. Patent for invention 2788816 C1, 01.24.2023. Application No. 2022129922 dated 11.18.2022 (In Russ.).
15. Woo S.R., Turnis M.E., Goldberg M.V. et al. Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape. Cancer Res 2012;72(4):917–27. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1620
16. Grosso J.F., Kelleher C.C., Harris T.J. et al. LAG-3 regulates CD8+ T cell accumulation and effector function in murine self- and tumor-tolerance systems. J Clin Invest 2007;117(11):3383–92. DOI: 10.1172/JCI31184
17. He Y., Wang Y., Zhao S. et al. sLAG-3 in non-small-cell lung cancer patients' serum. Onco Targets Ther 2018;11:4781–4. DOI: 10.2147/OTTS164178
18. Табаков Д.В., Заботина Т.Н., Чантурия Н.В. и др. Взаимосвязь экспрессии GITR, Lag-3 и PD-1 с основными показателями системного и локального иммунитета у больных раком молочной железы. Современная онкология 2021;23(3):457–65. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.200809
Tabakov D.V., Zabolotina T.N., Chanturia N.V. et al. Relationship of GITR, Lag-3 and PD-1 expression with the main indicators of systemic and local immunity in patients with breast cancer. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2021;23(3):457–65. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2021.3.200809
19. Wang Q., Zhang J., Tu H. et al. Soluble immune checkpoint-related proteins as predictors of tumor recurrence, survival, and T cell phenotypes in clear cell renal cell carcinoma patients. J Immunother Cancer 2019;7(1):334. DOI: 10.1186/s40425-019-0810-y
20. Wang J., Sanmamed M.F., Datar I. et al. Fibrinogen-like protein 1 is a major immune inhibitory ligand of LAG-3. Cell 2019;176(1–2):334–47.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2018.11.010
21. Chang T.T., Kuchroo V.K., Sharpe A.H. Role of the B7-CD28/CTLA-4 pathway. Curr Dir Autoimmun 2002;5:113–30. DOI: 10.1159/000060550
22. Thibault M.L., Mamessier E., Gertner Dardenne J. et al. PD-1 is a novel regulator of human B-cell activation. Int Immunol 2013;25(2):129–37. DOI: 10.1093/intimm/dxs098
23. Бадмажапова Д.С., Гальцева И.В., Звонков Е.Е. и др. Особенности экспрессии антигенов, участвующих в формировании иммунологического синапса, при хроническом лимфолейкозе. Онкогематология 2018;13(1):103–14. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-103-114
Badmazhapova D.S., Galtseva I.V., Zvonkov E.E. et al. Expression features of antigens involved in the formation of immunological synapse in chronic lymphocytic leukemia. Onkogematologiya = Oncohematology 2018;13(1):103–14. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-103-114

Вклад авторов

О.Н. Селюткина: разработка дизайна исследования, выполнение лабораторных исследований, систематизация и анализ полученных данных, написание текста статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи, перевод на английский язык;
И.Б. Лысенко: разработка дизайна исследования, интерпретация и анализ данных, консультация по клиническим случаям, утверждение итогового варианта текста рукописи;
Н.К. Гуськова: выполнение лабораторных исследований, систематизация и анализ полученных данных, редактирование статьи;
И.А. Новикова: систематизация и анализ полученных данных, редактирование статьи;
Е.Ю. Златник: интерпретация и анализ полученных данных, редактирование статьи;
Т.Ф. Пушкарева: анализ данных, редактирование статьи;
Н.В. Николаева, И.А. Камаева: ведение пациентов в клинике, интерпретация данных;
Е.А. Капуза: ведение пациентов в клинике, редактирование статьи;
Я.С. Гайсултанова: ведение пациентов в клинике, анализ данных;
Л.Я. Розенко: анализ данных, редактирование статьи.

Authors' contributions

O.N. Selyutina: research design development, laboratory research, systematization and analysis of the data obtained, article writing, final article approval, translation into English;
I.B. Lysenko: research design development, data interpretation and analysis, consultation on clinical cases, final article approval;
N.K. Guskova: laboratory research, systematization and analysis of the data obtained, article editing;
I.A. Novikova: systematization and analysis of the data obtained, article editing;
E.Yu. Zlatnik: interpretation and analysis of the data obtained, article editing;
T.F. Pushkareva: data analysis, article editing;
N.V. Nikolaeva, I.A. Kamaeva: patient management, data interpretation;
E.A. Kapuza: patient management, article editing;
Ya.S. Gaysultanova: patient management, data analysis;
L.Ya. Rozenko: data analysis, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Н. Селюткина / O.N. Selyutina: <https://orcid.org/0000-0001-6762-0835>
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>
И.А. Новикова / I.A. Novikova: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>
Н.В. Николаева / N.V. Nikolaeva: <https://orcid.org/0000-0001-7224-3106>
И.А. Камаева / I.A. Kamaeva: <https://orcid.org/0000-0003-3001-0675>
Е.А. Капуза / E.A. Kapuza: <https://orcid.org/0000-0002-0761-2486>
Я.С. Гайсултанова / Ya.S. Gaysultanova: <https://orcid.org/0000-0003-2785-1721>
Л.Я. Розенко / L.Ya. Rozenko: <https://orcid.org/0000-0001-7032-8595>

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.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-163-171>

Функциональные особенности натуральных клеток-киллеров при остром миелоидном лейкозе

К.А. Никифорова, И.В. Гальцева, Е.Н. Паровичникова

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

Контакты: Ксения Александровна Никифорова nikiforovaksenya@gmail.com

Ключевым звеном врожденного иммунитета в борьбе с опухолями являются натуральные клетки-киллеры. Однако при остром миелоидном лейкозе отмечается снижение функциональной активности этих клеток. Их активность находится под постоянным контролем одного или нескольких ингибирующих рецепторов и зависит от баланса активации этих ингибирующих и стимуляции активирующих рецепторов. В настоящем обзоре рассмотрены ключевые ингибирующие и активирующие рецепторы натуральных клеток-киллеров и обобщены данные литературы, описывающие изменение их экспрессии у пациентов с острым миелоидным лейкозом.

Ключевые слова: натуральные клетки-киллеры, острый миелоидный лейкоз, проточная цитометрия, активирующий рецептор, ингибирующий рецептор

Для цитирования: Никифорова К.А., Гальцева И.В., Паровичникова Е.Н. Функциональные особенности натуральных клеток-киллеров при остром миелоидном лейкозе. Онкогематология 2023;18(4):163–71. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-163-171>

Functional features of natural killer cells in acute myeloid leukemia

K.A. Nikiforova, I.V. Galtseva, E.N. Parovichnikova

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

Contacts: Ksenia Alexandrovna Nikiforova nikiforovaksenya@gmail.com

Natural killer cells are a key component of the innate immune system in the fight against tumors. However, in acute myeloid leukemia there is a decrease in the functional activity of these cells. Their activity is under constant control of one or more inhibitory receptors and depends on the balance of inhibitory receptors activation and activating receptors stimulation. This review examines the key inhibitory and activating receptors of natural killer cells and summarizes literature data describing changes in their expression in patients with acute myeloid leukemia.

Keywords: natural killer cells, acute myeloid leukemia, flow cytometry, activating receptor, inhibitory receptor

For citation: Nikiforova K.A., Galtseva I.V., Parovichnikova E.N. Functional features of natural killer cells in acute myeloid leukemia. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(4):163–71. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-163-171>

Введение

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — гетерогенная группа злокачественных новообразований системы крови, при которых нарушаются дифференцировка и пролиферация гемопоэтических стволовых клеток и/или клеток-предшественников в костном мозге (КМ).

Иммунный ответ на опухолевые клетки представлен реакциями как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Ключевым звеном врожденного иммунитета в борьбе с опухолями являются натуральные клетки-киллеры (НК). НК могут оказывать прямое противо-

опухолевое действие за счет своих цитотоксических и иммунорегуляторных способностей, а также косвенным образом контролировать рост опухоли через взаимодействие с другими иммунными клетками, в том числе при гематологических заболеваниях, таких как ОМЛ [1]. Однако НК при ОМЛ малоэффективны, и даже после элиминации большого числа опухолевых клеток отмечается снижение функциональной активности НК. Ингибирование функций НК при ОМЛ определяет различные механизмы, включая сниженную экспрессию активирующих рецепторов вследствие

постоянных межклеточных контактов с опухолевыми клетками и продукцию растворимых иммуносупрессивных молекул лейкоэмическими клетками. Непрерывный перекрестный контакт между субстратом ОМЛ и НК способствует ускользанию опухолевых клеток от иммунного надзора и в конечном итоге рецидиву заболевания.

Понимание путей, которыми опухолевые клетки при ОМЛ уходят из-под надзора клеток врожденного иммунитета, поможет сформировать новые иммуно-терапевтические стратегии, основанные на восстановлении функций НК для лечения ОМЛ.

Созревание натуральных клеток-киллеров и их иммунофенотипическая характеристика

Дифференцировка НК представляет собой линейный процесс превращения функционально субоптимальных и высокопролиферативных незрелых клеток в популяцию лимфоцитов с крупной зернистостью и выраженными эффекторными функциями [2, 3].

Точная схема онтогенеза НК на данный момент не установлена. Наиболее вероятно, что первоначаль-

но созревание НК происходит в КМ, но окончательная дифференцировка может осуществляться как в КМ, так и во вторичных лимфоидных органах [4, 5]. Все этапы развития НК охарактеризованы в основном в КМ. Но важно отметить, что, попадая в ткани, предшественники НК вполне вероятно могут развиваться особым путем, т.е. подвергаться «периферическому онтогенезу».

Наиболее распространены 2 схемы стадирования дифференцировки НК: первая наиболее приближена к развитию НК у мышей, а вторая включает большее количество промежуточных стадий в линейном развитии (рис. 1).

У человека зрелые НК составляют 10–15 % всех лимфоцитов периферической крови и определяются по поверхностной экспрессии CD56 и CD16 и отсутствию экспрессии CD3 [6].

CD16 (FcγRIII) – трансмембранный рецептор 1-го типа, содержащий 2 внеклеточных иммуноглобулиноподобных домена. Лигирование этого рецептора необходимо для активации дегрануляции НК. Лигандом к CD16 является Fc-фрагмент антитела, связанного

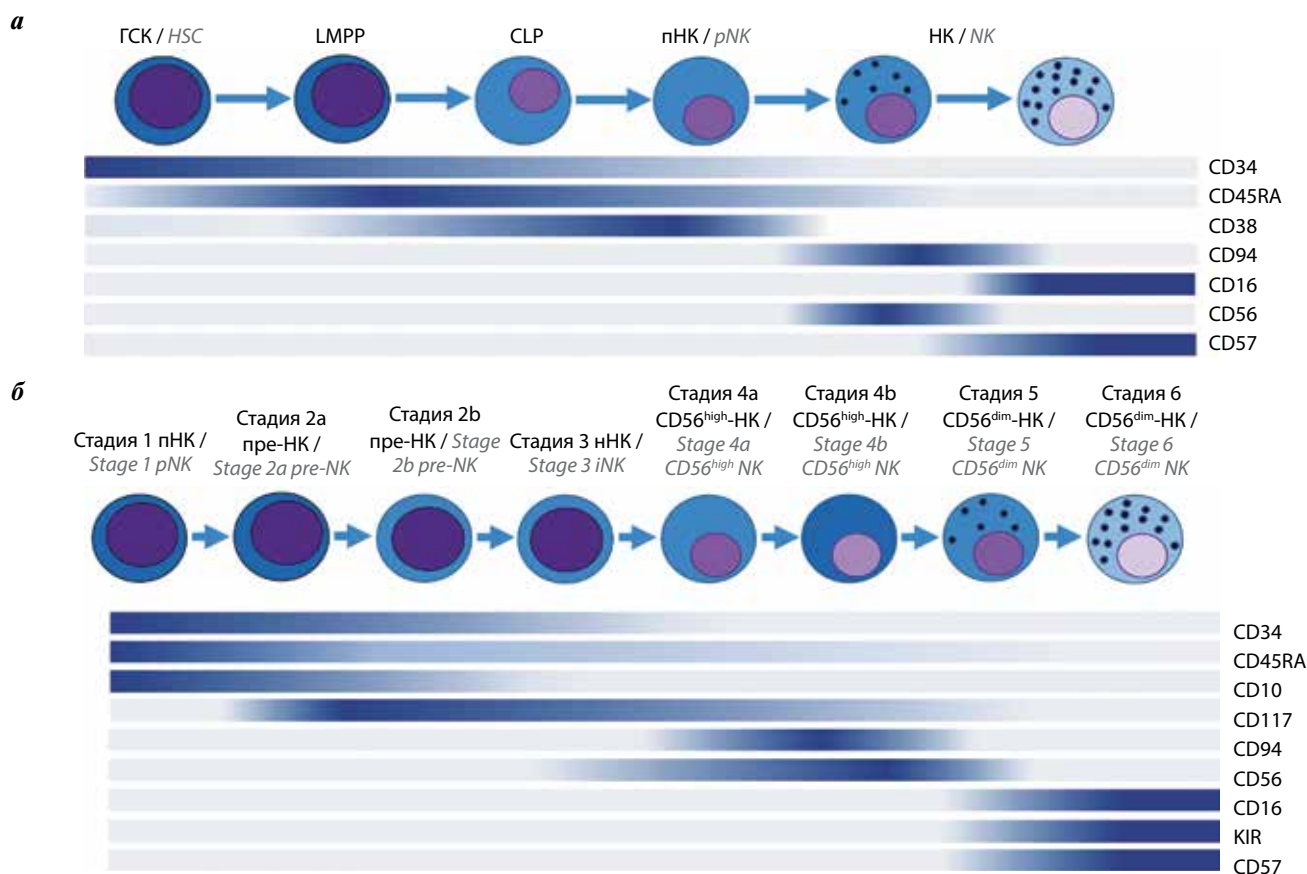


Рис. 1. Схемы развития натуральных клеток-киллеров (НК) у человека: а – упрощенная схема онтогенеза НК, составленная по аналогии со стадированием развития НК у мышей; б – линейная схема развития НК на основании приобретения функциональной активности. ГСК – гемопоэтическая стволовая клетка; LMPP – плюрипотентный предшественник, коммитированный в сторону лимфоидной линии; CLP – общий лимфоидный предшественник; пНК – предшественник НК; нНК – незрелые НК

Fig. 1. Patterns of natural killer (NK) cell development in humans: а – a simplified scheme of NK ontogenesis (by analogy with the staging of NK development in mice); б – a linear scheme of NK development based on the acquisition of functional activity. HSC – hematopoietic stem cell; LMPP – lymphoid multipotent primed progenitor; CLP – common lymphoid progenitors; pNK – precursor of NK; iNK – immature NK

с клеткой-мишенью, что обеспечивает способность НК к антителозависимой клеточной цитотоксичности [7]. Человеческий CD16 оказывает сильную активирующую передачу сигналов и считается единственным активирующим рецептором, который может запускать дегрануляцию НК без другого костимулирующего сигнала [4].

CD56, также известный как NCAM1 (neural cell adhesion molecule 1, молекула адгезии нервных клеток) — член семейства иммуноглобулинов и семейства молекул клеточной адгезии. Как ясно из названия, впервые он был обнаружен на нейронах, но также широко экспрессируется на дендритных клетках, $\gamma\delta$ -Т-клетках и НК [8]. Функциональное значение CD56 еще недостаточно исследовано. Предполагают, что CD56 распознает патогенетические паттерны *Aspergillus fumigatus* [9], участвует в образовании иммунологического синапса НК с другими клетками [10], выступает в качестве коактивирующей молекулы при индукции дегрануляции и секреции интерферона γ (ИНФ- γ) [11].

Еще один маркер, отражающий функциональную зрелость НК, — CD57. Это углеводный эпитоп, продукт работы β -1,3-глюкуронилтрансферазы. Экспрессия CD57 связана с приобретением высокого цитотоксического потенциала и снижением способности к пролиферации [12, 13], большей чувствительностью к передаче сигналов через CD16 и рецепторы естественной цитотоксичности (natural cytotoxicity receptors, NCR), снижением чувствительности к цитокинам.

На основании экспрессии CD56, CD16 и CD57 выделяют 3 различные популяции НК. $CD56^{\dim}CD16^{\text{high}}CD57^{+}$ являются зрелыми клетками, составляют большую часть (порядка 90 %) популяции НК и обладают выраженными цитотоксическими свойствами, могут продуцировать значительное количество цитокинов, таких как ИНФ- γ и фактор некроза опухоли α (ФНО- α), после стимуляции чувствительной мишенью (рис. 2).

Вторая группа $CD56^{\text{high}}CD16^{\dim/-}CD57^{-}$ представляет незрелую популяцию НК. Они содержат меньше внутриклеточных цитолитических везикул с перфорином и гранзимом, но могут секретировать большое количество цитокинов в условиях воспаления (см. рис. 2).

Третья группа $CD56^{-}CD16^{+}$ представляет минорную популяцию НК [6]. Впервые эта субпопуляция была описана у пациентов с вирусом иммунодефицита человека, но также ее обнаруживают при некоторых вирусных (герпес-вирусах человека 4-го и 8-го типов, вирусе гепатита В), аутоиммунных заболеваниях и у лиц старшей возрастной группы. В периферической крови здоровых людей $CD56^{-}CD16^{+}$ -клетки могут встречаться, но редко и в чрезвычайно небольшом количестве [14–16].

Состав субпопуляции НК претерпевает возрастные изменения. У пожилых людей в периферической крови снижается количество менее зрелых $CD56^{\text{high}}$ -НК и накапливаются высокодифференцированные $CD56^{\dim}$ -НК [17–19].

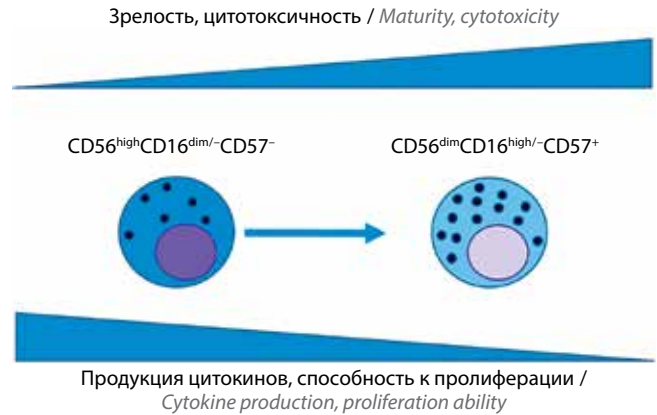


Рис. 2. Функциональная зрелость основных субпопуляций натуральных клеток-киллеров

Fig. 2. Functional maturity of main natural killer cell subpopulations

Обычно ОМЛ заболевают пациенты среднего и пожилого возраста, и понимание возрастных изменений в компартменте НК может быть полезным для определения адекватных терапевтических воздействий у пациентов этой когорты. Имеются противоречивые сведения об изменении количества НК в периферической крови у пациентов с ОМЛ по сравнению с донорами того же возраста. С. Fauriat и соавт. не зафиксировали никаких изменений в количестве НК [20], а другие исследователи обнаружили снижение абсолютного и относительного содержания циркулирующих НК у пациентов с ОМЛ по сравнению со здоровыми донорами [21, 22]. А. S. Chretien и соавт., а также J. Rey и соавт. показали, что в периферической крови пациентов с ОМЛ увеличена доля фенотипически более зрелых НК по сравнению с донорами того же возраста [23, 24]. В то же время N. Aggarwal и соавт. сообщили противоположные данные, указывая, что доля зрелых НК при ОМЛ снижается [25].

Имеются также данные об изменении количества циркулирующих НК разных субпопуляций в течение терапии ОМЛ. Известно, что после индукции и достижения полной ремиссии общее количество $CD56^{\text{high}}CD16^{\dim/-}$ -НК постепенно увеличивается [24]. А. S. Chretien и соавт. было показано, что доля зрелых НК до лечения коррелирует с показателями общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ). Так, пациенты, у которых преобладали незрелые формы НК, имели меньшую ОВ и БРВ независимо от других факторов [12].

Ингибирующие и активирующие рецепторы натуральных клеток-киллеров

Активность НК находится под постоянным контролем нескольких ингибирующих рецепторов, которые распознают молекулы человеческих лейкоцитарных антигенов (human leukocyte antigens, HLA) класса I на клетках (так называемая теория missing self). Обычно считается, что для активации НК требуется более 1 активирующего сигнала, причем 2-й костимулирующий сигнал часто возникает в результате лигирования интегрина.

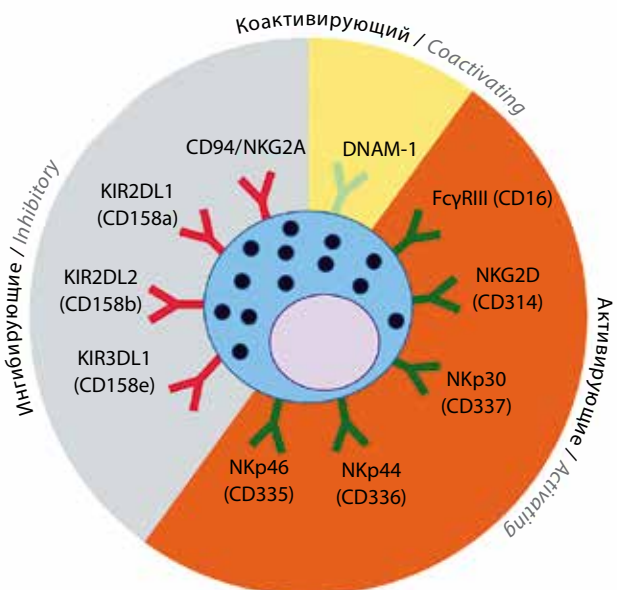


Рис. 3. Рецепторы натуральных клеток-киллеров
Fig. 3. Natural killer cell receptors

Ингибирующие рецепторы включают иммуноглобулиноподобные рецепторы клеток-киллеров (killer cell immunoglobulin-like receptor, KIR), лейкоцитарные иммуноглобулиноподобные рецепторы и С-типа лектиноподобные гликопротеины. В физиологических условиях нормальные клетки защищены от лизиса НК, поскольку они экспрессируют достаточное количество молекул HLA класса I для ингибирования цитотоксичности НК. Для осуществления своих эффекторных функций НК нуждаются в специфических активирующих сигналах, которые опосредованы широким спектром рецепторов, включая членов семейства С-лектиноподобных рецепторов, в частности NKG2D, членов семейства иммуноглобулинов, например NCR, и коактивирующим рецептором DNAM-1 (CD226, который способствует цитотоксичности и секреции цитокинов НК). Другими активирующими рецепторами являются CD244 (2B4) и активирующие формы KIR и CD94/NKG2C. Будут НК активированы и способны к цитотоксическому ответу или ингибированы и проигнорируют мишень, зависит от баланса в стимуляции активирующих и ингибирующих рецепторов. Все рецепторы, которые будут описаны в этом обзоре, представлены на рис. 3.

Ингибирующие рецепторы натуральных клеток-киллеров

Ингибирующие иммуноглобулиноподобные рецепторы клеток-киллеров

Иммуноглобулиноподобные рецепторы клеток-киллеров кодируются 14 генами и 2 псевдогенами, сгруппированными на хромосоме 19. Они представляют собой рецепторы, связывающие HLA класса I, и являются 2-м наиболее полиморфным семейством генов в геноме человека после HLA. Название KIR

отличается в зависимости от относительной длины их цитоплазматического хвоста, где “S” обозначает короткий хвост, который обычно выполняет активирующую функцию, а “L” — длинный хвост, обычно выполняющий ингибирующую роль. Основными ингибирующими рецепторами НК являются KIR, такие как CD158a (KIR2DL1), CD158b (KIR2DL2/DL3) и CD158e (KIR3DL1).

Анализ фенотипа KIR у пациентов с лейкозами показал, что при ОМЛ чаще встречаются некоторые ингибирующие KIR по сравнению с контрольной группой, что подтверждает гипотезу о том, что лейкоэмические клетки развивают механизм ухода от иммунного надзора [26–28]. Экспрессия молекул HLA класса I на лейкоэмических клетках может защитить их от лизиса, опосредованного НК, и объяснить, почему несовместимость между антигенами HLA класса I реципиента и репертуаром KIR, экспрессируемым донорскими НК, обеспечивает положительный противоопухолевый эффект при аллогенных трансплантациях у пациентов с ОМЛ [29–31]. В условиях несовпадения между донорскими KIR и антигенными лигандами реципиента риск рецидива у таких пациентов после гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток снижается [29, 31, 32].

CD94/NKG2A

CD94/NKG2 представляет собой гетеродимер, экспрессируемый на НК и некоторых субпопуляциях Т-клеток. Этот рецептор различается по функциям и может как ингибировать, так и активировать рецептор в зависимости от того, какая изоформа NKG2 димеризуется. Гетеродимер CD94/NKG2A представляет собой ингибирующий рецептор, который экспрессируется на большинстве человеческих НК. CD94 также может образовывать активирующие рецепторы в паре с NKG2C или NKG2E. Были идентифицированы функциональные изоформы NKG2A и NKG2E, известные как NKG2B (ингибирующая) и NKG2H (активирующая) соответственно, которые генерируются в результате альтернативного сплайсинга. Связывание CD94/NKG2A с лигандом может привести к полному блокированию цитотоксичности НК. Лигандом для CD94/NKG2A у человека является широко распространенный на нормальных клетках HLA-E [33, 34].

Поскольку во многих исследованиях была отмечена экспрессия CD94/NKG2A на НК пациентов, перенесших трансплантацию КМ, разумно предположить, что этот рецептор также может играть роль в исходе трансплантации. В исследовании S. Nguyen и соавт. у 10 пациентов после гаплоидентичной трансплантации стволовых клеток не наблюдалась реакция «трансплантат против опухоли», несмотря на несоответствие KIR и лиганда. НК у этих пациентов после трансплантации имели фенотип с повышенной экспрессией рецепторов CD94/NKG2A. *In vitro* эти клетки показали сниженную цитотоксическую активность в отношении

опухолевых клеток ОМЛ, что коррелировало с более высокой экспрессией CD94/NKG2A [34]. Следовательно, НК после трансплантации гаплонесовместимых стволовых клеток могут быть заблокированы в незрелом состоянии, характеризующимся экспрессией CD94/NKG2A, что может привести к нарушению их функциональных возможностей. Сравнение иммунофенотипа НК в образцах периферической крови пациентов с ОМЛ в дебюте заболевания и здоровых доноров соответствующей возрастной группы показало, что частота встречаемости экспрессирующих NKG2A НК была значительно выше у пациентов с ОМЛ на момент установления диагноза. К. Stringaris и соавт. также отметили, что у пациентов, у которых в дебюте заболевания наблюдалась высокая экспрессия NKG2A на НК периферической крови, была нарушена продукция ФНО- α и они имели значительно меньшую вероятность ответа на индукционную терапию по сравнению с теми, у кого была более низкая экспрессия NKG2A [35]. Однако в исследовании J. Rey и соавт. не выявлено изменений экспрессии NKG2A в ходе лечения по сравнению с уровнем экспрессии в дебюте заболевания [24].

Активирующие рецепторы натуральных клеток-киллеров NKG2D

NKG2D человека представляет собой трансмембранный гликопротеин 2-го типа, содержащий С-типа лектиноподобные рецепторные домены. NKG2D является активирующим рецептором и экспрессируется на НК, Т-цитотоксических лимфоцитах, $\gamma\delta$ -Т-клетках. Активирование NKG2D вызывает дегрануляцию и продукцию цитокинов.

Активация NKG2D способствует лизису клеток-мишеней и высвобождению цитокинов даже в присутствии ингибирующих сигналов, опосредованных МНС-специфическими рецепторами (МНС — major histocompatibility complex, главный комплекс гистосовместимости) [36]. NKG2D связывается с несколькими различными лигандами, которые кодируются отдельными генами в собственном геноме владельца, т.е. лиганды представляют собой собственные белки, а не чужеродные антигены. Лиганды для NKG2D слабо или совсем не экспрессируются большинством нормальных клеток, но начинают экспрессироваться в раковых клетках и клетках, инфицированных вирусом, как, например, стресс-индуцируемые молекулы белки А и В, родственные цепи МНС класса I (МНС class I chain-related protein, MIC-A и -B), и UL16-связывающий белок (ULBP). Ранние НК плохо стимулируются при активации только через NKG2D и им нужны дополнительные активирующие сигналы, например такие, которые активизируются при стимуляции 2B4 — рецептора семейства сигнальных лимфоцитарных молекул активации (SLAM). Для более зрелых НК для активации может быть достаточно только сигнала от NKG2D [37].

Данные об изменении экспрессии NKG2D на циркулирующих НК у пациентов с ОМЛ противоречивы. Сообщалось как о снижении экспрессии [21], так и об отсутствии существенных различий в экспрессии NKG2D у пациентов с ОМЛ и доноров [35].

Рецепторы естественной цитотоксичности

Рецепторы естественной цитотоксичности представляют собой трансмембранные гликопротеины 1-го типа, которые принадлежат к семейству иммуноглобулинов и включают NKp30, NKp46 и NKp44. NCR играют решающую роль в НК-опосредованном распознавании и уничтожении большинства клеток-мишеней, поскольку опосредованное моноклональными антителами нарушение взаимодействий NCR/лиганд(ы) может блокировать НК-опосредованное уничтожение трансформированных опухолью аутологичных, аллогенных или (в случае NKp46) ксеногенных клеток.

Лигандом к NKp44 является ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA), а лигандами к NKp30 — HLA-B-ассоциированный транскрипт 3 (BAT3), B7-H6 и тегументный белок цитомегаловируса pp65. Характер лигандов позволяет предположить, что NCR представляют собой класс направленных на распознавание связанных с повреждением молекулярных паттернов, вызванных клеточным стрессом [38, 39].

Известно, что НК периферической крови большинства здоровых доноров демонстрируют иммунофенотип с яркой экспрессией NKp46 и NKp30, в то время как НК периферической крови пациентов с ОМЛ имеют иммунофенотип со сниженной экспрессией одной или нескольких из этих молекул [21, 35, 40–44]. У пациентов, достигших полной ремиссии, доля НК, экспрессирующих NCR, в крови восстанавливается, что косвенным образом указывает на супрессивное действие опухолевых клеток в отношении НК [20, 44].

Показано, что у пациентов с ОМЛ и низкой плотностью экспрессии NCR (NKp30 и NKp46) регистрируется меньшая 5-летняя выживаемость [20]. Вероятно, снижение экспрессии NCR опосредуется лейкоэмическими клетками, что доказывают эксперименты совместного культивирования НК и опухолевых клеток *in vitro* [20, 40, 41].

Высокая плотность экспрессии NKp30 на момент установления диагноза является предиктором лучшей ОВ и БРВ у пациентов с ОМЛ группы промежуточного риска [45], а высокая плотность экспрессии NKp46 в дебюте ОМЛ определялась у пациентов с большей выживаемостью без прогрессии после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [46]. NKp30 и NKp46 могут восстанавливаться на поверхности циркулирующих НК в процессе лечения [24]. В. Sanchez-Correa и соавт. выявили сниженную экспрессию NKp30 и NKp46 на НК у пациентов с ОМЛ моложе 65 лет в дебюте заболевания по сравнению со здоровыми донорами того же возраста [47]. Такие же

результаты были получены J. Rey и соавт. [24]. В то же время B. Sanchez-Correa и соавт. обнаружили у пожилых пациентов с ОМЛ снижение экспрессии NKp46, но не NKp30 [47].

Коактивирующий рецептор натуральных клеток-киллеров DNAM-1

Вспомогательная молекула 1 DNAX, или DNAM-1 (DNAX accessory molecule-1), также называемая CD226, представляет собой трансмембранный гликопротеин 1-го типа, принадлежащий к семейству иммуноглобулинов. У людей DNAM-1 экспрессируется на НК, Т-клетках, моноцитах, В-клетках и тромбоцитах. Стимуляция DNAM-1 при взаимодействии с лигандами CD155 (рецептор полиовируса) и CD112 (нектин 2) приводит к активации НК и лизису клеток-мишеней. Оба лиганда могут экспрессироваться в различных опухолевых клетках, и было высказано предположение, что их экспрессия регулируется клеточным стрессом [48, 49]. Активации DNAM-1 недостаточно для смещения функциональной активности НК в пользу цитотоксической активности. НК требуется синергичный сигнал от нескольких рецепторов для активации (например, CD96, TIGIT, CRTAM), поэтому DNAM-1 относят к коактивирующим рецепторам НК.

В ряде исследований было показано снижение экспрессии DNAM-1 на циркулирующих НК при установлении диагноза ОМЛ [24, 40, 44]. На НК у пациентов с ОМЛ моложе 65 лет экспрессия DNAM-1 была ниже, чем на НК здоровых доноров, что коррелирует с экспрессией CD112 на лейкоэмических клетках. Кроме этого, после совместного культивирования *in vitro* НК доноров с лейкоэмическими бластными клетками, экспрессирующими лиганды DNAM-1, отмечалось подавление экспрессии DNAM-1 на НК [50]. После индукционной химиотерапии (режим 7 + 3) и консолидирующей терапии экспрессия DNAM-1 полностью восстанавливалась [24]. Также показано снижение DNAM-1 у пожилых людей [50].

Механизмы снижения активности натуральных клеток-киллеров, реализуемые опухолевыми клетками

Лизис, опосредованный НК, неэффективен в отношении аутологических опухолевых клеток при ОМЛ вследствие реализации механизмов, способствующих ускользанию бластных клеток от НК. Эти механизмы включают не только подавление рецепторов, активирующих НК, но также и потерю лигандов для активации рецепторов и повышенную экспрессию лигандов к ингибирующим рецепторам НК на опухолевых клетках.

Вероятно, снижение экспрессии активирующих рецепторов, ведущее к клеточной дисфункции, является следствием постоянного контакта рецептора НК с лигандами на лейкоэмических клетках. В эксперименте J.A. Myers и соавт. постоянная стимуляция агонис-

тами активирующих рецепторов NKp46 и NKG2D приводила к снижению выработки НК ИНФ- γ и ФНО- α , уменьшению дегрануляции и экспрессии CD56 [51]. B. Sanchez-Correa и соавт. показали, что экспрессия CD112 на лейкоэмических клетках коррелирует с потерей экспрессии DNAM-1 на НК [47].

Также лейкоэмические клетки способствуют нарушению опосредованного НК уничтожения за счет снижения или отсутствия экспрессии поверхностных лигандов для рецепторов, активирующих НК, включая NCR и NKG2D [41, 52–55]. Наличие лигандов к активирующим рецепторам НК (в частности ULBP1) на мембране опухолевых клеток у пациентов с ОМЛ в момент установления диагноза была связана с лучшими показателями 2-летней ОВ, БРВ и уменьшением числа рецидивов [56].

Несмотря на то что в нормальных условиях плотность экспрессии NCR на НК коррелирует с НК-опосредованной цитолитической активностью [42], у пациентов с ОМЛ НК с высокой экспрессией NCR обладают слабой цитолитической активностью против аутологических опухолевых клеток, но эффективны против аллогенных опухолевых клеток [40]. Следовательно, эффект подавления эффекторных функций врожденного иммунитета более сложен, нежели просто снижение плотности экспрессии рецепторов, отвечающих за цитотоксичность. Неспособность НК даже при наличии высокой плотности NCR уничтожать опухолевые клетки может быть связана с недостаточной экспрессией лигандов NCR на лейкоэмических клетках [40].

Заключение

Натуральные клетки-киллеры являются клетками врожденного иммунитета и обладают способностью секретировать цитокины без предварительной презентации антигена путем цитотоксического лизиса. Функции НК регулируются активирующими и ингибирующими рецепторами, и баланс в стимуляции этих рецепторов определяет, будет ли клетка-мишень, презентующая лиганды к этим рецепторам, убита или нет. Изучение функциональных особенностей НК может помочь в понимании патогенеза опухолевой прогрессии у пациентов с ОМЛ. Развитие ОМЛ еще на ранних этапах, вероятно, приводит к дисфункции НК и подавлению неспецифического ответа иммунной системы против опухоли. Уточнение механизма уклонения лейкоэмических клеток от иммунного контроля, возможно, определит способы преодоления подавления адаптивного иммунного ответа.

Участие НК в противоопухолевом ответе у пациентов с ОМЛ доказывают исследования адоптивного переноса НК в опухолевый субстрат [57–59], в которых был показан положительный эффект НК в терапии острого лейкоза. Однако продолжительность жизни аутологических или гаплоидентичных НК составляет не более нескольких недель. Применение CAR-НК,

вероятно, продлит цитотоксический эффект трансплантата и, кроме того, повысит у трансплантируемых клеток эффективность направленного на опухоль цитотоксического действия. CAR-НК реже вызывают тяжелый синдром высвобождения цитокинов и реакцию «трансплантат против хозяина», менее нейротоксичны по сравнению с CAR-T [60]. Кроме этого, использование CAR-НК поможет преодолеть проблему высокой гетерогенности опухолевых клеток, поскольку активация НК будет происходить не только через химерный рецептор, направленный против определенного антигена, но и посредством множества других активирующих рецепторов НК (NKp46, NKp44 и NKp30, NKG2D и DNAM-1). Еще одним преимуществом является возможность получения CAR-НК из различных источников (пуповинная кровь, периферическая кровь донора/пациента, клеточные линии), что расширяет возможность использования такой терапии для пациентов, у которых невозможно достичь достаточной концентрации Т-клеток для проведения процедуры модификации аутологичных лимфоцитов.

В последние годы уже получены результаты использования НК с химерным рецептором для терапии

онкогематологических заболеваний. Впечатляющий результат анти-CD19-CAR-НК продемонстрирован при лечении хронического лимфоцитарного лейкоза и других В-клеточных лимфом. Из 11 пациентов 8 (73 %) достигли ответа, 7 из которых — полной ремиссии, а у 1 пациента была предотвращена трансформация в синдром Рихтера. При этом ни у одного пациента не развился синдром высвобождения цитокинов, не зафиксировано симптомов нейротоксичности или реакции «трансплантат против хозяина» в течение терапии. Последний факт особенно значим, так как НК были частично совместимые по HLA-генотипу [60]. В 2014 г. были испытаны CAR-НК против белка CS1 [61] на мышинной модели множественной миеломы. Однако в случае лечения ОМЛ как CAR-T, так и при использовании CAR-НК результаты были хуже по сравнению с другими новообразованиями, что, безусловно, связано с высокой гетерогенностью миелоидных опухолевых клеток. Возможно, более глубокое изучение заболевания ОМЛ и различных звеньев иммунитета и противоопухолевой активности врожденного иммунитета поможет нам лучше разобраться в этом вопросе и предложить новые подходы к терапии ОМЛ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Costello R.T., Fauriat C., Sivori S. et al. NK cells: innate immunity against hematological malignancies? *Trends Immunol* 2004;25(6):328–33. DOI: 10.1016/j.it.2004.04.005
- Abel A.M., Yang C., Thakar M.S. et al. Natural killer cells: development, maturation, and clinical utilization. *Front Immunol* 2018;9:1869. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01869
- Crinier A., Dumas P.Y., Escalière B. et al. Single-cell profiling reveals the trajectories of natural killer cell differentiation in bone marrow and a stress signature induced by acute myeloid leukemia. *Cell Mol Immunol* 2021;18(5):1290–304. DOI: 10.1038/s41423-020-00574-8
- Mace E.M. Human natural killer cells: form, function, and development. *J Allergy Clin Immunol* 2023;151(2):371–85. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.09.022
- Freud A.G., Yokohama A., Becknell B. et al. Evidence for discrete stages of human natural killer cell differentiation *in vivo*. *J Exp Med* 2006;203(4):1033–43. DOI: 10.1084/jem.20052507
- Farag S.S., Caligiuri M.A. Human natural killer cell development and biology. *Blood Rev* 2006;20(3):123–37. DOI: 10.1016/j.blre.2005.10.001
- Srpan K., Ambrose A., Karampatzakis A. et al. Shedding of CD16 disassembles the NK cell immune synapse and boosts serial engagement of target cells. *J Cell Biol* 2018;217(9):3267–83. DOI: 10.1083/jcb.201712085
- Van Acker H.H., Capsomidis A., Smits E.L. et al. CD56 in the immune system: more than a marker for cytotoxicity? *Front Immunol* 2017;8:892. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00892
- Ziegler S., Weiss E., Schmitt A.L. et al. CD56 is a pathogen recognition receptor on human natural killer cells. *Sci Rep* 2017;7(1):6138. DOI: 10.1038/s41598-017-06238-4
- Gunesch J.T., Dixon A.L., Ebrahim T.A. et al. CD56 regulates human NK cell cytotoxicity through Pyk2. *Elife* 2020;9:e57346. DOI: 10.7554/eLife.57346
- Picard L.K., Claus M., Fasbender F. et al. Human NK cells responses are enhanced by CD56 engagement. *Eur J Immunol* 2022;52(9):1441–51. DOI: 10.1002/eji.202249868
- Chretien A.S., Fauriat C., Orlanducci F. et al. Natural killer defective maturation is associated with adverse clinical outcome in patients with acute myeloid leukemia. *Front Immunol* 2017;8:573. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00573
- Wilk A.J., Blish C.A. Diversification of human NK cells: lessons from deep profiling. *J Leukoc Biol* 2018;103(4):629–41. DOI: 10.1002/JLB.6RI0917-390R
- Müller-Durovic B., Grählert J., Devine O.P. et al. CD56-negative NK cells with impaired effector function expand in CMV and EBV co-infected healthy donors with age. *Aging (Albany NY)* 2019;11(2):724–40. DOI: 10.18632/aging.101774
- Mavilio D., Lombardo G., Benjamin J. et al. Characterization of CD56-/CD16+ natural killer (NK) cells: a highly dysfunctional NK subset expanded in HIV-infected viremic individuals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(8):2886–91. DOI: 10.1073/pnas.0409872102
- Caduff N., McHugh D., Rieble L. et al. KSHV infection drives poorly cytotoxic CD56-negative natural killer cell differentiation *in vivo* upon KSHV/EBV dual infection. *Cell Rep* 2021;35(5):109056. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109056
- Gayoso I., Sanchez-Correa B., Campos C. et al. Immunosenescence of human natural killer cells. *J Innate Immun* 2011;3(4):337–43. DOI: 10.1159/000328005
- Campos C., Pera A., Sanchez-Correa B. et al. Effect of age and CMV on NK cell subpopulations. *Exp Gerontol* 2014;54:130–7. DOI: 10.1016/j.exger.2014.01.008
- Hazeldine J., Lord J.M. The impact of ageing on natural killer cell function and potential consequences for health in older adults. *Ageing Res Rev* 2013;12(4):1069–78. DOI: 10.1016/j.arr.2013.04.003

20. Fauriat C., Just-Landi S., Mallet F. et al. Deficient expression of NCR in NK cells from acute myeloid leukemia: evolution during leukemia treatment and impact of leukemia cells in NCRdull phenotype induction. *Blood* 2007;109(1):323–30. DOI: 10.1182/blood-2005-08-027979
21. Szczepanski M.J., Szajnik M., Welsh A. et al. Interleukin-15 enhances natural killer cell cytotoxicity in patients with acute myeloid leukemia by upregulating the activating NK cell receptors. *Cancer Immunol Immunother* 2010;59(1):73–9. DOI: 10.1007/s00262-009-0724-5
22. Lichtenegger F.S., Lorenz R., Gellhaus K. et al. Impaired NK cells and increased T regulatory cell numbers during cytotoxic maintenance therapy in AML. *Leuk Res* 2014;38(8):964–9. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.05.014
23. Chretien A.S., Granjeaud S., Gondois-Rey F. et al. Increased NK cell maturation in patients with acute myeloid leukemia. *Front Immunol* 2015;6:564. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00564
24. Rey J., Fauriat C., Kochbati E. et al. Kinetics of cytotoxic lymphocytes reconstitution after induction chemotherapy in elderly AML patients reveals progressive recovery of normal phenotypic and functional features in NK cells. *Front Immunol* 2017;8:64. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00064
25. Aggarwal N., Swerdlow S.H., TenEyck S.P. et al. Natural killer cell (NK) subsets and NK-like T-cell populations in acute myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes. *Cytometry B Clin Cytom* 2016;90(4):349–57. DOI: 10.1002/cyto.b.21349
26. Sanchez C.J., Le Treut T., Boehler A. et al. Natural killer cells and malignant haemopathies: a model for the interaction of cancer with innate immunity. *Cancer Immunol Immunother* 2011;60(1):1–13. DOI: 10.1007/s00262-010-0898-x
27. Verheyden S., Bernier M., Demanet C. Identification of natural killer cell receptor phenotypes associated with leukemia. *Leukemia* 2004;18(12):2002–7. DOI: 10.1038/sj.leu.2403525
28. Verheyden S., Demanet C. Susceptibility to myeloid and lymphoid leukemia is mediated by distinct inhibitory KIR-HLA ligand interactions. *Leukemia* 2006;20(8):1437–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2404279
29. Ruggeri L., Mancusi A., Capanni M. et al. Donor natural killer cell allorecognition of missing self in haploidentical hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia: challenging its predictive value. *Blood* 2007;110(1):433–40. DOI: 10.1182/blood-2006-07-038687
30. Curti A., Ruggeri L., D'Addio A. et al. Successful transfer of alloreactive haploidentical KIR ligand-mismatched natural killer cells after infusion in elderly high risk acute myeloid leukemia patients. *Blood* 2011;118(12):3273–9. DOI: 10.1182/blood-2011-01-329508
31. Конова З.В., Паровичникова Е.Н., Гальцева И.В. и др. Влияние генов киллерных иммуноглобулинподобных рецепторов натуральных киллерных клеток и их HLA-лигандов на результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Гематология и трансфузиология* 2022;67(4):551–69. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-4-551-569
Konova Z.V., Parovichnikova E.N., Galtseva I.V. et al. Influence of killer immunoglobulin-like receptor genes of natural killer cells and their HLA ligands on the results of allogeneic hematopoietic stem cells transplantation. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2022;67(4):551–69. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-4-551-569
32. Ruggeri L., Mancusi A., Capanni M. et al. Exploitation of alloreactive NK cells in adoptive immunotherapy of cancer. *Curr Opin Immunol* 2005;17(2):211–7. DOI: 10.1016/j.coi.2005.01.007
33. Borrego F., Masilamani M., Marusina A.I. et al. The CD94/NKG2 family of receptors: from molecules and cells to clinical relevance. *Immunol Res* 2006;35(3):263–78. DOI: 10.1385/IR.35:3:263
34. Nguyen S., Dhedin N., Vernant J.P. et al. NK-cell reconstitution after haploidentical hematopoietic stem-cell transplantations: immaturity of NK cells and inhibitory effect of NKG2A override GvL effect. *Blood* 2005;105(10):4135–42. DOI: 10.1182/blood-2004-10-4113
35. Stringaris K., Sekine T., Khoder A. et al. Leukemia-induced phenotypic and functional defects in natural killer cells predict failure to achieve remission in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2014;99(5):836–47. DOI: 10.3324/haematol.2013.087536
36. Wu Z., Zhang H., Wu M. et al. Targeting the NKG2D/NKG2D-L axis in acute myeloid leukemia. *Biomed Pharmacother* 2021;137:111299. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111299
37. Raulet D.H., Gasser S., Gowen B.G. et al. Regulation of ligands for the NKG2D activating receptor. *Annu Rev Immunol* 2013;31:413–41. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-095951
38. Horton N.C., Mathew P.A. NKp44 and natural cytotoxicity receptors as damage-associated molecular pattern recognition receptors. *Front Immunol* 2015;6:31. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00031
39. Koch J., Steinle A., Watzl C. et al. Activating natural cytotoxicity receptors of natural killer cells in cancer and infection. *Trends Immunol* 2013;34(4):182–91. DOI: 10.1016/j.it.2013.01.003
40. Costello R.T., Sivori S., Marcenaro E. et al. Defective expression and function of natural killer cell-triggering receptors in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2002;99(10):3661–7. DOI: 10.1182/blood.v99.10.3661
41. Sanchez-Correa B., Morgado S., Gayoso I. et al. Human NK cells in acute myeloid leukaemia patients: analysis of NK cell-activating receptors and their ligands. *Cancer Immunol Immunother* 2011;60(8):195–205. DOI: 10.1007/s00262-011-1050-2
42. Sivori S., Pende D., Bottino C. et al. NKp46 is the major triggering receptor involved in the natural cytotoxicity of fresh or cultured human NK cells. Correlation between surface density of NKp46 and natural cytotoxicity against autologous, allogeneic or xenogeneic target cells. *Eur J Immunol* 1999;29(5):1656–66. DOI: 10.1002/(SICI)1521-4141(199905)29:05<1656::AID-IMMU1656>3.0.CO;2-1
43. Pende D., Parolini S., Pessino A. et al. Identification and molecular characterization of NKp30, a novel triggering receptor involved in natural cytotoxicity mediated by human natural killer cells. *J Exp Med* 1999;190(10):1505–16. DOI: 10.1084/jem.190.10.1505
44. Khaznadar Z., Boissel N., Agaugé S. et al. Defective NK cells in acute myeloid leukemia patients at diagnosis are associated with blast transcriptional signatures of immune evasion. *J Immunol* 2015;195(6):2580–90. DOI: 10.4049/jimmunol.1500262
45. Chretien A.S., Fauriat C., Orlanducci F. et al. NKp30 expression as a prognostic immune biomarker for stratification of patients with intermediate-risk acute myeloid leukemia. *Oncotarget* 2017;8(30):49548–63. DOI: 10.18632/oncotarget.17747
46. Chretien A.S., Devillier R., Fauriat C. et al. NKp46 expression on NK cells as a prognostic and predictive biomarker for response to allo-SCT in patients with AML. *Oncoimmunology* 2017;6(12):e1307491. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1307491
47. Sanchez-Correa B., Gayoso I., Bergua J.M. et al. Decreased expression of DNAM-1 on NK cells from acute myeloid leukemia patients. *Immunol Cell Biol* 2012;90(1):109–15. DOI: 10.1038/icb.2011.15
48. Bottino C., Castriconi R., Pende D. et al. Identification of PVR (CD155) and Nectin-2 (CD112) as cell surface ligands for the human DNAM-1 (CD226) activating molecule. *J Exp Med* 2003;198(4):557–67. DOI: 10.1084/jem.20030788
49. Pende D., Bottino C., Castriconi R. et al. PVR (CD155) and Nectin-2 (CD112) as ligands of the human DNAM-1 (CD226) activating receptor: involvement in tumor cell lysis. *Mol Immunol* 2005;42(4):463–9. DOI: 10.1016/j.molimm.2004.07.028
50. Almeida-Oliveira A., Smith-Carvalho M., Porto L.C. et al. Age-related changes in natural killer cell receptors from childhood through old age. *Hum Immunol* 2011;72(4):319–29. DOI: 10.1016/j.humimm.2011.01.009
51. Myers J.A., Schirm D., Bendzick L. et al. Balanced engagement of activating and inhibitory receptors mitigates human NK cell exhaustion. *JCI Insight* 2022;7(15):e150079. DOI: 10.1172/jci.insight.150079
52. Pende D., Spaggiari G.M., Marcenaro S. et al. Analysis of the receptor-ligand interactions in the natural killer-mediated lysis of freshly isolated myeloid or lymphoblastic leukemias: evidence

- for the involvement of the Poliovirus receptor (CD155) and Nectin-2 (CD112). *Blood* 2005;105(5):2066–73. DOI: 10.1182/blood-2004-09-3548
53. Nowbakht P., Ionescu M.C., Rohner A. et al. Ligands for natural killer cell-activating receptors are expressed upon the maturation of normal myelomonocytic cells but at low levels in acute myeloid leukemias. *Blood* 2005;105(9):3615–22. DOI: 10.1182/blood-2004-07-2585
 54. Salih H.R., Antropius H., Gieseke F. et al. Functional expression and release of ligands for the activating immunoreceptor NKG2D in leukemia. *Blood* 2003;102(4):1389–96. DOI: 10.1182/blood-2003-01-0019
 55. Paczulla A.M., Rothfelder K., Raffel S. et al. Absence of NKG2D ligands defines leukaemia stem cells and mediates their immune evasion. *Nature* 2019;572(7768):254–9. DOI: 10.1038/s41586-019-1410-1
 56. Mastaglio S., Wong E., Perera T. et al. Natural killer receptor ligand expression on acute myeloid leukemia impacts survival and relapse after chemotherapy. *Blood Adv* 2018;2(4):335–46. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017015230
 57. Miller J.S., Soignier Y., Panoskaltsis-Mortari A. et al. Successful adoptive transfer and *in vivo* expansion of human haploidentical NK cells in patients with cancer. *Blood* 2005;105(8):3051–7. DOI: 10.1182/blood-2004-07-2974
 58. Rubnitz J.E., Inaba H., Ribeiro R.C. et al. NKAML: a pilot study to determine the safety and feasibility of haploidentical natural killer cell transplantation in childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(6):955. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.4590
 59. Shaffer B.C., Le Luduec J.B., Forlenza C. et al. Phase II study of haploidentical natural killer cell infusion for treatment of relapsed or persistent myeloid malignancies following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(4):705–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.12.028
 60. Liu E., Marin D., Banerjee P. et al. Use of CAR-transduced natural killer cells in CD19-positive lymphoid tumors. *N Engl J Med* 2020;382(6):545–53. DOI: 10.1056/NEJMoa1910607
 61. Chu J., Deng Y., Benson D.M. et al. CS1-specific chimeric antigen receptor (CAR)-engineered natural killer cells enhance *in vitro* and *in vivo* antitumor activity against human multiple myeloma. *Leukemia* 2014;8(4):917–27. DOI: 10.1038/leu.2013.279

Благодарность. Авторы выражают благодарность к.б.н. Николаю Михайловичу Капанову и к.м.н. Юлии Олеговне Давыдовой за помощь в написании статьи.

Acknowledgment. Authors are grateful to PhD Nikolay Mikhailovich Kapranov and PhD Yulia Olegovna Davydova for their assistance in writing the article.

Вклад авторов

К.А. Никифорова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

И.В. Гальцева, Е.Н. Паровичникова: разработка дизайна статьи.

Authors' contributions

К.А. Nikiforova: review of publications on the article topic, article writing;

I.V. Galtseva, E.N. Parovichnikova: article design development.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.А. Никифорова / K.A. Nikiforova: <https://orcid.org/0000-0002-4119-7175>

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.

Статья поступила: 19.10.2023. **Принята к публикации:** 24.11.2023.

Article submitted: 19.10.2023. **Accepted for publication:** 24.11.2023.

Частоты генов и генотипов иммуноглобулиноподобных рецепторов натуральных киллерных клеток в популяции Самарской области

Д.Ю. Ключников¹, Ю.Ю. Тетерина¹, О.В. Тюмина^{1,2}, И.Л. Давыдкин²

¹ГБУЗ «Самарский областной медицинский центр «Династия»; Россия, 443095 Самара, ул. Ташкентская, 159;

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89

Контакты: Дмитрий Юрьевич Ключников dklyuchnikov@cordbank.ru

Введение. Использование данных о иммуноглобулиноподобных рецепторах киллерных клеток (killer-cell immunoglobulin-like receptor, KIR) вызывает все больший интерес в клинической практике для выбора оптимального донора для аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов онкогематологического профиля для снижения реакции «трансплантат против хозяина» и риска развития рецидивов. Вызывает также интерес изучение частот генов и генотипов KIR в различных популяциях. Для России частоты генов и генотипов описаны всего для нескольких относительно небольших выборок и изучены не в полной мере. Для популяции Самарской области исследование частот генов и генотипов KIR до настоящего времени не проводилось.

Цель исследования – изучение частот генов и генотипов KIR в популяции Самарской области и сравнение их с описанными ранее в российских популяциях.

Материалы и методы. Для изучения частот встречаемости генов и генотипов KIR было проведено молекулярно-генетическое типирование 142 единиц пуповинной крови публичного банка пуповинной крови Самарского областного медицинского центра «Династия». Молекулярно-генетическое типирование генов KIR осуществляли методом полимеразной цепной реакции с сиквенс-специфическими праймерами с последующей визуализацией продуктов амплификации в агарозном геле. Анализ проводили по 16 генам и псевдогенам KIR: *2DL1*, *2DL2*, *2DL3*, *3DL1*, *3DL2*, *2DS1*, *2DS2*, *2DS3*, *2DS4*, *2DS5*, *3DS1*, *2DP1*, *3DL3*, *2DL4*, *2DL5*, *3DP1*. Частоты генов KIR определены путем прямого подсчета. Генотипы были определены с помощью калькулятора и базы данных Allele Frequencies. Распределение на группы по В-контенту проводили с помощью калькулятора Donor KIR B-content group calculator. Статистический анализ выполняли с использованием χ^2 -критерия.

Результаты. Наибольшая частота встречаемости генов ингибирующих KIR выявлена для *KIR2DL1* (98,6 %), *KIR3DL1* (98,6 %), *KIR2DL3* (96,5 %), *KIR2DL5* (46,5 %), *KIR2DL2* (34,5 %). Наиболее часто среди генов активирующих рецепторов встречался *KIR2DS4* (89,4 %), частоты встречаемости других генов активирующих KIR составили: *KIR2DS2* – 45,1 %, *KIR2DS1* – 35,9 %, *KIR2DS3* – 33,8 %, *KIR2DS5* – 26,1 %. Сравнительный анализ частот встречаемости генов KIR в популяции Самарской области и других российских популяциях выявил определенные особенности. Достоверные различия в частотах встречаемости были отмечены для *KIR2DL3*, *KIR2DS4*, *KIR2DL2*, *KIR2DL5*, *KIR2DS3*, *KIR2DS5*, а также для *KIR2DP1* и *KIR3DP1*. При исследовании 142 образцов обнаружено 45 различных генотипов: генотипы AA выявлены в 30 %, генотипы Bx – в 70 % случаев. Обнаружен генотип AA ID195 с частотой 5,6 %, ранее не описанный в российских популяциях. Среди выборки популяции Самарской области выявлено, что всего 3,5 % имели статус “best”, 20,4 % – статус “better” и 76,1 % – статус “neutral” по В-контенту.

Заключение. Полученные результаты по частотам генов и генотипов KIR несколько отличаются от ранее опубликованных данных по России. Интересен факт выявления большего разнообразия генотипов среди достаточно небольшой группы исследования, обнаружения нетипичного генотипа ID195, а также различия в представленности групп В-контента. Анализ генотипов KIR в популяции Самарской области может быть использован в подборе оптимальных единиц пуповинной крови и доноров кроветворных клеток/костного мозга в дополнение к HLA-типированию. Изучение распределения частот генов и генотипов KIR и HLA может играть роль в исследовании фундаментальных аспектов иммунологии и популяционной генетики человека.

Ключевые слова: NK-клетка, иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, пуповинная кровь

Для цитирования: Ключников Д.Ю., Тетерина Ю.Ю., Тюмина О.В., Давыдкин И.Л. Частоты генов и генотипов иммуноглобулиноподобных рецепторов натуральных киллерных клеток в популяции Самарской области. Онкогематология 2023;18(4):172–80. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-172-180>

Gene and genotype frequencies of immunoglobulin-like natural killer cell receptors in the population of Samara region

D. Yu. Klyuchnikov¹, Yu. Yu. Teterina¹, O. V. Tyumina^{1, 2}, I. L. Davydkin²

¹Samara Regional Medical Centre "Dynasty"; 159 Tashkentskaya St., Samara 443095, Russia;

²Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 89 Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia

Contacts: Dmitry Yurievich Klyuchnikov dklyuchnikov@cordbank.ru

Background. The using of killer-cell immunoglobulin-like receptor (KIR) composition data is of increasing interest in clinical practice to select an optimal donor for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for treatment of hematologic malignancies to reduce graft versus host disease and the risk of relapse. It is also of interest to study the frequencies of KIR genes and genotypes in different populations. For the Russian Federation, KIR gene and genotype frequencies have been described for only a few relatively small samples and have not been fully studied. The study of KIR gene and genotype frequencies has not been conducted for the Samara region population to date.

Aim. To study the frequencies of KIR genes and genotypes in the population of Samara region and to compare the data with previously described Russian populations.

Materials and methods. To study the frequencies of KIR genes and genotypes, molecular genetic typing of 142 CBUs from the public cord blood bank of the Samara Regional Medical Centre "Dynasty" was performed. Molecular genetic typing of KIR genes was performed by polymerase chain reaction with sequence-specific primers with subsequent visualization of products in agarose gel. 16 KIR genes and pseudogenes were analyzed: *2DL1*, *2DL2*, *2DL3*, *3DL1*, *3DL2*, *2DS1*, *2DS2*, *2DS3*, *2DS4*, *2DS5*, *3DS1*, *2DP1*, *3DL3*, *2DL4*, *2DL5*, *3DP1*. KIR gene frequencies were determined by direct counting. Genotypes were determined using Allele Frequencies database. A determination B-content group was performed using the Donor KIR B-content group calculator. Statistical analysis was performed using the χ^2 test.

Results. The highest frequency of KIR inhibitory genes was found for *KIR2DL1* (98.6 %), *KIR3DL1* (98.6 %), *KIR2DL3* (96.5 %), *KIR2DL5* (46.5 %), and *KIR2DL2* (34.5 %). The most frequent among the activating receptor genes was *KIR2DS4* (89.4 %), the frequencies of other KIR activating genes were *KIR2DS2* – 45.1 %, *KIR2DS1* – 35.9 %, *KIR2DS3* – 33.8 %, and *KIR2DS5* – 26.1 %. Comparative analysis of KIR gene frequencies in the population of Samara region and other Russian populations revealed certain differences. Significant differences in the frequencies of occurrence were found for *KIR2DL3*, *KIR2DS4*, *KIR2DL2*, *KIR2DL5*, *KIR2DS3*, *KIR2DS5*, as well as *KIR2DP1* and *KIR3DP1*. Examination of 142 samples revealed 45 different genotypes: AA genotypes were detected in 30 % and Bx genotypes in 70 % of cases. AA genotype ID195 with a frequency of 5.6 % was detected, which has not been previously described in Russian populations. Among the Samara region population sample, only 3.5 % had the "best" status, 20.4 % had the "better" status, and 76.1 % had the "neutral" status of the B-content.

Conclusion. The results obtained in this sample on the frequencies of KIR genes and genotypes differ from the previously published data for the Russian Federation. Of interest is the finding of a greater diversity of genotypes among a rather small study group, the detection of an atypical ID195 genotype, and the difference in the representation of B-content groups. The analysis of KIR genotypes in the population of Samara region can be used in the selection of optimal CBU and hematopoietic cell/bone marrow donors in addition to HLA typing. Studying the frequency distribution of KIR and HLA genes and genotypes can play a role in the study of fundamental aspects of human immunology and population genetics.

Keywords: NK-cell, killer-cell immunoglobulin-like receptor, cord blood

For citation: Klyuchnikov D.Yu., Teterina Yu.Yu., Tyumina O.V., Davydkin I.L. Gene and genotype frequencies of immunoglobulin-like natural killer cell receptors in the population of Samara region. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4):172–80. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-172-180>

Введение

Натуральные киллерные клетки (НК-клетки) – огромные гранулярные лимфоциты, которые выступают в роли первой линии защиты организма от бактерий, вирусов, собственных инфицированных или трансформированных клеток и являются важнейшим компонентом системы врожденного иммунитета [1, 2]. Их число колеблется от 5 до 20 % от общего количества циркулирующих в венозной крови лимфоцитов. НК-клетки обнаружены в тканях печени, легких и селезенке, подкожной жировой ткани и некоторых других тканях [3]. НК-клетки обладают цитотоксической активностью и участвуют в регуляции адаптивного

иммунного ответа посредством экспрессии иммунорегуляторных цитокинов и хемокинов [4].

Эффекторные функции НК-клеток регулируются комплексом сигналов, полученных от активирующих и ингибирующих иммуноглобулиноподобных рецепторов (killer-cell immunoglobulin-like receptor, KIR), экспрессируемых на поверхности НК-клеток [5]. Лигандами к рецепторам НК-клеток служат молекулы основного комплекса гистосовместимости класса I и некоторые другие связанные с ними молекулы. Для ингибирующих KIR лигандами являются эпитопы HLA-A, HLA-B и HLA-C, причем в большей степени эпитопы локуса HLA-C. Почти все аллели HLA-C

имеют эпитоп группы C1 или C2. Они различаются аминокислотами в позициях 77 и 80. В группе C1 это S77 и N80, а в C2 – N77 и K80. Каждая NK-клетка экспрессирует один или несколько ингибирующих рецепторов, которые взаимодействуют с молекулами основного комплекса гистосовместимости и таким образом не позволяют NK-клетке убивать собственные нормальные клетки организма [6]. KIR кодируются генами, расположенными на коротком плече хромосомы 19 в участке 19q13.4. Гены KIR высокогомологичны и образуют достаточно полиморфное семейство, внутри которого 15 генов и 2 псевдогена [2]. Геномная организация кластера генов KIR представлена на рис. 1.

Длина генов KIR варьируется от 4 до 16 kb и может содержать от 4 до 9 экзонов. Гены KIR разделяют на 3 группы в соответствии с их структурными особенностями. К 1-й группе относят гены KIR2D типа I, которые кодируют 2 белка с внеклеточным доменом с конформацией D1 и D2 (KIR2DP1, KIR2DL1–3 и KIR2DS1–5), ко 2-й – структурно дивергентные гены KIR2D типа II, которые кодируют 2 белка с внеклеточным доменом с конформацией D0 и D2 (KIR2DL4 и KIR2DL5), а к 3-й – гены KIR3D, кодирующие белки с 3 внеклеточными иммуноглобулиноподобными доменами (D0, D1 и D2) (KIR3DL1, KIR3DS1, KIR3DL2 и KIR3DL3) [7].

На основании содержания генов генотипы KIR можно разделить на 2 широких гаплотипа – А и В.

Каждый гаплотип KIR состоит из 4 структурных генов, которые присутствуют почти у каждого человека (за очень редким исключением). Кластер генов KIR фланкирован KIR3DL3 на центромерном конце, KIR3DL2 на теломерном конце и KIR3DP1 и KIR2DL4 в середине [7, 8]. Эти 4 структурных гена ограничивают 2 области с переменным содержанием генов KIR, где расположены остальные гены KIR. Все гены KIR расположены по принципу «от головы к хвосту» на расстоянии примерно 2,4 kb друг от друга [9].

Согласно определению группы гаплотипов KIR, гаплотипы группы А, как правило, не изменяются по своей геномной организации: присутствуют все 4 структурных гена, а также KIR2DL1, KIR2DL3, KIR3DL1, KIR2DS4 и KIR2DP1. Гаплотипы группы В обладают большей вариабельностью в количестве и комбинации присутствующих генов KIR. Они содержат от 1 до 5 активирующих KIR (например, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS5 и KIR3DS1) и могут включать ингибирующие гены KIR, которые, как известно, отсутствуют в гаплотипах группы А (например, KIR2DL2 и KIR2DL5) [10–12]. Методы генотипирования KIR, используемые в семейном сегрегационном анализе, определили более 40 различных гаплотипов группы В [13, 14].

В то время как частоты аллелей и генотипов HLA достаточно хорошо описаны для многих российских популяций, частоты встречаемости генов и генотипов

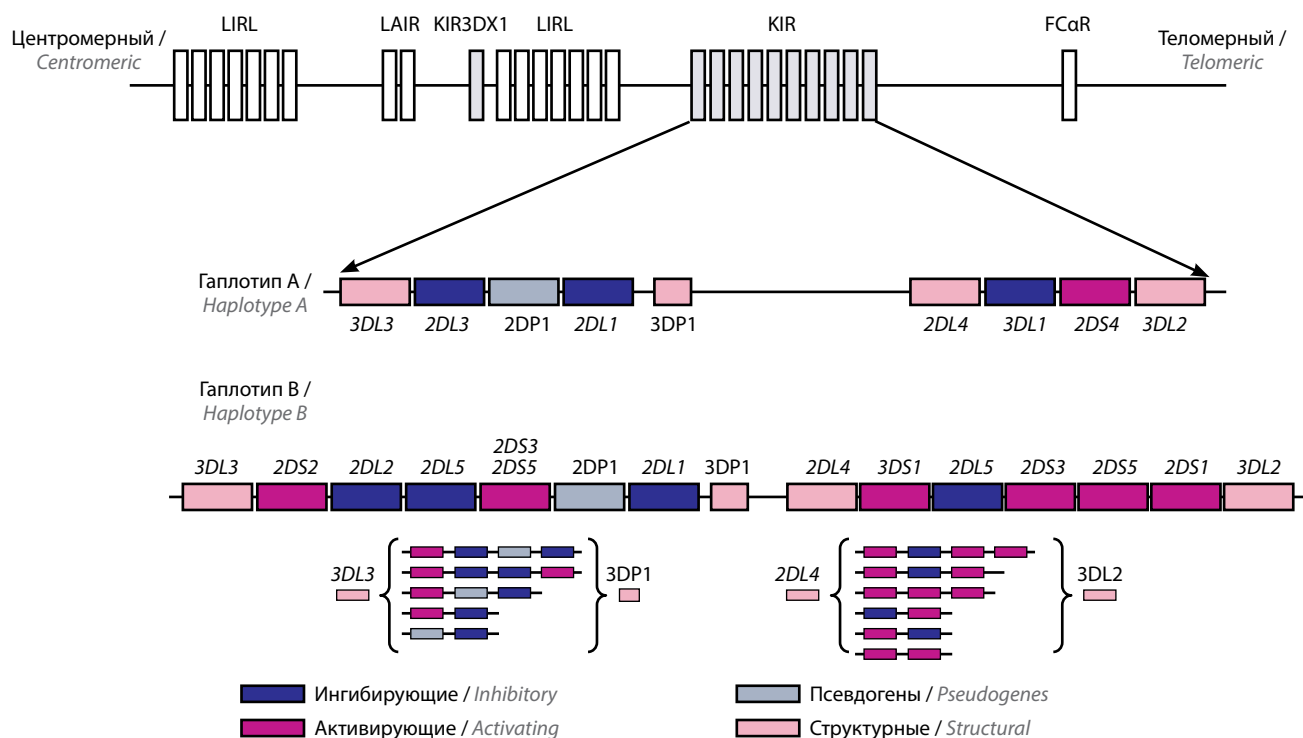


Рис. 1. Геномная организация кластера генов иммуноглобулиноподобных рецепторов (KIR) в составе комплекса лейкоцитарных рецепторов на хромосоме 19q13.4 у человека [2]

Fig. 1. Genomic organization of the killer-cell immunoglobulin-like receptor (KIR) gene cluster within the leukocyte receptor complex on chromosome 19q13.4 in human [2]

KIR описаны всего для нескольких относительно небольших выборок и изучены не в полной мере. Для популяции Самарской области исследование частот генов и генотипов KIR до настоящего времени не проводилось.

Цель исследования — изучение частот генов и генотипов KIR в популяции Самарской области и сравнение их с описанными ранее в российских популяциях.

Материалы и методы

Для изучения частот встречаемости генов и генотипов KIR было проведено молекулярно-генетическое типирование 142 единиц пуповинной крови публичного банка пуповинной крови Самарского областного медицинского центра «Династия». Единицы пуповинной крови, отобранные для исследования, были собраны у рожениц, постоянно проживающих на территории Самарской области, после подписания информированного согласия на сбор биоматериала и участие в научном исследовании. Исследование выполнено на базе молекулярно-генетической лаборатории Самарского областного медицинского центра «Династия», протокол исследования от 01.03.2023 одобрен комитетом по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете.

Геномная ДНК выделена колоночным методом с использованием набора NucleoSpin Blood (Machery-Nagel, Германия). Количество и чистоту ДНК в препаратах определяли с помощью спектрофотометра GeneQuant Pro (Biosompage, США).

Молекулярно-генетическое типирование генов KIR осуществляли методом полимеразной цепной реакции с сиквенс-специфическими праймерами [15] с последующей визуализацией продуктов амплификации в агарозном геле. Амплификацию проводили на приборе Veriti (Applied Biosystems, США), визуализацию продуктов полимеразной цепной реакции — с использованием комплектов 2,3 % агарозных гелей (ДНК-Технология, Россия) и геледокументирующей

системы DigiDoc-IT Gel Imaging System (UVP, Германия).

Анализ проводили по 16 генам и псевдогенам KIR: *2DL1*, *2DL2*, *2DL3*, *3DL1*, *3DL2*, *2DS1*, *2DS2*, *2DS3*, *2DS4*, *2DS5*, *3DS1*, *2DP1*, *3DL3*, *2DL4*, *2DL5*, *3DP1*.

Частоты генов KIR определяли путем прямого подсчета, генотипы — с помощью калькулятора и базы данных Allele Frequencies [16]. Распределение на группы по В-контенту (“best”, “better”, “neutral”) проводили с использованием калькулятора Donor KIR B-content group calculator [17]. Проверку статистической значимости различий частоты генов KIR в разных популяционных группах выполняли с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Статистически значимым считали уровень 0,05.

Результаты

Структурные ингибирующие гены *KIR2DL4*, *KIR3DL2*, *KIR3DL3* и 2 псевдогена *KIR2DP1*, *KIR3DP1* обнаружены в 100 % исследуемых образцов. Частота встречаемости ингибирующих генов KIR в исследуемой популяции была выше, чем активирующих, за исключением гена *KIR2DS4*.

Наибольшая частота встречаемости генов ингибирующих KIR выявлена для *KIR2DL1* (98,6 %), *KIR3DL1* (98,6 %), *KIR2DL3* (96,5 %), *KIR2DL5* (46,5 %) и *KIR2DL2* (34,5 %). Наиболее часто среди генов активирующих рецепторов встречался *KIR2DS4* (89,4 %), частоты встречаемости других генов активирующих KIR составили: *KIR2DS2* — 45,1 %, *KIR2DS1* — 35,9 %, *KIR2DS3* — 33,8 %, *KIR2DS5* — 26,1 %. Частоты встречаемости генов KIR в изучаемой выборке представлены на рис. 2.

Сравнительный анализ частот встречаемости генов KIR в популяции Самарской области и других российских популяциях выявил определенные особенности. Так, статистически значимые различия частот встречаемости были отмечены для *KIR2DL3*, *KIR2DS4*, *KIR2DL2*, *KIR2DL5*, *KIR2DS3*, *KIR2DS5*, а также *KIR2DP1* и *KIR3DP1*. Данные по частотам встречаемости генов

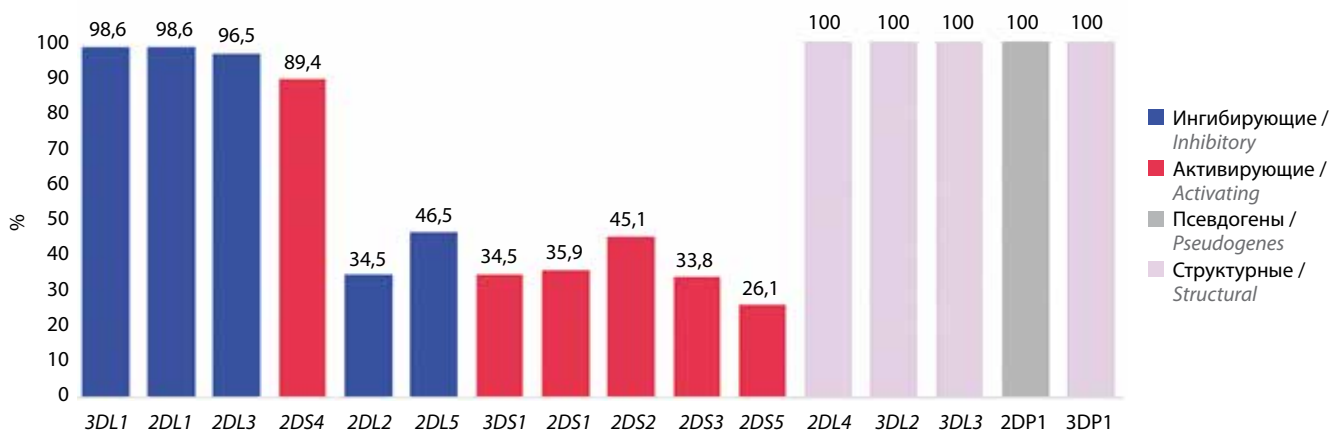


Рис. 2. Частоты встречаемости генов иммуноглобулиноподобных рецепторов в популяции Самарской области

Fig. 2. Killer-cell immunoglobulin-like receptor gene frequencies in the population of Samara region

Таблица 1. Частоты встречаемости генов KIR в российских популяциях, %

Table 1. Frequency of KIR genes in Russian populations, %

Гены KIR genes	Самарская обл. (собственные данные) (n = 142) Samara region (own data) (n = 142)	Москва, русские (n = 105) [18] Moscow, Russians (n = 105) [18]	Москва (n = 135) [19] Moscow (n = 135) [19]	Санкт-Петербург (n = 100) [20] Saint Petersburg (n = 100) [20]	Чеченская Республика, чеченцы (n = 58) [19] Chechen Republic, Chechens (n = 58) [19]	Забайкальский край, буряты (n = 110) [18] Trans-Baikal Territory, Buryats (n = 110) [18]	Владикавказ, осетины (n = 114) [18] Vladikavkaz, Ossetians (n = 114) [18]
3DL1	98,6	97,1	95,6	96,0	98,3	95,5	96,5
2DL1	98,6	94,3	97	96,0	98,3	97,3	100
2DL3	96,5	87,6**	93,3	85,0**	89,7	98,2	91,2
2DS4	89,4	97,1*	95,6	96,0	98,3	99,1**	96,5*
2DL2	34,5	50,5*	55,6***	47,0	46,6	33,6	50,9**
2DL5	46,5	46,7	55,6	52,0	56,9	49,1	70,2***
3DS1	34,5	28,6	35,6	35,0	34,5	38,2	32,5
2DS1	35,9	32,4	38,5	40,0	43,1	44,5	32,5
2DS2	45,1	48,6	55,6	47,0	46,6	38,2	50,9
2DS3	33,8	23,8	36,3	39,0	36,2	5,5***	36,8
2DS5	26,1	21,0	25,9	23,0	29,3	43,6**	30,7
2DL4	100	100	100	100	100	100	100
3DL2	100	100	100	100	100	100	100
3DL3	100	99,0	100	100	100	100	100
2DP1	100	95,2*	97,8	97,0	100	98,2	100
3DP1	100	94,3*	100	100	100	98,2	100

*Различия по сравнению с популяцией Самарской области статистически значимы, $p < 0,05$.

*Differences compared to the Samara region population are statistically significant, $p < 0,05$.

** $p < 0,01$. *** $p < 0,001$.

Примечание. Здесь и в табл. 2: KIR — иммуноглобулиноподобные рецепторы.

Note. Here and in table 2: KIR — killer-cell immunoglobulin-like receptor.

KIR в исследуемой выборке и описанных российских популяциях представлены в табл. 1.

Исследуемая выборка Самарской области отличается от других описанных по количеству и разнообразию выявленных генотипов. При исследовании 142 образцов обнаружено 45 различных генотипов, среди популяций г. Москвы были описаны 42 генотипа (доноры компонентов крови станции переливания крови Гематологического научного центра, Москва; $n = 135$) [19], а в другой выборке (русские, Москва; $n = 105$) — 25 генотипов [18], в популяции жителей г. Санкт-Петербурга (доноры кроветворных клеток регистра Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии ФМБА России; $n = 100$) — 21 генотип [20], среди жителей Чеченской Республики (доноры крови; $n = 58$) — 23 генотипа, в популяции г. Владикавказа (осетины; $n = 114$) — 18 генотипов, в выборке популяции Забайкалья (буряты; $n = 110$) —

всего 16 генотипов [18]. Выявленные генотипы в исследуемой группе представлены в табл. 2.

В популяции Самарской области генотипы AA выявлены в 30 % случаев, генотипы Vx — в 70 % (рис. 3). Для сравнения: среди жителей г. Санкт-Петербурга генотипы AA встречались с частотой 33 %, Vx — 67 % [20], среди москвичей — 28 и 72 %, среди чеченцев — 31 и 69 % соответственно [19]. В другом исследовании среди лиц, идентифицировавших себя как русские, г. Москвы генотипы AA определялись с частотой 40 % и Vx — 60 %, в популяции осетин г. Владикавказа — 36 и 64 %, в популяции бурят Забайкальского края — 39 и 61 % соответственно [18].

Среди генотипов Vx наиболее часто обнаружены генотипы ID6 (7,0 %), ID4 (5,6 %) и ID5 (4,9 %). Единично встретившиеся в исследуемой выборке генотипы Vx составили 17,6 % (см. рис. 3). В популяции г. Санкт-Петербурга генотип ID5 был самым частым — 11 %,

Таблица 2. Выявленные генотипы KIR в популяции Самарской области

Table 2. Identified KIR-genotypes in the population of Samara region

№	Генотип Genotype	ID генотипа Genotype ID	3DL1	2DL1	2DL3	2DS4	2DL2	2DL5	3DS1	2DS1	2DS2	2DS3	2DS5	2DL4	3DL2	3DL3	2DP1	3DP1	Собственные данные Own data	
																			n	%
1	AA	1																	35	24,6
2	Bx	6																	10	7,0
3	AA	195																	8	5,6
4	Bx	4																	8	5,6
5	Bx	5																	7	4,9
6	Bx	2																	6	4,2
7	Bx	36																	6	4,2
8	Bx	10																	5	3,5
9	Bx	33																	5	3,5
10	Bx	8																	4	2,8
11	Bx	3																	3	2,1
12	Bx	19																	3	2,1
13	Bx	23																	3	2,1
14	Bx	16																	2	1,4
15	Bx	28																	2	1,4
16	Bx	70																	2	1,4
17	Bx	71																	2	1,4
18	Bx	207																	2	1,4
19	Bx	260																	2	1,4
20	Bx	590																	2	1,4
21	Bx	9																	1	0,7
22	Bx	13																	1	0,7
23	Bx	17																	1	0,7
24	Bx	25																	1	0,7
25	Bx	29																	1	0,7
26	Bx	30																	1	0,7
27	Bx	41																	1	0,7
28	Bx	44																	1	0,7
29	Bx	56																	1	0,7
30	Bx	62																	1	0,7
31	Bx	73																	1	0,7
32	Bx	78																	1	0,7
33	Bx	79																	1	0,7
34	Bx	191																	1	0,7
35	Bx	192																	1	0,7
36	Bx	201																	1	0,7
37	Bx	205																	1	0,7
38	Bx	331																	1	0,7
39	Bx	381																	1	0,7
40	Bx	391																	1	0,7
41	Bx	439																	1	0,7
42	Bx	475																	1	0,7
43	Bx	567																	1	0,7
44	Bx	569																	1	0,7
45	Bx	660																	1	0,7

Примечание. Серый цвет — наличие гена, белый цвет — отсутствие гена; ID — идентификатор генотипа в базе Allele Frequency Net Database.

Note. Gray color — presence of gene, white color — absence of gene; ID — genotype identifier in Allele Frequency Net Database.

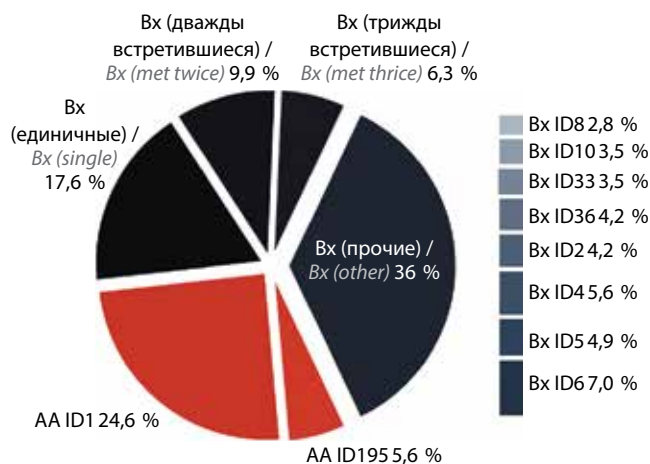


Рис. 3. Распределение генотипов иммуноглобулиноподобных рецепторов в популяции Самарской области

Fig. 3. Distribution of killer-cell immunoglobulin-like receptor genotypes in the population of Samara region

далее по частоте следовали генотипы ID2 (8 %) и ID4 (7 %) [20], в то время как в Самарской области частота ID2 среди генотипов Bx была 4,2 %, а ID4 – 5,6 %.

Необходимо отметить, что ранее среди популяций России в гаплотипе А обнаружен только генотип AA ID1, тогда как в популяции Самарской области помимо генотипа AA ID1 (20,6 %) выявлен генотип AA ID195 с частотой 5,6 %. В генотипе AA ID195 отсутствует единственный активирующий ген *KIR2DS4*. Показано, что наличие делеции в гене *KIR2DS4* приводит к кодированию неэкспрессируемой формы KIR у около 70 % европеоидов, что делает ген *KIR2DS4* нефункциональным у гомозиготных лиц с гаплотипом А [21]. Наиболее часто генотип ID195 встречался среди европеоидов региона Западной Азии в грузинской популяции (частота 18,2 %; $n = 188$) [22] и жителей Внутренней Монголии (13,8 %; $n = 87$) [23].

На основе проведенного анализа результатов трансплантации от доноров с различным генотипом KIR при лечении острого миелоидного лейкоза [24] был разработан калькулятор, позволяющий определить наиболее предпочтительные генотипы, наличие которых у донора способствует снижению частоты рецидивов и увеличению выживаемости [25]. По результатам анализа выявленных генотипов среди выборки популяции Самарской области выявлено, что всего

3,5 % имели статус “best”, 20,4 % – статус “better” и 76,1 % – статус “neutral”. По ранее описанным данным для российской популяции [26] частота встречаемости генотипов KIR, входящих в группу “best”, у доноров кроветворных клеток регистра Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии ФМБА России составила 15 % ($n = 100$), что позволяет предположить некоторое сходство в представленности генотипов KIR популяции Самарской области с восточными популяциями.

Заключение

Полученные результаты по частотам генов и генотипов KIR несколько отличаются от ранее опубликованных данных по России и представленных в базе Allele Frequencies и позволяют дополнить их. Интересен факт выявления большего разнообразия генотипов среди достаточно небольшой группы исследования ($n = 142$) по сравнению с ранее описанными для российской популяции, обнаружения нетипичного генотипа ID195, а также различия в представленности групп В-контента. Причиной этому могут быть отсутствие стратификации исследуемой выборки по этническому составу, объем выборки и, вероятно, большее разнообразие внутри исследуемой группы. Поэтому в продолжении исследования частот генов и генотипов KIR в популяциях России целесообразными представляются разделение по этническому составу, увеличение количества, объема групп и уровня разрешения.

С одной стороны, анализ генотипов KIR в популяции Самарской области может быть использован в подборе оптимальных единиц пуповинной крови и доноров кроветворных клеток/костного мозга в дополнение к HLA-типированию для улучшения результатов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, позволяя выбирать доноров с благоприятными генотипами KIR. С другой стороны, изучение распределения частот генов и генотипов KIR и HLA может играть роль в исследовании фундаментальных аспектов иммунологии и популяционной генетики человека. Кроме этого, определенный интерес вызывает сопоставление результатов KIR-генотипирования с фенотипическими данными для оценки возможных ассоциаций с заболеваниями при накоплении достаточного количества данных референсных популяций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dogra P., Rancan C., Ma W. et al. Tissue determinants of human NK cell development, function, and residence. *Cell* 2020;180(4):749–63. DOI: 10.1016/j.cell.2020.01.022
2. Sabouri Ghannad M., Hajilooi M., Solgi G. HLA-KIR interactions and immunity to viral infections. *Res Mol Med* 2014;2(1):1–20.
3. Freud A.G., Mundy-Bosse B.L., Yu J. et al. The broad spectrum of human natural killer cell diversity. *Immunity* 2017;47(5):820–33. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.10.008
4. Marsh S.G., Albert E.D., Bodmer W.F. et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2002. *Tissue Antigens* 2002;60(5):407–64. DOI: 10.1034/j.1399-0039.2002.600509.x

5. Тыщук Е.В., Михайлова В.А., Сельков С.А., Соколов Д.И. Естественные киллеры: происхождение, фенотип, функции. Медицинская иммунология 2021;23(6):1207–28. DOI: 10.15789/1563-0625-NKC-2330
Tyshchuk E.V., Mikhailova V.A., Selkov S.A., Sokolov D.I. Natural killer cells: origin, phenotype, function. Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia) 2021;23(6):1207–28. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-NKC-2330
6. Schaffer M. HLA and KIR gene polymorphism in hematopoietic stem cell transplantation. Doctoral Thesis, Stockholm, 2006. 41 p.
7. Vilches C., Parham P. KIR: diverse, rapidly evolving receptors of innate and adaptive immunity. Annu Rev Immunol 2002; 20:217–51. DOI: 10.1146/annurev.immunol.20.092501.134942
8. Martin A.M., Freitas E.M., Witt C.S. et al. The genomic organization and evolution of the natural killer immunoglobulin-like receptor (KIR) gene cluster. Immunogenetics 2000;51(4–5): 268–80. DOI: 10.1007/s002510050620
9. Hsu K.C., Chida S., Geraghty D.E. et al. The killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) genomic region: gene-order, haplotypes and allelic polymorphism. Immunol Rev 2002;190: 40–52. DOI: 10.1034/j.1600-065x.2002.19004.x
10. Marsh S.G., Parham P., Dupont B. et al. Killer-cell immunoglobulin-like receptor (KIR) nomenclature report, 2002. Tissue Antigens 2003;62(1):79–86. DOI: 10.1034/j.1399-0039.2003.00072.x
11. Martin A.M., Kulski J.K., Gaudieri S. et al. Comparative genomic analysis, diversity and evolution of two KIR haplotypes A and B. Gene 2004;335:121–31. DOI: 10.1016/j.gene.2004.03.018
12. Uhrberg M., Parham P., Wernet P. Definition of gene content for nine common group B haplotypes of the Caucasoid population: KIR haplotypes contain between seven and eleven *KIR* genes. Immunogenetics 2002;54(4):221–9. DOI: 10.1007/s00251-002-0463-7
13. Hsu K.C., Liu X.R., Selvakumar A. et al. Killer Ig-like receptor haplotype analysis by gene content: evidence for genomic diversity with a minimum of six basic framework haplotypes, each with multiple subsets. J Immunol 2002;169(9):5118–29. DOI: 10.4049/jimmunol.169.9.5118
14. Khakoo S.I., Carrington M. KIR and disease: a model system or system of models? Immunol Rev 2006;214:186–201. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2006.00459.x
15. Vilches C., Castaño J., Gómez-Lozano N., Estefanía E. Facilitation of KIR genotyping by a PCR-SSP method that amplifies short DNA fragments. Tissue Antigens 2007;70(5):415–22. DOI: 10.1111/j.1399-0039.2007.00923.x
16. Gonzalez-Galarza F.F., McCabe A., Melo Dos Santos E.J. et al. Allele frequency net database (AFND) 2020 update: gold-standard data classification, open access genotype data and new query tools. Nucleic Acids Res 2020;48(D1):783–8. DOI: 10.1093/nar/gkz1029
17. Robinson J., Mistry K., McWilliam H. et al. IPD – the Immuno Polymorphism Database. Nucleic Acids Res 2010;38:863–9. DOI: 10.1093/nar/gkp879
18. Урыбин И.Ю., Хамаганова Е.Г., Кузьмина Е.П. KIR полиморфизм русских, осетин и бурят. Гематология и трансфузиология 2020;65(S1):229.
Urybin I.Yu., Khamaganova E.G., Kuzminova E.P. KIR polymorphism of Russians, Ossetians and Buryats. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology 2020;65(S1):229. (In Russ.).
19. Хамаганова Е.Г., Сучкова М.В., Элижбаева М.А., Судариков А.Б. Гены KIR-иммуноглобулиноподобных рецепторов естественных киллерных клеток в двух популяциях Российской Федерации. Иммунология 2011;32(6):284–91.
Khamaganova E.G., Suchkova M.V., Elizhbaeva M.A., Sudarikov A.B. KIR-killer-cell immunoglobulin-like receptor genes in two populations of the Russian Federation. Immunologiya = Immunology 2011;32(6):284–91. (In Russ.).
20. Соколова Ю.В., Чечеткин А.В., Павлова И.Е. и др. KIR-гены у доноров стволовых гемопоэтических клеток Республиканского регистра. Вестник гематологии 2015;11(2):31–2.
Sokolova Yu.V., Chechetkin A.V., Pavlova I.E. et al. KIR genes in hematopoietic stem cell donors of the Republican Registry. Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology 2015;11(2):31–2. (In Russ.).
21. Cianga V.A., Rusu C., Pavel-Tanasa M. et al. Combined flow cytometry natural killer immunophenotyping and KIR/HLA-C genotyping reveal remarkable differences in acute myeloid leukemia patients, but suggest an overall impairment of the natural killer response. Front Med 2023;10:1148748. DOI: 10.3389/fmed.2023.1148748
22. Norman P.J., Abi-Rached L., Gendzekhadze K. et al. Unusual selection on the KIR3DL1/S1 natural killer cell receptor in Africans. Nat Genet 2007;39(9):1092–9. DOI: 10.1038/ng2111
23. Wang H.D., Zhang F.X., Shen C.M. et al. The distribution of genetic diversity of KIR genes in the Chinese Mongolian population. Hum Immunol 2012;73(10):1031–8. DOI: 10.1016/j.humimm.2012.07.317
24. Cooley S., Weisdorf D.J., Guethlein L.A. et al. Donor selection for natural killer cell receptor genes leads to superior survival after unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia. Blood 2010;116(14):2411–9. DOI: 10.1182/blood-2010-05-283051
25. Robinson J., Halliwell J.A., McWilliam H. et al. IPD – the Immuno Polymorphism Database. Nucleic Acids Res 2013;41(1):D1234–40. DOI: 10.1093/nar/gks1140
26. Соколова Ю.В., Бубнова Л.Н., Павлова И.Е., Бессмельцев С.С. Частота встречаемости KIR-генотипов, оказывающих наиболее благоприятный клинический эффект при трансплантации, у доноров Республиканского регистра. Вестник гематологии 2013;9(2):65–6.
Sokolova Yu.V., Bubnova L.N., Pavlova I.E., Bessmeltsev S.S. Occurrence frequency of KIR genotypes that provide the most favorable clinical effect during transplantation in donors of the Republican Registry. Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology 2013;9(2):65–6. (In Russ.).

Вклад авторов

Д.Ю. Ключников: разработка концепции и дизайна статьи, подготовка текста статьи;
Ю.Ю. Тетерина: получение, сбор и анализ данных, подготовка текста статьи;
О.В. Тюмина: разработка концепции и дизайна статьи, научное редактирование, окончательное одобрение текста статьи;
И.Л. Давыдкин: научное редактирование, окончательное одобрение текста статьи.

Authors' contributions

D.Yu. Klyuchnikov: concept and design development, article writing;
Yu.Yu. Teterina: data obtaining and analysis, article writing;
O.V. Tyumina: concept and design development, scientific editing, final article approval;
I.L. Davydkin: scientific editing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Ю. Ключников / D.Yu. Klyuchnikov: <https://orcid.org/0000-0003-4934-5619>

Ю.Ю. Тетерина / Yu.Yu. Teterina: <https://orcid.org/0009-0006-8884-871X>

О.В. Тюмина / O.V. Tyumina: <https://orcid.org/0000-0002-5608-1925>

И.Л. Давыдкин / I.L. Davydkin: <https://orcid.org/0000-0002-4318-4247>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. Протокол от 01.03.2023.

Все пациентки 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 Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia. Protocol dated 01.03.2023.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-181-195>

Перспективы применения высокопроизводительного секвенирования у пациентов с фолликулярной лимфомой

Е.О. Куневич¹, И.С. Мартынкевич¹, М.А. Михалева¹, А.Н. Богданов², Е.В. Мотыко¹, А.Ю. Кувшинов¹, С.В. Сидоркевич¹, С.В. Волошин^{1,3}

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 191024 Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контакты: Евгений Олегович Куневич kunevich17@gmail.com

Цель исследования – изучить прогностическую значимость мутаций генов и вовлекаемых в лимфомагенез внутриклеточных сигнальных путей у пациентов с фолликулярной лимфомой с применением анализа секвенирования следующего поколения (next generation sequencing, NGS).

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 26 пациентов с медианой возраста 51,5 года. Всем пациентам проведен мутационный скрининг с использованием NGS-панели зондов к 118 генам. Анализ обогащения набора генов (gene set enrichment analysis, GSEA) проводили с использованием Metascape. Данные анализировали в SPSS Statistics 26 и R 4.2.2.

Результаты. Наибольшая частота мутаций отмечалась в генах: *KMT2C* – 50 %, *KMT2D* – 50 %, *CREBBP* – 31 %, *NOTCH2* – 31 %, *GNAS* – 23 %. Миссенс-мутации встречались с частотой 84,3 %. Мутация гена *ARID1A* является неблагоприятным фактором прогноза по данным анализа беспрогрессивной ($p = 0,014$) и бессобытийной ($p = 0,029$) выживаемости.

Опухолевая мутационная нагрузка (tumor mutational burden, TMB) определялась как количество мутаций на 1 мегабазу (Mb) кодирующей последовательности, медиана TMB составила 5,0 (3,3–8,3) мутации/Mb. Пороговое значение TMB, равное 6 мутаций/Mb, распределяло пациентов на группы с высокой (44 %) и низкой (56 %) TMB. В группе высокой TMB 2-летняя бессобытийная выживаемость составила 27,3 % (95 % доверительный интервал 6,0–61,0), что достоверно ниже, чем в группе низкой TMB – 72,7 % (95 % доверительный интервал 41,9–91,6; $p = 0,037$).

По результатам GSEA наиболее обогащенными клеточными процессами являлись пути регуляции клеточной активации ($-\log_{10}(q\text{-значение}) = 6,357$), ремоделирования хроматина ($-\log_{10}(q\text{-значение}) = 5,707$) и модификации гистонов ($-\log_{10}(q\text{-значение}) = 4,569$). Нами также продемонстрированы другие возможности применения GSEA на примере фолликулярной лимфомы.

Заключение. TMB – значимый прогностический фактор у пациентов с фолликулярной лимфомой. Установлено, что мутации в генах *MYC*, *CREBBP*, *EZH2*, *KMT2D* приводят к дисрегуляции в нескольких внутриклеточных процессах, опосредуя сложные молекулярные изменения. Наиболее обогащенными внутриклеточными путями при фолликулярной лимфоме являются пути ремоделирования хроматина, регуляции клеточной активации и модификации гистонов.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, секвенирование следующего поколения, опухолевая мутационная нагрузка, анализ обогащения набора генов, мутация, эпигенетика, сигнальный путь, прогноз

Для цитирования: Куневич Е.О., Мартынкевич И.С., Михалева М.А. и др. Перспективы применения высокопроизводительного секвенирования у пациентов с фолликулярной лимфомой. Онкогематология 2023;18(4):181–95. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-181-195>

Perspectives for next generation sequencing in patients with follicular lymphoma

E.O. Kunevich¹, I.S. Martynkevich¹, M.A. Mikhaleva¹, A.N. Bogdanov², E.V. Motyko¹, A.Yu. Kuvshinov¹, S.V. Sidorkevich¹, S.V. Voloshin^{1,3}

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency; 16th Sovetskaya St., Saint Petersburg 191024, Russia;

²Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

³Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia

Contacts: Evgenii Olegovich Kunevich kunevich17@gmail.com

Aim. To study the prognostic significance of gene mutations and intracellular signaling pathways involved in lymphomagenesis in patients with follicular lymphoma using next generation sequencing (NGS).

Materials and methods. The prospective study included 26 patients with a median age of 51.5 years. Mutational screening was performed for cohort using custom NGS Panel of 118 genes. Gene set enrichment analysis (GSEA) was performed using Metascape. The data was analyzed in SPSS Statistics 26 and R 4.2.2.

Results. The highest mutation frequency was noted in the genes: *KMT2C* – 50 %, *KMT2D* – 50 %, *CREBBP* – 31 %, *NOTCH2* – 31 %, *GNAS* – 23 %. Missense mutations occurred with a frequency of 84.3 %. *ARID1A* gene mutation is an unfavorable prognostic factor according to progressive-free ($p = 0.014$) and event-free ($p = 0.029$) survival analysis.

Tumor mutation burden (TMB) was defined as the number of mutations per megabase (Mb) of the coding sequence, the median TMB was 5.0 (3.3–8.3) mutations/Mb. The TMB threshold of 6 mutations/Mb divided patients into groups with high (44 %) and low (56 %) TMB. In the high TMB group, 2-year event-free survival was 27.3 % (95 % confidence interval 6.0–61.0), which was significantly lower than in low TMB group – 72.7 % (95 % confidence interval 41.9–91.6; $p = 0.037$).

The most enriched cellular pathways according to GSEA results were regulation of cell activation ($-\log_{10}(q\text{-value}) = 6.357$), chromatin remodeling ($-\log_{10}(q\text{-value}) = 5.707$), histone modification ($-\log_{10}(q\text{-value}) = 4.569$). We have also demonstrated other possibilities of GSEA using follicular lymphoma as an example.

Conclusion. TMB is a significant prognostic factor in patients with follicular lymphoma. We have shown that mutations in the *MYC*, *CREBBP*, *EZH2*, *KMT2D* genes lead to dysregulation in several intracellular processes, mediating complex molecular changes. The most enriched intracellular pathways in follicular lymphoma are those of chromatin remodeling, regulation of cell activation and histone modification.

Keywords: follicular lymphoma, next generation sequencing, tumor mutation burden, gene set enrichment analysis, mutation, epigenetics, signaling pathway, prognosis

For citation: Kunevich E.O., Martynkevich I.S., Mikhaleva M.A. et al. Perspectives for next generation sequencing in patients with follicular lymphoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4):181–95. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-181-195>

Введение

Идентификация генетических aberrаций в контексте изучения измененных сигнальных путей в опухолевых клетках обеспечила более целостное понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе генеза, прогрессирования и химиорезистентности лимфом. Как следствие, нарушение функции гена или группы генов необходимо анализировать как часть сложной сети, состоящей из нескольких компонентов, тесно связанных друг с другом. Изучение функционирования подобных сетей, в частности отдельно всех ее компонентов, стало возможным благодаря развитию методов высокопроизводительного секвенирования с применением технологий машинного обучения.

К настоящему времени с помощью методов секвенирования следующего поколения (next generation sequencing, NGS) расширены наши познания в патогенезе онкологических новообразований, охарактеризованы вовлекаемые в онкогенез сигнальные клеточные пути, получены новые данные о прогностической роли мутаций генов и определены вероятные мишени для таргетной терапии.

Фолликулярная лимфома (ФЛ) — гетерогенное заболевание, характеризующееся большим разнообразием генетических изменений, лежащих в основе его патобиологии. Реципрокная транслокация $t(14;18)(q32.3;q21.3)$, приводящая к гиперэкспрессии гена *BCL2*,

является отличительной чертой ФЛ [1, 2]. Кроме этого, проведенные молекулярно-генетические исследования позволили идентифицировать большое количество повторяющихся соматических мутаций, изменяющих функционирование множества сигнальных путей, потенциально вовлеченных в патогенез ФЛ, включая гены эпигенетической регуляции транскрипции (*KMT2D*, *CREBBP*, *EZH2*, *EP300*), гены гистонов (*HIST1H1B*, *HIST1H1C*, *HIST1H1D*), компоненты сигнального пути В-клеточного рецептора, гены вакуолярной АТФазы, иммунного окружения и др. [2, 3].

Эффективным подходом к определению перспективных диагностических биомаркеров и терапевтических мишеней при лимфопротеративных новообразованиях является использование методов биоинформатики, которые представляют собой мощный инструмент изучения молекулярных каскадов, лежащих в основе возникновения и прогрессирования заболеваний, на основании накопленных больших данных. Появление биоинформационных технологий предлагает новые подходы к исследованию молекулярной основы заболеваний и идентификации биомаркеров, что способствует развитию молекулярной диагностики опухолей, таргетного и персонализированного лечения.

Цель исследования — изучение прогностической значимости мутаций генов и вовлекаемых в лимфомагенез

внутриклеточных сигнальных путей у пациентов с ФЛ с применением NGS.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 26 пациентов (14 (54 %) женщин и 12 (46 %) мужчин; соотношение 1,2:1) с впервые диагностированной ФЛ, получавших лечение в гематологической клинике Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии ФМБА (Санкт-Петербург) в период с 2016 г. по настоящее время. Медиана возраста пациентов составила 51,5 (37,5–70,0) года. Медиана периода наблюдения – 16,3 (8,2–34,0) мес.

Перестройки генов *BCL2*, *BCL6*, а также *del17p/TP53* оценивали с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ*. Интерпретацию патологии кариотипа и полученных результатов проводили в соответствии с Международной номенклатурой ISCN 2020 (International System for Human Cytogenomic Nomenclature) [4].

Анализ NGS проводили на платформе NextSeq (Illumina, США) методом парного концевоего чтения. Образцы ДНК выделяли из периферических мононуклеаров крови с применением Ficoll-Paque градиентного метода. Для пробоподготовки использован метод гибридизационного селективного обогащения фрагментами ДНК, относящимися к кодирующим областям 118 исследуемых генов с применением кастомной панели зондов производства Roche (лимфоидная таргетная NGS-панель, табл. 1) согласно протоколу производителя. Обработку данных секвенирования проводили с использованием автоматизированного алгоритма,

включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (hg37), пост-процессинг выравнивания, выявление вариантов нуклеотидной последовательности (здесь и далее «варианты») и фильтрацию вариантов по качеству. Целевая глубина прочтения составила 1000х. При анализе полученных данных применяли 2 % порог частоты встречаемости аллеля. Клиническую значимость выявленных мутаций оценивали с помощью баз данных COSMIC, ClinVar, gnomAD с применением *in silico* анализа (Cscape, Cancer Genome Interpreter, SNPs&Go). Интерпретацию клинической значимости предположительно соматических вариантов проводили на основании рекомендаций AMP (Association for Molecular Pathology) [5], герминальных вариантов – на основании рекомендаций ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) [6]. Выявленные варианты нуклеотидной последовательности распределяли на 5 групп: патогенный, вероятно патогенный, неопределенного значения, вероятно доброкачественный, доброкачественный [7]. Попарное сравнение с герминальной ДНК не проводили.

Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26.0.0.0, R версии 4.2.2, Morpheus (<https://software.broadinstitute.org/morpheus>). Анализ обогащения набора генов (gene set enrichment analysis, GSEA) проводили с помощью Metascape (<https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>) [8].

Количественные данные анализировали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Независимые категориальные данные сравнивали с использованием

Таблица 1. Лимфоидная таргетная панель секвенирования следующего поколения (NGS)

Table 1. Lymphoid targeted next generation sequencing (NGS) panel

<i>ABL1</i>	<i>AKT3</i>	<i>ALK</i>	<i>APC</i>	<i>ARID1A</i>	<i>ASXL1</i>	<i>ATM</i>	<i>ATRX</i>	<i>B2M</i>
<i>BCL2</i>	<i>BCOR</i>	<i>BCORL1</i>	<i>BCR</i>	<i>BIRC3</i>	<i>BRAF</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BTK</i>
<i>CALR</i>	<i>CARD11</i>	<i>CBL</i>	<i>CCND1</i>	<i>CD58</i>	<i>CD79B</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>CDX2</i>	<i>CEBPA</i>
<i>CIITA</i>	<i>CREBBP</i>	<i>CSF3R</i>	<i>CUX1</i>	<i>DDX3X</i>	<i>DEK</i>	<i>DIS3</i>	<i>DNMT3A</i>	<i>EP300</i>
<i>ETV6</i>	<i>EZH2</i>	<i>FAT1</i>	<i>FBXW7</i>	<i>FLT3</i>	<i>GATA1</i>	<i>GATA2</i>	<i>GJB2</i>	<i>GNA13</i>
<i>GNAS</i>	<i>H1-1</i>	<i>HRAS</i>	<i>ID3</i>	<i>IDH1</i>	<i>IDH2</i>	<i>IKZF1</i>	<i>IKZF3</i>	<i>IRF4</i>
<i>ITPKB</i>	<i>JAK2</i>	<i>JAK3</i>	<i>KDM6A</i>	<i>KDR</i>	<i>KIT</i>	<i>KLF2</i>	<i>KMT2A</i>	<i>KMT2C</i>
<i>KMT2D</i>	<i>KRAS</i>	<i>MAP2K1</i>	<i>MEF2B</i>	<i>MGA</i>	<i>MPL</i>	<i>MSN</i>	<i>MYC</i>	<i>MYD88</i>
<i>NF1</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>NOTCH2</i>	<i>NPM1</i>	<i>NRAS</i>	<i>NSD2</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>PHF6</i>	<i>PIK3CB</i>
<i>PIM1</i>	<i>PKHD1</i>	<i>PLCG2</i>	<i>POT1</i>	<i>PRDM1</i>	<i>PTCH1</i>	<i>PTEN</i>	<i>PTPN11</i>	<i>PTPRD</i>
<i>RAD21</i>	<i>RB1</i>	<i>RHOA</i>	<i>RPS15</i>	<i>RUNX1</i>	<i>RYR1</i>	<i>SAMHD1</i>	<i>SETBP1</i>	<i>SF3B1</i>
<i>SH2B3</i>	<i>SMARCA4</i>	<i>SMC1A</i>	<i>SMC3</i>	<i>SOC3</i>	<i>SRSF2</i>	<i>STAG2</i>	<i>STAT3</i>	<i>STAT6</i>
<i>SUZ12</i>	<i>SYK</i>	<i>TENT5C</i>	<i>TET2</i>	<i>TNFAIP3</i>	<i>TP53</i>	<i>U2AF1</i>	<i>WT1</i>	<i>XPO1</i>
<i>ZRSR2</i>								

χ^2 -критерия Пирсона, в случае малых выборок — точного двустороннего теста Фишера. Пороговые значения количественных переменных определяли с помощью ROC-анализа. Парный корреляционный анализ проводили методом Спирмена. В качестве метода классификации применяли иерархический кластерный анализ. Анализ выживаемости проводили с использованием метода Каплана—Майера с применением *log-rank*-теста для оценки достоверности различий. Зависимость времени дожития от независимых переменных оценивали с помощью регрессионного анализа Кокса.

Количественные данные представлены в виде медианы и 1-го и 3-го квартилей ($Me (Q_3 - Q_1)$), частоты — в виде собственных значений с указанием 95 % доверительного интервала (ДИ). Уровень значимости считали равным $p \leq 0,05$. В GSEA применяли поправку Бенджамини—Хохберга для множественных сравнений. Общую выживаемость (ОВ) определяли со дня верификации диагноза до даты смерти от любой причины. Точкой отсчета для выживаемости без прогрессирования (ВБП) и бессобытийной выживаемости (БСВ) считали дату 1-го дня 1-го цикла терапии, для безрецидивной выживаемости — дату достижения полной ремиссии. В анализе БСВ событием считали прогрессирование, рецидив, трансформацию или смерть от любой причины.

Результаты

Краткая характеристика исследуемой группы

Диагноз был морфологически подтвержден у всех 26 пациентов. Поражение костного мозга наблюдалось у 73 % (19/26) больных, экстранодальные поражения выявлены у 27 % (7/26) пациентов. Медиана концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ) равнялась 210 (154–310) Ед/л, β_2 -микроглобулина — 6,2 (3,1–8,5) мг/л. Распределение пациентов по группам риска в зависимости от Международного прогностического индекса фолликулярной лимфомы (Follicular Lymphoma International Prognostic Index, FLIPI): низкий риск — 8 %, промежуточный риск — 38 %, высокий риск — 54 %; в зависимости от FLIPI-2: низкий риск — 12 %, промежуточный риск — 50 %, высокий риск — 38 %. По результатам первичного обследования II стадия по классификации Ann Arbor верифицирована у 8 % (2/26) пациентов, III стадия — у 11 % (3/26), IV стадия — у 81 % (21/26). Перестройки гена *BCL2* отмечались у 50 % (13/26) пациентов, каждое из изменений — перестройка гена *BCL6* и делеция *del17p/TP53* — были выявлены у 12 % (3/26) больных.

Медиана времени наблюдения (с момента постановки диагноза до начала терапии 1-й линии) составила 2,6 (1,4–4,7) мес. В качестве 1-й линии химиотерапия по протоколу R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) была проведена 27 % (7/26) пациентов, RB (ритуксимаб, бендамустин) — 35 % (9/26), GB (обину-

тузумаб, бендамустин) — 23 % (6/26), ритуксимаб в монорежиме — 15 % (4/26). Поддерживающая терапия применялась у 35 % (9/26) пациентов: у 6 — ритуксимабом, у 3 — обинутузумабом. Полный ответ был достигнут у 46 % (12/26) пациентов, частичный — у 35 % (9/26), частота общих ответов составила 69 % (18/26). Частота прогрессирований составила 23 % (6/26), рецидивов — 4 % (1/26), трансформаций — также 4 % (1/26). Терапия 2-й линии была проведена 27 % (7/26) пациентов: использовались режимы GB (2/7), R-DHAP (ритуксимаб, цисплатин, цитарабин, дексаметазон) с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток (2/7), RB (1/7), R-CHOP (1/7) и R-GDP (ритуксимаб, цисплатин, гемцитабин, дексаметазон) (1/7).

Мутационный профиль пациентов с фолликулярной лимфомой

Генетические аберрации отмечались у всех обследуемых пациентов. В 88 из 118 генов было выявлено 638 аллельных вариантов. Мутации в 1 гене встречались в количестве от 1 до 47, медиана количества мутаций в 1 гене равнялась 2 (2–9). Всего выявлено 134 мутации, имеющие клиническое значение, в 51 гене. Наибольшая частота мутаций отмечалась в генах: *KMT2C* — 50 %, *KMT2D* — 50 %, *CREBBP* — 31 %, *NOTCH2* — 31 %, *GNAS* — 23 %, *FAT1*, *ITPKB* и *KDR* — по 19 %, *ATM* — 15 %, *ARID1A* — 12 % (рис. 1).

Миссенс-мутации встречались с частотой 84,3 %, нонсенс-мутации — 5,2 %, синонимичные — 4,5 %, мутации со сдвигом рамки считывания — 3,8 %, другие — 2,2 %. Медиана частоты встречаемости аллеля составила 8,96 (3,94–35,64) %.

Среди мутаций гена *ARID1A* были выявлены 2 вероятно патогенных варианта нуклеотидной последовательности, в обоих случаях приводящих к преждевременной термации синтеза белка и потере его функции. Это мутация с.5548dupG (p.D1850fsX4) со сдвигом рамки считывания и вариант с.1650dup (p.Y551Lfs*72), приводящий к образованию стоп-кодона. В настоящий момент известно, что *ARID1A* участвует в различных биологических процессах в клетке, связанных с регуляцией клеточного цикла, генов-мишеней *TP53* и репарацией повреждений ДНК [9, 10]. По нашим данным, мутации гена *ARID1A* с потерей функции ассоциированы с достоверно меньшей 5-летней ВБП, а также с 2- и 5-летней БСВ. Пятилетняя ВБП у пациентов с мутацией гена *ARID1A* составила 0 % (медиана 2,4 мес), у пациентов с вариантом гена «дикого» типа — 29,1 % (95 % ДИ 13,2–52,9; медиана 23,5 мес; $p = 0,014$). У больных ФЛ с мутацией гена *ARID1A* 2-летняя БСВ составила 0 % (медиана 3,7 мес), что значимо ниже, чем в группе «дикого» типа — 51,8 % (95 % ДИ 30,6–73,2; медиана 20,4 мес; $p = 0,029$). Аналогичные результаты были получены в отношении 5-летней БСВ ($p = 0,029$) (рис. 2). По результатам однофакторного регрессионного анализа относительный

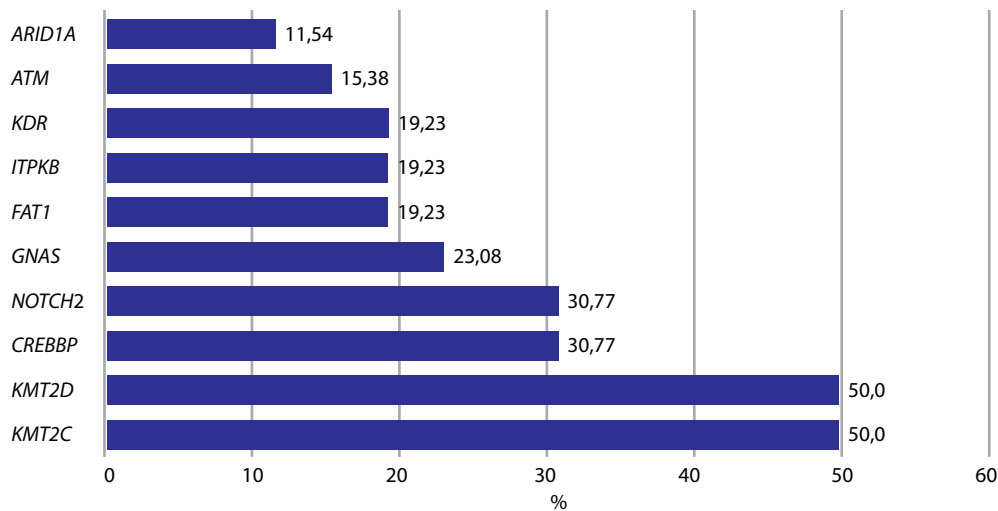


Рис. 1. Гистограмма относительных частот мутаций генов у пациентов с фолликулярной лимфомой
Fig. 1. Histogram of gene mutations relative frequencies in patients with follicular lymphoma

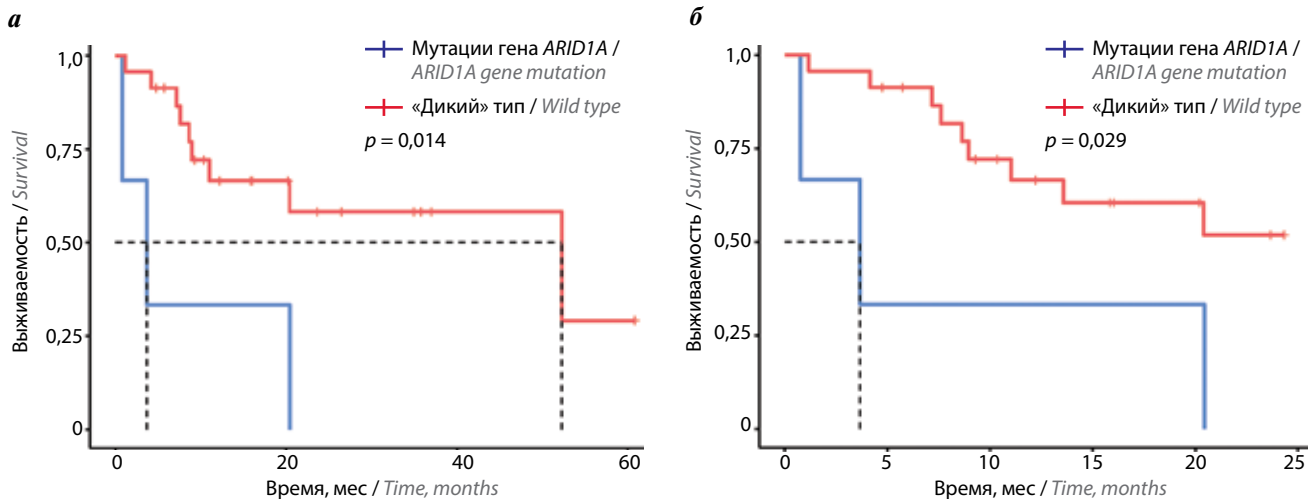


Рис. 2. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования (а) и 2-летняя бессобытийная выживаемость (б) у пациентов с фолликулярной лимфомой в зависимости от мутационного статуса гена ARID1A

Fig. 2. Five-year progression-free survival (a) and 2-year event-free survival (b) in patients with follicular lymphoma depending on ARID1A gene mutation status

риск (ОР) для мутации гена *ARID1A* в анализе 5-летней ВБП и БСВ составил 4,630 (95 % ДИ 1,205–17,793; $p = 0,026$) и 3,940 (95 % ДИ 1,045–14,856; $p = 0,043$) соответственно.

Частота мутаций гена *CREBBP* составила 30,8 %, среди них чаще всего встречались миссенс-мутации, приводящие к замене функциональной группы аминокислотного остатка в НАТ-домеи белка, ответственном за связывание с гистонами, что может указывать на изменение функциональных свойств продукта гена. У пациента FL158 с крайне неблагоприятным прогнозом (IV стадия, высокие уровни $\beta 2$ -микроглобулина (6,28 мг/л) и ЛДГ (428 Ед/л), лейкоэмический состав крови — $103,5 \times 10^9$ /л, t(14;18), мутация генов *ARID1A*, *BCL2*, высокий риск FLIPI, резистентность к полихимиотерапии) была выявлена делеция с.5039_5041del (p.S1680del) в НАТ-домеи. Примеча-

тельно, что объективный ответ был достигнут только в 4-й линии терапии с применением PI3K-ингибитора дувелисиба. У пациента FL141 был обнаружен вероятно патогенный вариант нуклеотидной последовательности с.2123delT (p.L708fsX5) гена *CREBBP*, приводящий к сдвигу рамки считывания, преждевременной терминации синтеза белка и потере его функции. Большинство описываемых мутаций в гене *CREBBP* приводят к полной дисфункции НАТ-домеи, однако есть сведения, что точечные замены ключевых аминокислот могут иметь схожий негативный эффект [11]. Проведенный анализ выживаемости в зависимости от мутационного статуса гена *CREBBP* не выявил статистически значимых различий между группами ($p > 0,1$).

В гене *KMT2D*, частота мутаций которого равнялась 50 %, наиболее часто обнаруживались нонсенс-мутации, приводящие к образованию стоп-кодона,

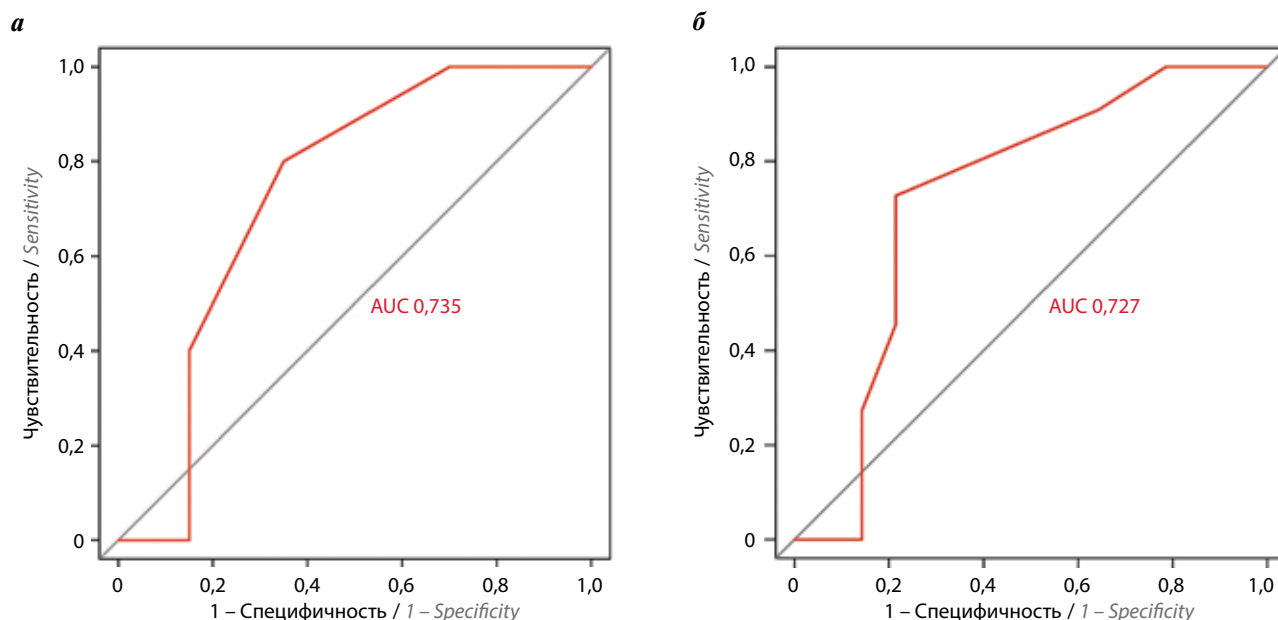


Рис. 3. ROC-кривые, полученные в отношении 2-летней общей выживаемости (а) и 2-летней бессобытийной выживаемости (б). AUC — площадь под кривой

Fig. 3. ROC curves obtained for 2-year overall survival (a) and 2-year event-free survival (б). AUC — area under the curve

обрыву синтеза белка MLL2 (KMT2D) и потере его функции. У пациента FL141, помимо ранее описанных мутаций генов *ARID1A*, *CREBBP*, были обнаружены 2 патогенные мутации в гене *KMT2D*, одна из которых представляет собой вариант нуклеотидной последовательности с.8366+1G>A, приводящий к исчезновению сайта сплайсинга, появлению aberrантного транскрипта и потере функции белка. Пациенту FL141 с IV стадией и высоким риском FLIPI и FLIPI-2 была инициирована монотерапия ритуксимабом, достигнут частичный ответ, после чего пациент умер в связи с прогрессией лимфомы. Белок MLL2 участвует в дифференцировке клеток, регуляции метаболизма и подавлении развития опухолей, а также необходим для эмбрионального развития. Инактивирующие белок мутации гена *KMT2D* чаще всего обнаруживаются при В-клеточных лимфомах, происходящих из клеток герминальных центров лимфатических фолликулов [12, 13]. Анализ выживаемости не обнаружил достоверных различий у пациентов в зависимости от мутационного статуса гена *KMT2D* ($p > 0,1$).

Все выявленные мутации гена *EZH2* были сконцентрированы в экзоне 16 и представляют собой миссенс-мутации замены тирозина на другую аминокислоту. Данные вероятно патогенные варианты нуклеотидной последовательности приводят к усилению ферментативной функции белка *EZH2* и изменению экспрессии генов в В-клетках [14]. Анализ выживаемости не выявил статистически значимых различий у пациентов с ФЛ в зависимости от мутационного статуса гена *EZH2* ($p > 0,1$) как по причине малой выборки, так и в связи с тем, что только 1 пациент (FL012) с мутацией гена *EZH2* умер из-за возникших осложнений инфекции COVID-19,

в то время как у других больных с данной мутацией отмечалось благоприятное течение лимфомы.

Наиболее значимые выявленные варианты патогенных и вероятно патогенных мутаций в генах, ассоциированных с патогенезом и прогнозом ФЛ, представлены в табл. 2.

Метод определения и прогностическая роль опухолевой мутационной нагрузки у пациентов с фолликулярной лимфомой

Для определения прогностической значимости всех выявленных мутаций у каждого пациента была рассчитана опухолевая мутационная нагрузка (tumor mutational burden, TMB), которая определялась как количество мутаций на 1 мегабазу (Mb) кодирующей последовательности. Длина экзонов всех 118 исследуемых генов составила 602 917 пар оснований, или 0,603 Mb. Медиана TMB равнялась 5,0 (3,3–8,3) мутации/Mb. В целях определения порогового значения опухолевой нагрузки в отношении предсказания исходов 2-летней ОВ и БСВ (в отношении безрецидивной выживаемости расчеты не проводились по причине малой выборки и низкой частоты событий) выполнен ROC-анализ (рис. 3). Площадь под кривой (AUC) в анализе прогнозирования ОВ равнялась 0,735 (95 % ДИ 0,516–0,947; $p = 0,035$). Чувствительность модели при значении TMB, равном 5,8 мутации/Mb, составила 75,0 %, специфичность — 70,6 %. По данным однофакторного регрессионного анализа (параметры модели: $\chi^2 = 2,744$, $p = 0,098$) ОР для фактора высокой TMB составил 5,2 (95 % ДИ 0,6–46,9; $p = 0,138$). В отношении 2-летней БСВ были получены аналогичные результаты: AUC 0,727 (95 % ДИ 0,518–0,936; $p = 0,033$),

Таблица 2. Наиболее значимые выявленные варианты патогенных и вероятно патогенных мутаций в генах, достоверно ассоциированных с патогенезом и прогнозом фолликулярной лимфомы

Table 2. The most significant identified variants of pathogenic and likely pathogenic mutations in genes reliably associated with the pathogenesis and prognosis of follicular lymphoma

Ген Gene	Позиция hg19 Position hg19	Комплементарная ДНК Complementary DNA	Белок Protein	Частота встречаемости аллеля, % Variant allele frequency, %	rsID (dbSNP)
ARID1A	chr1:27105930T>TG	c.5548dupG	p.D1850fs	29,71	rs758608743
ARID1A	chr1:27057936G>GC	c.1650dup	p.Y551Lfs*72	11,03	rs1415146710
BCR	chr22:23653975T>TCCGG	c.3275_3278dupCCGG	p.V1094fs	16,67	rs372013175
CREBBP	chr16:3786704A>G	c.4507T>C	p.Y1503H	39,53	
CREBBP	chr16:3788657A>T	c.4297T>A	p.Y1433N	10,75	
CREBBP	chr16:3827648CA>C	c.2123delT	p.L708fs	26,79	
CREBBP	chr16:3788617C>T	c.4337G>A	p.R1446H	14,79	rs1057519884
CREBBP	chr16:3781323AAGG>A	c.5039_5041del	p.S1680del	42,71	rs587783502
CREBBP	chr16:3786748G>A	c.4463C>T	p.P1488L	25,00	
EZH2	chr7:148508727T>A	c.1937A>T	p.Y646F	5,58	rs267601394
EZH2	chr7:148508728A>T	c.1936T>A	p.Y646N	13,56	
EZH2	chr7:148508727T>G	c.1937A>C	p.Y646S	8,30	rs267601394
KMT2C	chr7:151962296T>C	c.1013-2A>G		5,93	rs751158858
KMT2C	chr7:151945349T>A	c.2170A>T	p.K724*	2,38	rs201039690
KMT2D	chr12:49445440C>A	c.2026G>T	p.Glu676*	24,74	
KMT2D	chr12:49426798A>T	c.11690T>A	p.L3897*	3,15	
KMT2D	chr12:49424741G>A	c.13606C>T	R4536*	31,58	rs587783692
KMT2D	chr12:49433004C>T	c.8366+1G>A		29,13	rs1057518149
KMT2D	chr12:49439958C>T	c.4584-1G>A		9,68	
KMT2D	chr12:49433247G>A	c.8200C>T	p.R2734*	27,80	

Примечание. rsID — идентификатор эталонного кластера SNP (однонуклеотидного полиморфизма); dbSNP — база данных однонуклеотидных полиморфизмов.

Note. rsID — reference SNP (single nucleotide polymorphism) cluster ID; dbSNP — the single nucleotide polymorphism database.

чувствительность при значении ТМВ 5,8 мутации/Мб — 72,7 %, специфичность — 78,6 % (в отношении 5-летней БСВ получены аналогичные результаты). В однофакторном регрессионном анализе (параметры модели: $\chi^2 = 4,336$, $p = 0,037$) ОР для высокой ТМВ составил 3,8 (95 % ДИ 1,0–14,2; $p = 0,052$). При удовлетворительных показателях чувствительности и специфичности обе модели имели сравнительно одинаковую предсказательную ценность. Таким образом, с помощью ROC-анализа было определено пороговое значение ТМВ, в соответствии с которым все пациенты были разделены на 2 группы: низкой ТМВ (до 5 мутаций включительно на 1 Мб) (14 (56 %) боль-

ных) и высокой ТМВ (6 и более мутаций на 1 Мб) (12 (44 %) больных).

Обе группы достоверно не отличались во возрасту ($p = 0,236$) и по лимфома-ассоциированным параметрам: количеству лимфоцитов ($p = 0,607$), ЛДГ ($p = 0,589$), β_2 -микроглобулину ($p = 0,607$). Длительность наблюдения и вариант проводимой терапии также были одинаковыми в обеих выборках ($p = 0,217$ и $p = 0,120$ соответственно). Объем опухолевой массы, оцененный по сумме произведений перпендикулярных диаметров 6 таргетных очагов, в дебюте заболевания не отличался в исследуемых группах ($p = 0,150$) и не коррелировал с ТМВ, коэффициент корреляции r составил $-0,222$

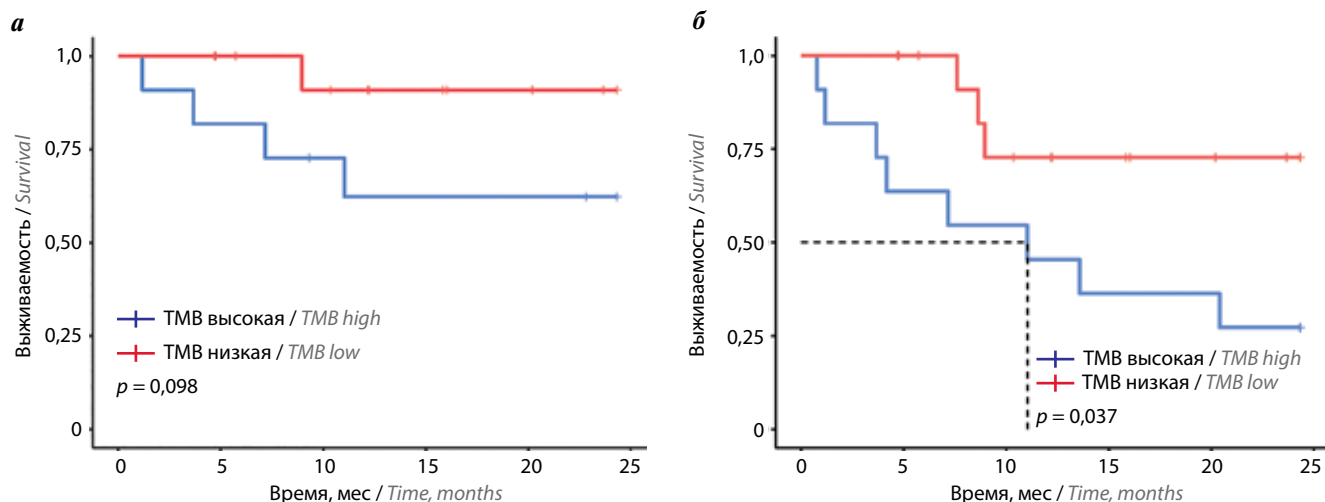


Рис. 4. Двухлетняя общая (а) и бессобытийная (б) выживаемость у пациентов с фолликулярной лимфомой в зависимости от размера опухолевой мутационной нагрузки (TMB)

Fig. 4. Two-year overall (a) and event-free (b) survival in patients with follicular lymphoma depending on the tumor mutational burden (TMB)

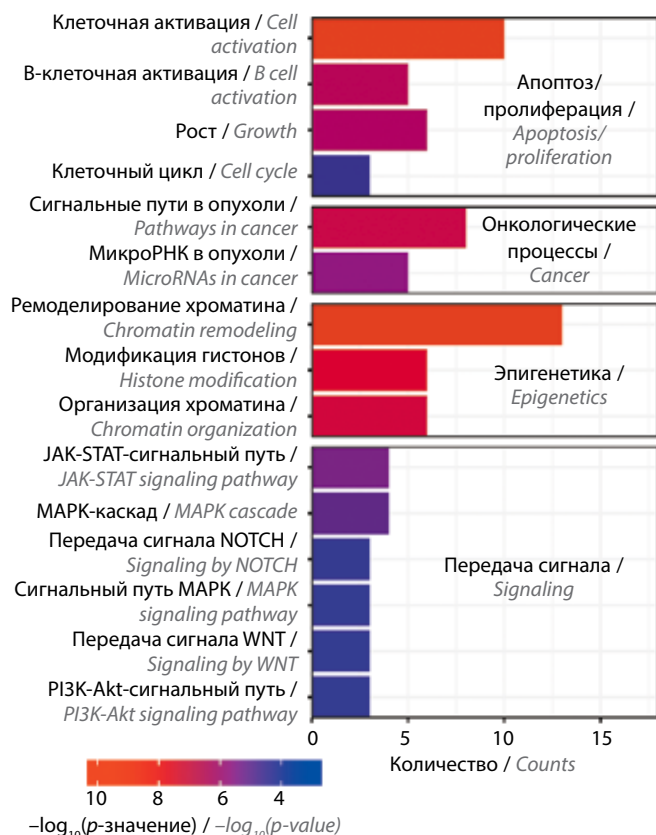


Рис. 5. Анализ функционального обогащения набора генов. По оси абсцисс — количество мутировавших генов, принадлежащих конкретному клеточному процессу; по оси ординат — название клеточных путей, сгруппированных по функциональной принадлежности: апоптоз/пролиферация, общие онкологические процессы, эпигенетика/транскрипция, передача сигнала. Здесь и на рис. 6: $-\log_{10}(p\text{-значение})$ — отрицательный логарифм от значения p с основанием 10

Fig. 5. Gene set enrichment analysis. On the abscissa axis — the number of mutated genes belonging to a specific cellular process; on the ordinate axis — the name of cellular pathways grouped by functionality: apoptosis/proliferation, general oncological processes, epigenetics/transcription, signal transduction. Here and in fig. 6: $-\log_{10}(p\text{-value})$ — negative logarithm of the p -value to base 10

($p = 0,275$). Таким образом, можно констатировать, что обе группы являются однородными.

Двухлетняя ОВ была ниже в группе высокой ТМВ и составила 62,3 % (95 % ДИ 30,8–89,1) по сравнению с 90,9 % (95 % ДИ 66,1–99,8) у пациентов с низкой ТМВ ($p = 0,098$). Также группа высокой ТМВ характеризовалась более низкой 2-летней ВБП — 36,4 % (95 % ДИ 10,9–69,2; медиана 11,0 мес) и 2-летней БСВ — 27,3 % (95 % ДИ 6,0–61,0; медиана 11,0 мес) по сравнению с пациентами с низкой ТМВ — 72,7 % (95 % ДИ 41,9–91,6; $p = 0,071$) и 72,7 % (95 % ДИ 41,9–91,6; $p = 0,037$) соответственно (рис. 4).

Частота прогрессирования ФЛ была выше у пациентов с высокой ТМВ и составила 33 % (95 % ДИ 10–65) по сравнению с больными из группы низкой ТМВ — 14 % (95 % ДИ 2–43), однако различия не достоверны ($p = 0,250$). С учетом низкой частоты рецидивов (1/26) и трансформаций (1/26), которые наблюдались исключительно у пациентов с высокой ТМВ, межгрупповой анализ по данным параметрам не проводился. Таким образом, обе группы статистически значимо различались по частоте неблагоприятных событий (прогрессирование, рецидив, трансформация), которая в группе высокой ТМВ составила 50 % (95 % ДИ 21–79), а в группе низкой ТМВ — 2 % (95 % ДИ 2–43; $p = 0,049$).

Возможности изучения функционального профиля генетических мутаций на примере анализа обогащения набора генов

Для идентификации биологических клеточных процессов, вовлеченных в лимфомагенез, у исследуемой выборки пациентов ($n = 26$) в отношении генов ($n = 23$), мутации которых наблюдались у 2 и более пациентов (из анализа исключались мутации, выявленные только у 1 пациента, в связи с большой вероятностью случайности события), проводили GSEA

с использованием следующих источников онтологий: Gene Ontology (GO) Biological Processes, KEGG Pathway, Reactome Gene Sets, Canonical Pathways и WikiPathways. Гены всего генома были использованы в качестве фона обогащения. Три и более гена со значением $p < 0,01$ и коэффициентом обогащения $> 1,5$ (коэффициент обогащения представляет собой отношение между наблюдаемыми и ожидаемыми частотами распределения) собирают и группируют в кластеры на основе сходства их функциональной принадлежности. В частности, значения p вычисляют на основе кумулятивного гипергеометрического распределения [15], а значения q определяют с использованием поправки Бенджамини–Хохберга на множественные сравнения [16]. Суммарно GSEA выявил 271 возможный аннотируемый биологический процесс с вовлечением 3 и более генов при уровне значимости $p \leq 0,05$. Наиболее обогащенными путями, связанными с онкогенезом, по результатам GSEA явились: регуляция клеточной активации ($-\log_{10}(q\text{-значение}) = 6,357$), ремоделирование хроматина ($-\log_{10}(q\text{-значение}) = 5,707$), модификация гистонов ($-\log_{10}(q\text{-значение}) = 4,569$),

общие пути в опухоли ($-\log_{10}(q\text{-значение}) = 4,099$), регуляция микроРНК в опухоли ($-\log_{10}(q\text{-значение}) = 2,960$), JAK-STAT-сигнальный путь ($-\log_{10}(q\text{-значение}) = 2,674$), MAPK-каскад ($-\log_{10}(q\text{-значение}) = 2,335$), регуляция клеточного цикла ($-\log_{10}(q\text{-значение}) = 1,542$) и др. (рис. 5).

Для визуализации ассоциаций между мутировавшими генами и клеточными путями мы построили диаграмму Sankey (рис. 6), на которой размер каждого узла и ширина каждой дуги представляют определенное количество объектов. Например, узел (расположен вертикально и представляют собой разноцветные прямоугольники), состоящий из 5 элементов, будет вдвое меньше, чем узел с 10 элементами. Дуга (серые линии, соединяющие узлы на графике), проходящая через 20 объектов, будет пропорционально шире/толще дуги, проходящей через 10 объектов. В нашем случае размер дуг одинаковый, так как каждый клеточный путь состоит из набора неповторяющихся генов. Наибольший размер узлов левой половины графика имеют гены *MYC*, *CREBBP*, *EZH2*, *KMT2D*. Ген *MYC* представляет собой транскрипционный фактор, являющийся

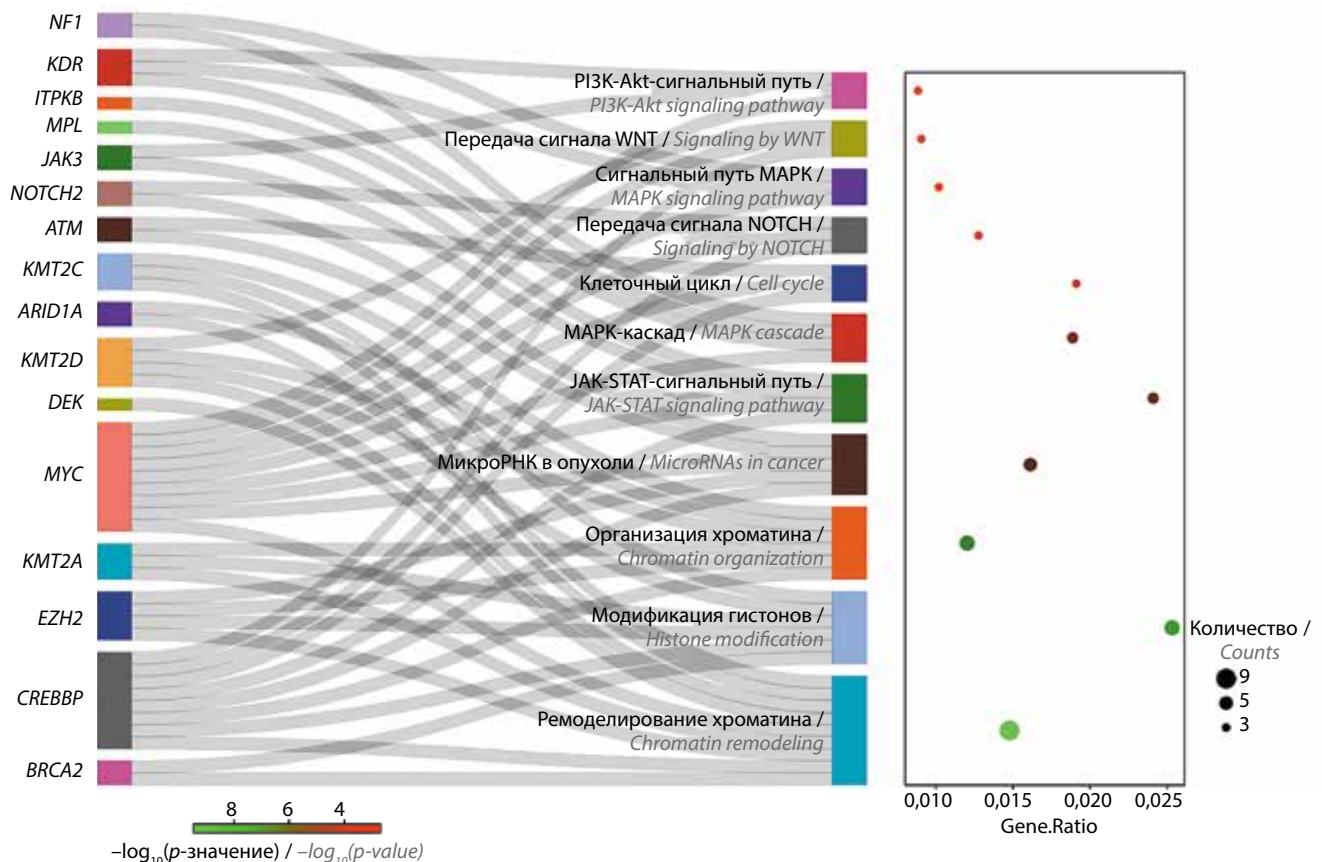


Рис. 6. Диаграмма Sankey, демонстрирующая вовлеченность мутировавших генов в основные онкогенные пути. На правом графике размер точки определяется количеством генов в конкретном клеточном пути, цвет точки представляет собой диапазон значений $-\log_{10}(p\text{-значение})$, рассчитанный в анализе обогащения набора генов (GSEA). Gene.Ratio — доля мутировавших генов из списка ($n = 23$) от общего числа генов, вовлеченных в онкогенный путь, согласно базе данных аннотаций

Fig. 6. Sankey diagram showing the involvement of mutated genes in major oncogenic pathways. In the right plot, the size of the point is determined by the number of genes in a particular cellular pathway, the color of the point represents the range of $-\log_{10}(p\text{-value})$ values calculated in the gene set enrichment analysis (GSEA). Gene.Ratio is the proportion of mutated genes from the list ($n = 23$) of the total number of genes involved in the oncogenic pathway, according to the annotation database

протоонкогеном и регулирующий процессы прогрессирования клеточного цикла, апоптоза и клеточной трансформации. Изменения гена *MYC* характерны для большинства онкологических новообразований (около 70 % всех известных форм рака) [17, 18], а его повышенная экспрессия наблюдается при вовлечении в онкогенез большого количества сигнальных клеточных путей. Гены *CREBBP*, *EZH2* и *KMT2D* являются ключевыми генами, вовлеченными в патогенез ФЛ и, как показано нами ранее, одними из наиболее часто мутирующих. Таким образом, мутации в генах *MYC*, *CREBBP*, *EZH2* и *KMT2D* могут приводить к дисрегуляции в нескольких внутриклеточных процессах, опосредуя более сложные молекулярные изменения при ФЛ. Размер узлов, описывающих клеточные пути (прямоугольники правой половины графика), также пропорционален степени вовлеченности в патологический процесс и соответствует ранее представленным результатам (см. рис. 5).

Нами также проводился анализ обогащения белок-белковых взаимодействий с использованием следующих баз данных: STRING, BioGrid, OmniPath, InWeb_IM. Начальная сеть содержит подмножество белков, которые образуют физические взаимодействия по крайней мере с одним из членов в списке. Если сеть содержит от 3 до 500 белков, для идентификации связи между компонентами сети применяется алгоритм обнаружения молекулярных комплексов (MCODE) [19]. Итоговая сеть представлена на рис. 7. Можно заметить, что в функциональном плане продукты генов *MYC*, *CREBBP* и *EZH2* имеют наибольшую степень взаимодействия с другими белками и, тем самым, при изменении их функции (усиление или снижение активности, потеря функции) отмечается более выраженный по своей интенсивности эффект.

В целях определения взаимосвязи между генетическими событиями нами была построена матрица парных корреляций 23 наиболее часто мутировавших генов, которые ранее исследовались в GSEA. К полученной матрице применялся иерархический кластерный анализ для идентификации кластеров ассоциированных генетических изменений. По результатам анализа было выделено 5 основных кластеров генетических мутаций, возникающих совместно, а также показано, мутации каких генов не могут сочетаться друг с другом (рис. 8).

Первый кластер ($n = 2$) составили гены *ARID1A* и *CREBBP*, относящиеся к группе генов, участвующих в организации хроматина. Ассоциации мутаций в генах 2-го и 3-го кластеров не имеют общей функциональной принадлежности и, вероятно, сочетание данных генетических событий носит случайный характер. Третий кластер ($n = 12$) в соответствии с результатами GSEA наиболее обогащен мутациями в генах, участвующих в гемопоэзе ($n = 6$; $-\log_{10}(p\text{-значение}) = 7,01$), общих онкологических процессах ($n = 4$; $-\log_{10}(p\text{-значение}) = 4,38$) и ремоделировании хроматина ($n = 3$; $-\log_{10}(p\text{-зна-}$

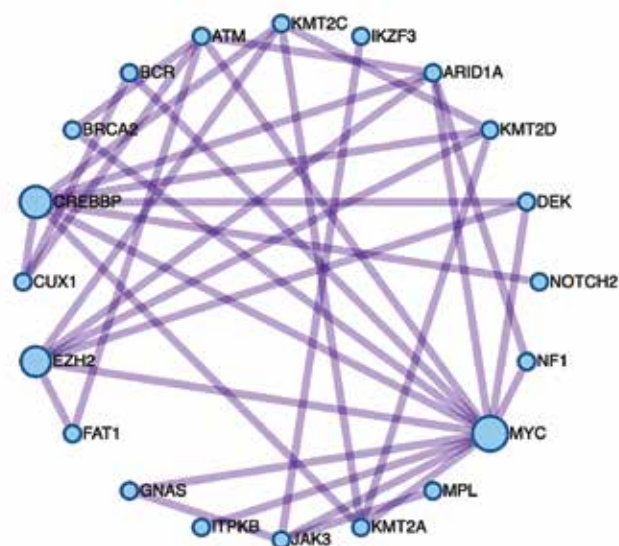


Рис. 7. Радиальная сеть белок-белковых взаимодействий
Fig. 7. Radial network of protein-protein interactions

чение) = 2,81). Примечательно, что 75 % 5-го кластера ($n = 4$) также составляют гены, участвующие в модификации гистонов: *EZH2*, *KMT2A*, *KMT2D* — метилирование гистонов ($-\log_{10}(p\text{-значение}) = 7,77$); и только ген *KDR*, кодирующий сосудистый эндотелиальный фактор роста, участвует в процессах трансдукции сигналов ростовых факторов (совместно с генами *BCR*, *CUX1*, *MYC*), MAPK-каскаде и регуляции клеточной пролиферации. Закономерно, что гены 4-го и 5-го кластеров имеют общую функциональную принадлежность, что говорит об относительно высокой степени корреляции между ними.

И наконец, обладая данным о генетических мутациях конкретного больного, с помощью GSEA можно проводить дифференциальную диагностику, сопоставляя мутационный профиль пациента с известным генетическим ландшафтом заболеваний. Обогащение списка генов проводилось с использованием базы данных DisGeNET [20], содержащей более 1 млн ассоциаций генов и заболеваний (GDA) (табл. 3).

Так, например, у первого пациента из исследуемой выборки (FL005) были выявлены мутации в генах *BRAF*, *CREBBP*, *DEK*, *EZH2*, *FAT1*, *IDH1*, *JAK3*, *KDR*, *KMT2A*, *KMT2C*, *KMT2D*, *NOTCH2*, всего 12 мутаций. По результатам GSEA наличие ассоциаций мутаций в указанных генах наиболее характерно для диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) ($n = 9$; $-\log_{10}(p\text{-значение}) = 14,00$), в то время как для ФЛ такой мутационный профиль менее характерен, но, тем не менее, высоковероятен ($n = 7$; $-\log_{10}(p\text{-значение}) = 9,80$). Таким образом, NGS (предпочтительнее полногеномное, а не таргетное) с последующим GSEA может помочь в вопросе дифференциальной диагностики и принятия решения о лечении.

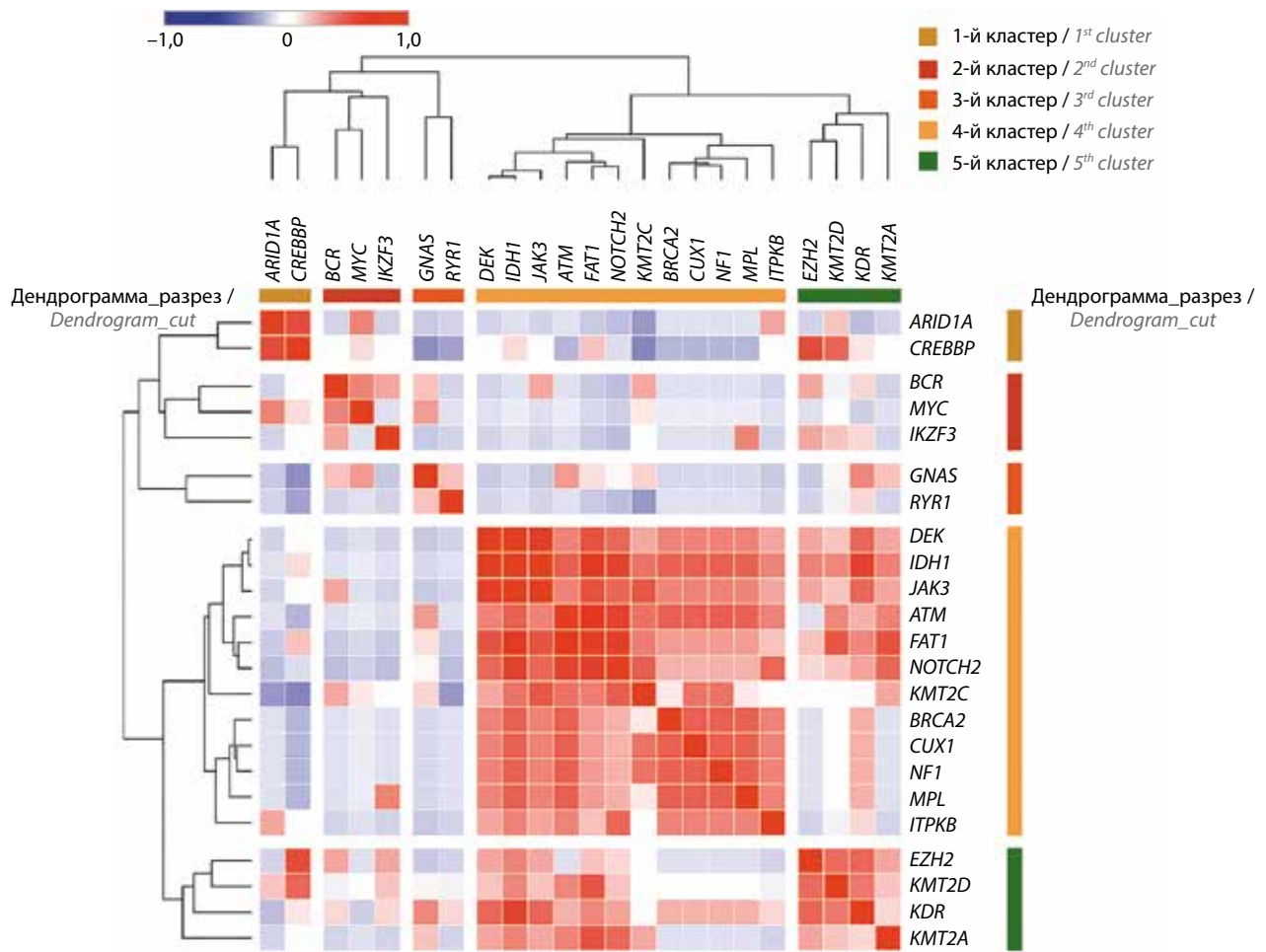


Рис. 8. Матрица парных корреляций генетических мутаций с иерархическим кластерным анализом. Красный цвет обозначает наличие ассоциированных мутаций, синий — взаимоисключающие мутации; нумерация кластеров по порядку (слева направо)

Fig. 8. Matrix of pairwise correlations of genetic mutations with hierarchical cluster analysis. Red indicates the presence of associated mutations, blue indicates mutually exclusive mutations; numbering of clusters in order (from left to right)

Обсуждение

Наше исследование не выявило каких-либо аномалий в мутационном профиле и частоте мутаций у пациентов с ФЛ согласно ранее представленным данным. Недавно был опубликован отчет HMRN (the Haematological Malignancy Research Network, Сеть исследований гематологических злокачественных новообразований Соединенного Королевства) с включением 852 пациентов с ФЛ в период с 2004 по 2012 г., 548 (64,3 %) из которых было выполнено таргетное секвенирование с использованием панели, содержащей 293 гена. Наибольшая частота мутаций отмечалась в генах *KMT2D*, *CREBBP*, *TNFRSF14*, *EZH2* (Y646X), *STAT6*. Авторы также продемонстрировали, что пациенты с ФЛ могут быть разделены на подгруппы в соответствии с выявленными мутациями подобно ДВККЛ [21]. Мы показали, что мутации в гене *ARID1A* сопряжены с худшим прогнозом в отношении ВБП и БСВ по сравнению с группой «дикого» типа, а ОР составил 4,630 (95 % ДИ 1,205–17,793; $p = 0,026$) и 3,940 (95 % ДИ 1,045–14,856; $p = 0,043$) соответственно. Однако в исследовании по m7-FLIPI с включением

154 пациентов с ФЛ, которым было выполнено NGS с панелью, содержащей 74 гена, ОР мутации гена *ARID1A* составил 0,40 (95 % ДИ 0,16–0,996; $p = 0,049$) [22]. Подобное расхождение в результатах, вероятно, может быть обусловлено малым размером выборки ($n = 26$). С другой стороны, известно, что ген *ARID1A* действует как супрессор опухоли, регулирует транскрипцию генов, участвует в реакции на повреждение ДНК и оказывает влияние на иммунное опухолевое микроокружение. Мутации с потерей функции гена *ARID1A* ассоциированы с онкогенезом, включая процессы пролиферации, инвазивности и метастазирования [23]. В другом исследовании с включением 113 пациентов с ФЛ авторы показали, что наличие мутации в гене *ARID1A* не влияет на ВБП, в то время как мутации гена *CREBBP* достоверно ухудшают прогноз согласно анализу 2-летней ВБП (ОР 2,68; $p = 0,0344$) [1]. В нашем исследовании не выявлено межгрупповых статистически значимых различий в зависимости от мутационного статуса гена *CREBBP*. Таким образом, высокая частота мутаций в генах, участвующих в модификации гистонов (в том числе *EZH2*, *KMT2C*, *EP300*

Таблица 3. Результаты анализа обогащения согласно данным базы DisGeNET

Table 3. Results of enrichment analysis according to DisGeNET

Код Code	Заболевание Disease	<i>n</i>	%	$\log_{10}(p\text{-значение})$ $\log_{10}(p\text{-value})$	$\log_{10}(q\text{-значение})$ $\log_{10}(q\text{-value})$
C0278876	Медуллобластома Medulloblastoma	14	61	−17,00	−15,00
C0278510	Медуллобластома у детей Pediatric medulloblastoma	14	61	−17,00	−12,00
C0023470	Острый миелоидный лейкоз Acute myeloid leukemia	11	48	−15,00	−11,00
C1961099	Т-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma	12	52	−14,00	−10,00
C0024301	Фолликулярная лимфома Follicular lymphoma	11	48	−14,00	−10,00
C0079772	Т-клеточная лимфома T-cell lymphoma	11	48	−14,00	−10,00
C1332201	Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома у взрослых Adults diffuse large B-cell lymphoma	11	48	−14,00	−9,90

Примечание. Код — кодирование заболевания согласно унифицированному языку медицинских систем (UMLS); *n* — количество генов из изучаемого списка, ассоциированных с заболеванием; % — доля генов, связанных с заболеванием, от общего количества генов из изучаемого списка.

Note. Code — disease coding according to the Unified Language of Medical Systems (UMLS); *n* — number of genes from the studied list associated with the disease; % — the proportion of genes associated with the disease from the total number of genes from the studied list.

и др.) при ФЛ является существенным доказательством того, что эпигенетическая дисрегуляция в В-клетках герминальных центров представляет собой ключевой аспект патогенеза ФЛ, однако прогностическая роль некоторых генов требует дальнейших уточнений.

С внедрением NGS в клиническую практику появилась потребность в поиске унифицированного показателя, отражающего прогностическую совокупность всех мутаций, возникающих в опухоли. Одним из таких параметров является ТМВ. Так, в 2015 г. впервые у пациентов с немелкоклеточным раком легкого было продемонстрировано, что у больных с высокой мутационной нагрузкой наблюдается лучший ответ на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек по сравнению с пациентами с низкой ТМВ [24]. Позже было установлено, что экспрессия неоантигенов положительно коррелирует с ТМВ, объясняя лучшую эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек у пациентов с высокой ТМВ [25]. В настоящий момент не определен алгоритм оценки ТМВ. При различных видах опухолей применяются разные методы: от расчета количества всех выявленных мутаций до определения удельного веса соматических мутаций (отношение количества мутаций к длине кодирующей последовательности). К настоящему времени опубликовано только 1 исследование с включением 300 пациентов с различными неходжкинскими лимфомами, в том числе 29 пациентов с ФЛ [26], у которых была оценена ТМВ с использованием панели из 405 генов,

высокоспецифичных для различных типов неходжкинских лимфом. В исследовании рассчитывалось общее количество однонуклеотидных вариантов и Indel (инсерции и делеции), медиана которых у пациентов с ФЛ составила 18 (диапазон 8–35). Авторами было показано, что ФЛ цитологических типов 3А–3В характеризуется более высокой ТМВ ($p = 0,013$) по сравнению с ФЛ цитологических типов 1–2 и по данному показателю соответствует таковой при ДВККЛ ($p = 0,973$).

В нашем исследовании оценка ТМВ проводилась в расчете на длину кодирующей последовательности исследуемых генов. Мы использовали панель из 118 генов, мутации которых высокоспецифичны для лимфопрлиферативных новообразований. Длина всех экзонов исследуемых генов равнялась 602917 пар оснований, или 0,603 Mb. Медиана ТМВ составила 5,0 мутации/Mb. С помощью ROC-анализа мы определяли классификационный порог для ТМВ, распределяющий пациентов на 2 группы: с низкой ($n = 14$) и высокой ($n = 12$) ТМВ. Нами было показано, что пациенты с высокой ТМВ характеризуются статистически значимо более худшим прогнозом в соответствии с результатами анализа 2-летней БСВ ($p = 0,037$). Также отмечалась аналогичная тенденция в анализе 2-летней ОВ и ВБП, однако различия статистически незначимы ($p = 0,098$ и $p = 0,071$ соответственно). Таким образом, нами был определен алгоритм расчета ТМВ у пациентов с ФЛ и доказана ее прогностическая значимость. В отличие от ранее опубликованных исследований [27, 28],

в которых порог количества мутаций определялся в соответствии со средним значением, медианой или с риском, в нашем исследовании использовался ROC-анализ, который является общепризнанным инструментом бинарной классификации, что исключает субъективизм исследователя (так как нет оснований полагать, что средняя или медиана реально могут отражать пороговое значение ТМВ). И в то же время наше исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, это малый размер выборки ($n = 26$), во-вторых — использование таргетной панели, содержащей всего 118 генов вместо полногеномного секвенирования. Применение таргетных панелей может не отражать реальную мутационную нагрузку, так как в анализ включаются гены, мутации в которых будут характерны для конкретной нозологии. Также в настоящее время отсутствует консенсус в отношении алгоритма расчета ТМВ при таргетном секвенировании: различные наборы генов и методы определения порога мутаций. Однако, несмотря на указанные ограничения, нами, а также другими исследователями однозначно показано, что высокая ТМВ является значимым прогностическим фактором, в том числе при ФЛ.

Первое исследование, в котором был описан метод GSEA на основании данных полноэкзомного секвенирования, было опубликовано в 2005 г. [29]. С тех пор технология секвенирования стала значительно эффективнее и доступнее, что инициировало работы по поиску наиболее вовлеченных клеточных путей в патогенез различных онкологических заболеваний, в том числе при лимфомах. Несмотря на небольшой объем выборки ($n = 26$), на основании данных о мутациях 23 генов нами было определено более 200 различных клеточных процессов (базы данных Gene Ontology (GO) Biological Processes, KEGG Pathway, Reactome Gene Sets, Canonical Pathways и WikiPathways) с вовлечением 3 и более генов, что имело статистическую значимость с учетом поправки на множественные сравнения (поправка Бенджамини–Хохберга). Мы

показали, что у пациентов с ФЛ наиболее часто наблюдаются aberrации в пути регуляции клеточной активации и экспрессии генов, а также в общих сигнальных путях в опухоли. Мутации в генах *MYC*, *CREBBP*, *EZH2* и *KMT2D* при ФЛ имеют наибольшую патогенетическую значимость, так как указанные aberrации могут приводить к нарушению передачи сигнала в большинстве внутриклеточных сигнальных путей. Таким образом, изучение данных аспектов расширяет наши представления о патогенетических механизмах, лежащих в основе биологии лимфом, а поиск новых молекулярных мишеней может привести к разработке более эффективных таргетных методов лечения.

Заключение

Исследования последнего десятилетия пролили свет на сложный патогенез ФЛ, в частности на концептуальную взаимосвязь между генетикой, эпигенетикой и микроокружением как критическую движущую силу этого заболевания. Понимание (эпи)генетического ландшафта открывает возможности для поиска новых способов таргетного и персонализированного лечения. Кроме этого, ФЛ не является биологически статичным заболеванием, и наши будущие подходы к определению прогноза и лечения должны быть адаптированы в соответствии с биологической эволюцией опухоли.

Результаты, представленные в настоящей работе, демонстрируют, что ТМВ как интегральный показатель, отражающий мутационный профиль опухоли, является статистически значимым прогностическим фактором у пациентов с ФЛ. Более того, мы показали, что мутации в генах *MYC*, *CREBBP*, *EZH2*, *KMT2D* вносят значительный вклад в патофизиологию ФЛ, приводя к дисрегуляции в нескольких внутриклеточных процессах и опосредуя более сложные молекулярные изменения. Наиболее обогащенными внутриклеточными путями при ФЛ являются пути ремоделирования хроматина, регуляции клеточной активации и модификации гистонов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Krysiak K., Gomez F., White B.S. et al. Recurrent somatic mutations affecting B-cell receptor signaling pathway genes in follicular lymphoma. *Blood* 2017;129(4):473–83. DOI: 10.1182/blood-2016-07-729954
2. Taylor J., Xiao W., Abdel-Wahab O. Diagnosis and classification of hematologic malignancies on the basis of genetics. *Blood* 2017;130(4):410–23. DOI: 10.1182/blood-2017-02-734541
3. Balasubramanian S., Hodgkinson B., Schuster S.J. et al. Identification of a genetic signature enriching for response to ibrutinib in relapsed/refractory follicular lymphoma in the DAWN phase 2 trial. *Cancer Med* 2022;11(1):61–73. DOI: 10.1002/cam4.4422
4. McGowan-Jordan J., Hastings R.J., Moore S. ISCN 2020 – An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2020). Basel: Karger, 2020. Pp. 170. DOI: 10.1159/isbn.978-3-318-06867-2
5. Li M.M., Datto M., Duncavage E.J. et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer. *J Mol Diagn* 2017;19(1):4–23. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002
6. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405–24. DOI: 10.1038/gim.2015.30
7. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика 2019;18(2):3–23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23 Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prokhorchuk E.B. et al. Guide to the interpretation of human DNA sequence data obtained

- by massively parallel sequencing (MPS) methods (edition 2018, version 2). Meditsinskaya genetika = Medical Genetics 2019;18(2): 3–23. (In Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23
8. Zhou Y., Zhou B., Pache L. et al. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets. *Nat Commun* 2019;10(1):1523. DOI: 10.1038/s41467-019-09234-6
 9. Pasqualucci L., Khiabanian H., Fangazio M. et al. Genetics of follicular lymphoma transformation. *Cell Rep* 2014;6(1):130–40. DOI: 10.1016/j.celrep.2013.12.027
 10. Xu S., Tang C. The Role of ARID1A in tumors: tumor initiation or tumor suppression? *Front Oncol* 2021;11:745187. DOI: 10.3389/fonc.2021.745187
 11. Pasqualucci L., Dominguez-Sola D., Chiarenza A. et al. Inactivating mutations of acetyltransferase genes in B-cell lymphoma. *Nature* 2011;471(7337):189–95. DOI: 10.1038/nature09730
 12. Ortega-Molina A., Boss I., Canela A. et al. The histone lysine methyltransferase KMT2D sustains a gene expression program that represses B cell lymphoma development. *Nat Med* 2015;21(10):1199–208. DOI: 10.1038/nm.3943
 13. Zhang J., Dominguez-Sola D., Hussein S. et al. Disruption of KMT2D perturbs germinal center B cell development and promotes lymphomagenesis. *Nat Med* 2015;21(10):1190–8. DOI: 10.1038/nm.3940
 14. Bodor C., Grossmann V., Popov N. et al. EZH2 mutations are frequent and represent an early event in follicular lymphoma. *Blood* 2013;122(18):3165–8. DOI: 10.1182/blood-2013-04-496893
 15. Zar J.H. Biostatistical analysis. 4th edn. NJ Prentice Hall, 1999. Pp. 523.
 16. Hochberg Y., Benjamini Y. More powerful procedures for multiple significance testing. *Stat Med* 1990;9(7):811–8. DOI: 10.1002/sim.4780090710
 17. Cotterman R., Jin V.X., Krig S.R. et al. N-Myc regulates a widespread euchromatic program in the human genome partially independent of its role as a classical transcription factor. *Cancer Res* 2008;68(23):9654–62. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1961
 18. Posternak V., Colea M.D. Strategically targeting MYC in cancer. *Fl000Res* 2016;5:408. DOI: 10.12688/fl000research.7879.1
 19. Bader G.D., Hogue C.W.V. An automated method for finding molecular complexes in large protein interaction networks. *BMC Bioinformatics* 2003;4:2. DOI: 10.1186/1471-2105-4-2
 20. Pinero J., Bravo A., Queralt-Rosinach N. et al. DisGeNET: a comprehensive platform integrating information on human disease-associated genes and variants. *Nucleic Acids Res* 2017;45(D1):D833–9. DOI: 10.1093/nar/gkw943
 21. Crouch S., Painter D., Barrans S.L. et al. Molecular subclusters of follicular lymphoma: a report from the United Kingdom's Haematological Malignancy Research Network. *Blood Adv* 2022;6(21):5716–31. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005284
 22. Pastore A., Jurinovic V., Kridel R. et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1111–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00169-2
 23. Zhang X., Zhang Y., Zhao J. et al. ARID1A mutations in cancer development: mechanism and therapy. *Carcinogenesis* 2023;44(3):197–208. DOI: 10.1093/carcin/bgad011
 24. Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A. et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015;348(6230):124–8. DOI: 10.1126/science.aaa1348
 25. Goodman A.M., Kato S., Bazhenova L. et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Mol Cancer Ther* 2017;16(11):2598–608. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0386
 26. Cho J., Yoon S.E., Kim S.J. et al. Comparison of tumor mutation burden of 300 various non-Hodgkin lymphomas using panel based massively parallel sequencing. *BMC Cancer* 2021;21:972. DOI: 10.1186/s12885-021-08695-7
 27. De Pádua Covas Lage L.A., Culler H.F., Barreto G.C. et al. Tumor mutation burden involving epigenetic regulatory genes and the RhoA GTPase predicts overall survival in nodal mature T-cell lymphomas. *Clin Epigenetics* 2022;14:180. DOI: 10.1186/s13148-022-01395-4
 28. Devarakonda S., Rotolo F., Tsao M.S. et al. Tumor mutation burden as a biomarker in resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(30):2995–3006. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.1963
 29. Subramanian A., Tamayo P., Mootha V.K. et al. Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(43):15545–50. DOI: 10.1073/pnas.0506580102

Вклад авторов

Е.О. Куневич: разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;
 И.С. Мартынкевич: разработка концепции и дизайна, подготовка статьи, окончательное одобрение статьи;
 М.А. Михалева: предоставление материалов исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;
 А.Н. Богданов: подготовка статьи, окончательное одобрение статьи;
 Е.В. Мотыко: предоставление материалов исследования, подготовка статьи;
 А.Ю. Кувшинов, С.В. Сидоркевич: подготовка статьи, окончательное одобрение статьи, административная поддержка;
 С.В. Волошин: разработка концепции и дизайна, подготовка статьи, окончательное одобрение статьи, административная поддержка.

Authors' contributions

E.O. Kunevich: concept and design development, data collection, analysis and interpretation, article writing;
 I.S. Martynkevich: concept and design development, article writing, final article approval;
 M.A. Mikhaleva: provision of research materials, data collection, analysis and interpretation, article writing;
 A.N. Bogdanov: article writing, final article approval;
 E.V. Motyko: provision of research materials, article writing;
 A.Yu. Kuvshinov, S.V. Sidorkevich: article writing, final article approval, administrative support;
 S.V. Voloshin: concept and design development, article writing, final article approval, administrative support.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.О. Куневич / E.O. Kunevich: <https://orcid.org/0000-0002-1706-6642>
 И.С. Мартынкевич / I.S. Martynkevich: <https://orcid.org/0000-0001-5958-0490>
 М.А. Михалева / M.A. Mikhaleva: <https://orcid.org/0000-0002-2135-2051>
 А.Н. Богданов / A.N. Bogdanov: <https://orcid.org/0000-0003-1964-3690>
 Е.В. Мотыко / E.V. Motyko: <https://orcid.org/0000-0002-6052-6472>
 А.Ю. Кувшинов / A.Yu. Kuvshinov: <https://orcid.org/0000-0002-0381-9041>
 С.В. Сидоркевич / S.V. Sidorkevich: <https://orcid.org/0000-0001-9931-9406>
 С.В. Волошин / S.V. Voloshin: <https://orcid.org/0000-0003-1784-0375>

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 «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства».

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 Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-196-212>

Актуальные аспекты профессионального выгорания у врачей-гематологов и среднего медицинского персонала гематологических отделений в условиях пандемии COVID-19

О.А. Алешина¹, Т.П. Никитина², Н.М. Порфирьева³, Д.Э. Выборных¹, Е.Н. Паровичникова¹, Т.И. Ионов²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4;

²Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 190103 Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, 154;

³Межнациональный центр исследования качества жизни; Россия, 191014 Санкт-Петербург, Артиллерийская ул., 1, лит. А

Контакты: Ольга Александровна Алешина dr.gavrilina@mail.ru

Введение. Профессиональное выгорание (ПВ) среди медицинских сотрудников, включая врачей-гематологов, в настоящее время является чрезвычайно актуальной темой с учетом наблюдающегося дефицита кадров. Особую значимость эта проблема приобрела в период пандемии COVID-19.

Цель исследования – изучить степень сформированности ПВ среди врачей-гематологов и среднего медицинского персонала гематологических отделений лечебно-профилактических учреждений федерального и регионального подчинения в условиях пандемии COVID-19 и выявить факторы, обуславливающие его развитие.

Материалы и методы. Исследование проводили в период с июля по сентябрь 2022 г. в форме одномоментного онлайн-опроса врачей-гематологов и среднего медицинского персонала гематологических отделений лечебно-профилактических учреждений федерального и регионального подчинения в разных городах России. Использовали специальный опросный лист на основе интернет-ресурса (Google-формы), включающий, помимо опросника Maslach Burnout Inventory (MBI), вопросы, имеющие отношение к факторам, которые могут быть связаны с формированием ПВ. Статистический анализ включал парные и множественные сравнения, а также χ^2 -критерий, корреляционный и логистический регрессионный анализы.

Результаты. Всего в онлайн-опросе приняли участие 162 специалиста. Более чем у половины (52 %) имела высокая степень эмоционального истощения, высокий уровень деперсонализации выявлен у 39,5 % специалистов, низкий уровень редукции персональных достижений – у трети специалистов (32,1 %). У врачей по сравнению со средним медицинским персоналом были значимо выше все показатели ПВ. Уровень проблем по всем компонентам ПВ у специалистов, работающих в федеральных лечебно-профилактических учреждениях, значимо ниже, чем у специалистов из медицинских учреждений регионального уровня подчинения. У специалистов, работавших в «красной зоне», наблюдали большую степень выраженности эмоционального истощения и деперсонализации, чем у тех, кто не работал в «красной зоне» во время пандемии. Сформированный синдром ПВ имели 16 % специалистов, у 42 % отмечались его отдельные признаки. Вероятность ПВ существенно больше у врачей-гематологов, чем у среднего медицинского персонала, а также при повышенном уровне депрессии, тревоги и неудовлетворенности уровнем мер индивидуальной защиты.

Заключение. Показаны высокая актуальность проблемы ПВ и необходимость проведения профилактических мер, направленных на предупреждение ПВ у специалистов гематологических стационаров и отделений в России.

Ключевые слова: профессиональное выгорание, врач-гематолог, средний медицинский персонал, гематологическое отделение, пандемия COVID-19

Для цитирования: Алешина О.А., Никитина Т.П., Порфирьева Н.М. и др. Актуальные аспекты профессионального выгорания у врачей-гематологов и среднего медицинского персонала гематологических отделений в условиях пандемии COVID-19. Онкогематология 2023;18(4):196–212. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-196-212>

Important issues of professional burnout among hematologists and hematology department nursing staff during the COVID-19 pandemic

O.A. Aleshina¹, T.P. Nikitina², N.M. Porfirieva³, D.E. Vybornykh¹, E.N. Parovichnikova¹, T.I. Ionova²

¹National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia;

²Saint Petersburg State University Hospital; 154 Naberezhnaya Reki Fontanki, Saint Petersburg 190103, Russia;

³Multinational Center for Quality of Life Research; lit. A, 1 Artilleriyskaya St., Saint Petersburg 191014, Russia

Contacts: Olga Aleksandrovna Aleshina dr.gavrilina@mail.ru

Background. Professional burnout (PB) among medical staff, namely hematologists, is of major importance, especially given the current shortage of personnel. It is of extreme value during the COVID-19 pandemic.

Aim. To determine the degree of PB development among hematologists and nursing staff of hematological departments of federal and regional medical institutions in the context of the COVID-19 pandemic and to identify the associated factors.

Materials and methods. The study was conducted in the period from July 2022 to September 2022 in the form of a one-time online survey of hematologists and nursing staff of hematology departments of federal and regional medical institutions in different cities of the Russian Federation. To interview specialists, a special checklist based on an Internet resource (Google forms) was used. It included burnout questionnaire Maslach Burnout Inventory (MBI) and questions related to factors that may be associated with the formation of PB. Statistical analysis included pairwise and multiple comparisons, as well as χ^2 test, correlation and logistic regression analysis.

Results. A total of 162 specialists took part in the online survey. More than half of the specialists (52 %) had high degree of emotional exhaustion, high level of depersonalization was detected in 39.5 % of specialists, and low level of personal accomplishment – in one third of specialists (32.1 %). It was shown that physicians, compared with nurses, had significantly higher indicators of PB. The level of problems for all PB components was significantly lower among specialists working in federal health facilities than among specialists working in regional clinics. The specialists who worked in the “red zone” showed a greater degree of emotional exhaustion and depersonalization than the specialists who did not work in the “red zone” during the pandemic. The formed PB syndrome was observed in 16 % of specialists, and its signs – in 42 %. The risk of PB was significantly greater in hematologists than in nurses, as well as among specialists with increased levels of depression and anxiety and dissatisfaction with the level of personal protective measures.

Conclusion. The high importance of PB and the need for preventive measures among specialists of hematological centers and hematology departments in the Russian Federation is shown.

Keywords: professional burnout, hematologist, nurses, hematology department, COVID-19 pandemic

For citation: Aleshina O.A., Nikitina T.P., Porfirieva N.M. et al. Important issues of professional burnout among hematologists and hematology department nursing staff during the COVID-19 pandemic. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4):196–212. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-196-212>

Введение

Профессиональная деятельность большинства медицинских работников осуществляется в условиях воздействия комплекса неблагоприятных производственных факторов различной природы, а именно нервно-эмоционального перенапряжения, высокой ответственности и необходимости сосредоточенности и выносливости. Сама профессиональная деятельность медицинских работников предполагает эмоциональную насыщенность и высокий процент факторов, вызывающих стресс. Эмоции, как правило, амбивалентны: удовлетворение по поводу успешно проведенных операции, лечения или процедуры, чувство собственной значимости, сопричастности другим людям, одобрение и уважение коллег, при этом присутствуют сожаление, угнетение из-за неправильного диагноза или ошибки в лечении, пункции или ассистировании, зависть к преуспевающим коллегам, разочарование в профессии, конфликтные ситуации с пациентами и др.

Среди профессионально обусловленных психологических феноменов особое место отводится синдрому профессионального выгорания (ПВ) [1, 2]. Синдром ПВ представляет собой физическое, эмоциональное или мотивационное истощение, характеризующееся нарушением продуктивности в работе, усталостью,

бессонницей, повышенной подверженностью соматическим заболеваниям [1, 3, 4]. Синдром ПВ проявляется в виде формирования чувства безразличия, эмоционального истощения (ЭИ), физического истощения, когда врач не может отдаваться работе так, как это было прежде, а также развития негативного отношения к коллегам, пациентам и негативного восприятия себя как профессионала — ощущение недостаточного собственного профессионализма.

Среди медицинских работников выделены группы повышенного риска развития ПВ. К ним отнесены специалисты, осуществляющие терапию и уход за онкологическими больными, пациентами с вторичными иммунодефицитами (вирус иммунодефицита человека и синдром приобретенного иммунного дефицита), работники реанимационных бригад [5–9]. Эти специалисты чаще других наблюдают неблагоприятные для пациентов исходы и имеют постоянные существенные эмоциональные нагрузки и хронический стресс. В зарубежных и отечественных исследованиях показано, что у большинства онкологов выявлены признаки ПВ различного уровня выраженности [5, 10, 11].

Проблема ПВ у врачей-гематологов изучена недостаточно. Несмотря на то что число представителей данной специальности крайне невелико, они очень востребованы (дефицит профильных сотрудников

в России достигает 30 %). Имеются единичные исследования, изучающие особенности формирования ПВ у врачей-гематологов [12, 13]. Так, в опубликованном в 2020 г. отечественном исследовании, посвященном изучению качества жизни врачей-гематологов из разных регионов России, впервые проанализировано формирование ПВ у врачей этой специальности [14].

Новым вызовом для медицинского сообщества стала пандемия COVID-19, когда с марта 2020 г. были введены особые «красные зоны» для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией и обсервационные отделения, в которые изолировались пациенты в целях дообследования и уточнения статуса по данной инфекции. К настоящему времени проведено значительное количество исследований, посвященных проблеме ПВ медицинских работников в период пандемии COVID-19 [13, 15–18]. Установлено, что пандемия новой коронавирусной инфекции связана с множеством факторов, которые могут оказать неблагоприятное воздействие на формирование ПВ у медицинских работников. К таковым относятся высокая рабочая нагрузка, вводимые ограничительные меры, страх перед болезнью, отсутствие и нехватка средств индивидуальной защиты, риск заражения новой коронавирусной инфекцией, длительный период изоляции, финансовая нестабильность, недостаточность (на первом этапе) накопленных знаний о новом малоизученном заболевании, ощущение дискриминации и/или стигматизации.

Заслуживает внимания отечественное исследование, проведенное в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в «первую волну» пандемии, в котором анализировали выраженность симптомов депрессии и тревоги, ПВ и эмоционального дистресса у сотрудников, оказывающих помощь пациентам с COVID-19. Согласно полученным данным, симптомы депрессии средней и выраженной степеней тяжести отмечались у 8,3 % сотрудников, у 6,7 % имели место суицидальные мысли, у 30,2 % наблюдались высокие показатели тревоги, у 35 % — выраженное ЭИ [13].

Отдельно отметим одно из первых отечественных исследований КЖ-Ков-21 (Качество жизни на фоне пандемии коронавируса), в котором изучалось качество жизни жителей разных регионов России, в том числе психологические проблемы и выраженность ПВ на фоне пандемии COVID-19 у медицинских работников. Было установлено, что почти половина врачей, оказывающих плановую медицинскую помощь во время пандемии, испытывали ПВ [18].

Исследований, в которых изучены особенности формирования синдрома ПВ у врачей-гематологов

и сотрудников гематологического стационара во время пандемии COVID-19, в доступной литературе не обнаружено. С учетом особенностей работы с пациентами, которые чаще всего имеют неблагоприятный долгосрочный прогноз и тяжелое течение заболевания, большая вероятность высокого уровня синдрома ПВ может иметь место именно в этой группе медицинского персонала. Кроме этого, определение степени выраженности и факторов риска развития синдрома ПВ у медицинского персонала гематологического стационара может быть крайне важным для разработки рекомендаций по профилактике данного состояния.

Цель исследования — изучить степень сформированности ПВ среди врачей-гематологов и среднего медицинского персонала гематологических отделений лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) федерального и регионального подчинения в условиях пандемии COVID-19 и выявить факторы, обуславливающие его развитие.

Материалы и методы

Исследование проводили в период с июля по сентябрь 2022 г. в форме одномоментного онлайн-опроса врачей-гематологов и среднего медицинского персонала гематологических отделений ЛПУ федерального и регионального подчинения в разных городах России. Исследование одобрено локальным комитетом по биоэтической этике НМИЦ гематологии (выписка № 165 заседания локального этического комитета от 30.06.2022).

Для оценки ПВ использовали опросник Maslach Burnout Inventory (MBI) [19]. Опросник содержит 22 утверждения, касающихся чувств и переживаний, связанных с профессиональной деятельностью, отношениями с коллегами и пациентами. Оценка каждого пункта опросника проводится с помощью 7-балльной шкалы от «0» (никогда) до «6» (ежедневно). Оцениваются 3 основных компонента выгорания: ЭИ, деперсонализация¹ (ДП) и редукция персональных достижений (РПД), или потеря мотивации. Шкале ЭИ соответствует 9 вопросов, шкале ДП — 5, шкале РПД — 8. Максимальное число баллов по шкале ЭИ составляет 45, по шкале ДП — 25, по шкале РПД — 40. По шкале ЭИ имеются следующие градации степени выраженности проблемы: высокая степень — ≥ 25 баллов, средняя степень — 16–24 балла, низкая степень — 0–15 баллов; по шкале ДП: высокая степень — ≥ 11 баллов, средняя степень — 6–10 баллов, низкая степень — 0–5 баллов; по шкале РПД: высокая степень — ≤ 30 баллов, средняя степень — 31–36 баллов, низкая степень — ≥ 37 баллов. Русская

¹В нашей работе термин «деперсонализация» используется не в качестве обозначения психопатологического симптома, характеризующегося расстройством самовосприятия личности и отчуждением ее психических свойств, а для определения негативной, малоэмоциональной или чрезмерно отстраненной реакции на различные аспекты профессиональной деятельности, попытки установить дистанцию между собой и получателями услуг (в данном случае — пациентами) в соответствии с критериями С. Maslach, одной из первых обратившейся к проблеме ПВ [19].

версия опросника находится в свободном доступе для использования в научных исследованиях и клинической практике [20].

Использовали опросный лист на основе интернет-ресурса (Google-формы), ссылку для заполнения которого рассылали специалистам централизованно по электронной почте, а также с помощью мессенджеров (WhatsApp). Анонимное анкетирование специалистов проводили после подтверждения их добровольного согласия на участие в исследовании.

Опросный лист, помимо MBI, включал вопросы, имеющие отношение к факторам, которые могут быть связаны с формированием синдрома ПВ. Рассматривали 3 группы факторов — общие (пол, возраст, семейный статус, характер проживания, наличие хронических заболеваний, удовлетворенность материальным положением), профессиональные (стаж работы, подразделение, принадлежность к врачам или среднему медицинскому персоналу, наличие профессионального стресса, по мнению специалистов, работа в «красной зоне» во время пандемии COVID-19, объем работы в период пандемии по сравнению с таковым до пандемии и др.), а также сопутствующие (характер отношения к пандемии COVID-19 и связанных с ней проблем в повседневной жизни (потеря близких из-за COVID-19), степень удовлетворенности уровнем использования мер индивидуальной защиты в отделении и др.).

Также для оценки качества жизни и тревоги/депрессии в опросный лист были включены соответствующие методики.

Оценку качества жизни проводили с использованием краткого опросника Всемирной организации здравоохранения для оценки качества жизни (WHOQOL-BREF). Опросник WHOQOL-BREF состоит из 26 пунктов, первые 2 из которых представляют собой отдельные вопросы для оценки респондентом качества жизни и удовлетворенности состоянием здоровья [21]. Остальные 24 вопроса группируются в 4 домена: физического благополучия (вопросы относительно физической боли, дискомфорта, жизненной активности, энергии, усталости, мобильности, сна и отдыха), психологического благополучия (вопросы о положительных и отрицательных эмоциях, мышлении, обучаемости, памяти, самооценке, внешнем виде), социального благополучия (вопросы о личных отношениях, социальной поддержке, сексуальной активности) и окружающей среды (финансовые ресурсы, физическая безопасность и защищенность, медицинская и социальная помощь, семейные отношения, возможность приобретения новой информации и навыков, окружающая среда вокруг, транспорт). Варианты ответов представлены в виде 5-балльной шкалы от 1 до 5, где «1» соответствует низкой, а «5» — высокой оценке того или иного показателя. Шкалирование данных предполагает расчет показателей согласно шкале от 0 до 100 баллов — чем выше балл, тем лучше каче-

ство жизни. Русская версия опросника WHOQOL-BREF адаптирована специалистами НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева [22], получено разрешение на ее использование в данном наблюдательном исследовании.

Для определения уровня тревоги/депрессии использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Шкала содержит 14 пунктов; каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность) баллов [23]. При интерпретации результатов учитывается суммарный показатель по каждой из 2 субшкал, при этом выделяются 3 области его значений: 0–7 баллов — норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги/депрессии), 8–10 баллов — пограничный уровень тревоги/депрессии, ≥11 баллов — повышенный уровень тревоги/депрессии. Русская версия опросника находится в свободном доступе для использования в научных исследованиях и клинической практике.

Дополнительно проведен анализ уровня ПВ среди специалистов из одного федерального центра в сравнении с имеющимися данными на апрель — май 2021 г., полученными через год после начала пандемии COVID-19.

Статистический анализ. Данные описательной статистики представляли в виде числа наблюдений, процентных долей, средних арифметических значений, стандартных отклонений, медиан, диапазонов, 95 % доверительных интервалов (ДИ). Проверку на нормальность распределения проводили с использованием статистического критерия Шапиро–Уилка. Сравнение средних в группах выполняли с помощью критерия Стьюдента или U-критерия Манна–Уитни для парных сравнений и критерия Краскела–Уоллиса для множественных сравнений. Для изучения взаимосвязей между признаками применяли корреляционный и логистический регрессионный анализы, а также χ^2 -критерий. Для проведения логистической регрессии использовали метод единовременного введения всех переменных. Для выполнения многофакторного анализа в модель включали все факторы при условии отсутствия высоких корреляций между ними ($r < 0,7$) независимо от уровня их значимости на этапе однофакторного анализа. При выборе окончательной наиболее состоятельной многофакторной модели учитывали уровень ее значимости ($p < 0,05$), величину $-2LL$ и R^2 Нэйджелкерка. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения SPSS 23.0.

Результаты

Характеристика выборки

Всего в онлайн-опросе приняли участие 162 специалиста. Из них 106 человек работают в гематологических

отделениях ЛПУ федерального подчинения и 56 — в гематологических отделениях ЛПУ регионального подчинения. Общая характеристика выборки представлена в табл. 1.

Большинство специалистов (83,9 %) были в возрасте от 20 до 49 лет. Женщины составили 84,6 % выборки. Среди опрошенных 55 % являлись врачами-гематологами.

У 43,2 % опрошенных имелись хронические заболевания. Среди них наиболее часто указаны заболевания органов дыхания (26,5 %) и сердечно-сосудистой системы (19,4 %).

Медиана общего профессионального стажа составила 10 лет. У более половины специалистов (53,1 %) длительность стажа составила ≥ 10 лет. Подавляющее большинство опрошенных (97 %) работали в режиме

Таблица 1. Общая характеристика специалистов, принявших участие в исследовании

Table 1. Characteristics of specialists who participated in the survey

Параметр Parameter	Значение Value
Возраст, лет: Age, years: среднее значение $\pm$ стандартное отклонение mean $\pm$ standard deviation диапазон range	37,1 $\pm$ 10,5 20–64
Распределение по возрасту, n (%): Distribution according to age, n (%):	
20–29 лет 20–29 years	52 (32,1)
30–39 лет 30–39 years	49 (30,2)
40–49 лет 40–49 years	35 (21,6)
50–64 года 50–64 years	26 (16,1)
Пол, n (%): Gender, n (%):	
мужской male	25 (15,4)
женский female	137 (84,6)
Семейное положение, n (%): Marital status, n (%):	
женат/замужем married	84 (51,9)
холост/не замужем not married	52 (32,1)
разведены divorced	20 (12,3)
вдовцы/вдовы widowers/widows	6 (3,7)
Характер проживания, n (%): Way of living, n (%):	
с членами семьи with the family	124 (77,0)
один(-а) alone	37 (23,0)

Хронические заболевания, n (%): Chronic diseases, n (%):	
есть yes	70 (43,2)
нет no	92 (56,8)
Образование, n (%): Education, n (%):	
высшее university degree	101 (62,3)
среднее специальное college	61 (37,7)
Должность, n (%): Position, n (%):	
врач physician	89 (54,9)
средний медицинский персонал nurse	73 (45,1)
Уровень подчинения лечебно-профилактического учреждения, n (%): Type of medical center, n (%):	
региональный regional	56
федеральный federal	106
Общий профессиональный стаж, лет: Professional experience, years:	
среднее значение $\pm$ стандартное отклонение mean $\pm$ standard deviation	13,2 $\pm$ 10,1
медиана median	10
диапазон range	0,17–42
Распределение по длительности стажа, n (%): Distribution according to professional experience, n (%):	
менее 5 лет less than 5 years	40 (24,7)
5–9 лет 5–9 years	36 (22,2)
10–15 лет 10–15 years	28 (17,3)
более 15 лет more than 15 years	58 (35,8)
Длительность работы в данном учреждении, лет: Duration of work in the center, years:	
среднее значение $\pm$ стандартное отклонение mean $\pm$ standard deviation	8,3 $\pm$ 8,2
медиана median	5
диапазон range	0,1–32,0
Режим работы, n (%): Working schedule, n (%):	
полный рабочий день full time work	157 (97,0)
неполный рабочий день part time	5 (3,0)
Работа в «красной зоне», n (%): Work in "red zone", n (%):	
да yes	49 (30,2)
нет no	113 (69,8)

полного рабочего дня (средняя продолжительность рабочей смены $13 \pm 6,4$ (6–36) ч). Также 60,5 % участвующих в исследовании специалистов имели ночные дежурства (в среднем 6 (1–11) ночных смен в месяц). Большинство специалистов были в отпуске на протяжении последнего года, 4,3 % имели отпуск более года назад.

Во время пандемии в «красной зоне» работали 30,2 % специалистов. Существенное увеличение объема работы в период пандемии по сравнению с таковым до пандемии субъективно отмечали 20,4 % специалистов, незначительное увеличение – 15,4 %, у остальных (64,2 %) объем работы остался без изменения. Время на отдых в период пандемии уменьшилось у 48,8 % специалистов. Удовлетворены уровнем использования мер индивидуальной защиты в отделении 81,5 % опрошенных.

Среди участвующих в исследовании специалистов большинство (78,4 %) перенесли коронавирусную инфекцию, остальные (21,6 %) не болели или не уверены, что перенесли COVID-19. Потеряли близких из-за новой коронавирусной инфекции 21 % опрошенных. На вопрос о том, как часто за время пандемии COVID-19 выявлялась коронавирусная инфекция у пациентов в отделении, ответы распределились следующим образом: 49,4 % – часто, 24,7 % – очень часто, 25,3 % – единичные случаи, ни разу – 0,6 %.

Характеристика профессионального выгорания у врачей-гематологов и среднего медицинского персонала гематологических отделений

В табл. 2 представлено распределение специалистов согласно выраженности проблем, связанных с ПВ, – ЭИ, ДП и РПД, а также средние показатели по шкалам опросника MBI.

Более чем у половины специалистов (51,9 %) отмечалась высокая степень ЭИ, у 23,4 % – средняя

степень и у 24,7 % – низкая степень. Высокий уровень ДП выявлен у 39,5 % специалистов, средний уровень – у 35,8 % и низкий уровень – у 24,7 %. Высокий уровень РПД наблюдали у четверти (25,9 %) специалистов, средний уровень – у 42 % и низкий уровень – у 32,1 %.

На рис. 1 представлены средние показатели ПВ в группах специалистов, между которыми были обнаружены значимые различия по разным компонентам ПВ.

Как видно из рис. 1, у врачей, по сравнению со средним медицинским персоналом, значимо выше все показатели ПВ (ЭИ: 26,6 против 19,8; $p < 0,001$; ДП: 11,0 против 7,7; $p < 0,001$; РПД: 32,7 против 35,3; $p = 0,007$). Уровень проблем по всем компонентам ПВ у специалистов, работающих в федеральных ЛПУ, значимо ниже, чем у специалистов из медицинских учреждений регионального уровня подчинения (ЭИ: 22,0 против 26,6; $p = 0,014$; ДП: 8,8 против 10,8; $p = 0,02$; РПД: 34,7 против 32,2; $p = 0,039$). У специалистов, работавших в «красной зоне», наблюдали большую степень выраженности ЭИ и ДП, чем у тех, кто не работал в «красной зоне». При этом уровень ДП у специалистов, работавших в «красной зоне» во время пандемии COVID-19, был значимо выше, чем у не работавших в «красной зоне» (11,0 против 8,9; $p = 0,009$). У специалистов, объем работы которых увеличился во время пандемии, степень выраженности всех компонентов ПВ была значимо выше по сравнению с таковой у специалистов, объем работы которых остался без изменений (ЭИ: 26,4 против 22,1; $p = 0,009$; ДП: 10,6 против 8,9; $p = 0,045$; РПД: 32,1 против 34,9; $p = 0,007$). Также наблюдали более выраженные проблемы по всем компонентам ПВ у специалистов, которые не удовлетворены мерами индивидуальной защиты по сравнению со специалистами, удовлетворенными данными мерами. При этом уровень ЭИ (28,5 против 22,5; $p = 0,003$) и ДП (13,0 против 8,8; $p < 0,001$) значимо

Таблица 2. Показатели профессионального выгорания у специалистов согласно шкалам опросника MBI

Table 2. Professional burnout characteristics according to MBI scores among specialists

Шкала опросника MBI MBI scale	Выраженность проблем, среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, баллы Severity, mean $\pm$ standard deviation, scores	Степень выраженности проблем Level of severity					
		низкая low		средняя moderate		высокая high	
		Баллы Scores	n (%)	Баллы Scores	n (%)	Баллы Scores	n (%)
Эмоциональное истощение Emotional exhaustion	$23,6 \pm 10,0$	0–15	40 (24,7)	16–24	38 (23,4)	≥ 25	84 (51,9)
Деперсонализация Depersonalization	$9,5 \pm 5,2$	0–5	40 (24,7)	6–10	58 (35,8)	≥ 11	64 (39,5)
Редукция персональных достижений, или потеря мотивации Personal accomplishment	$33,9 \pm 6,3$	≥ 37	52 (32,1)	31–36	68 (42,0)	≤ 30	42 (25,9)

Примечание. MBI – опросник профессионального выгорания.

Note. MBI – Maslach Burnout Inventory.

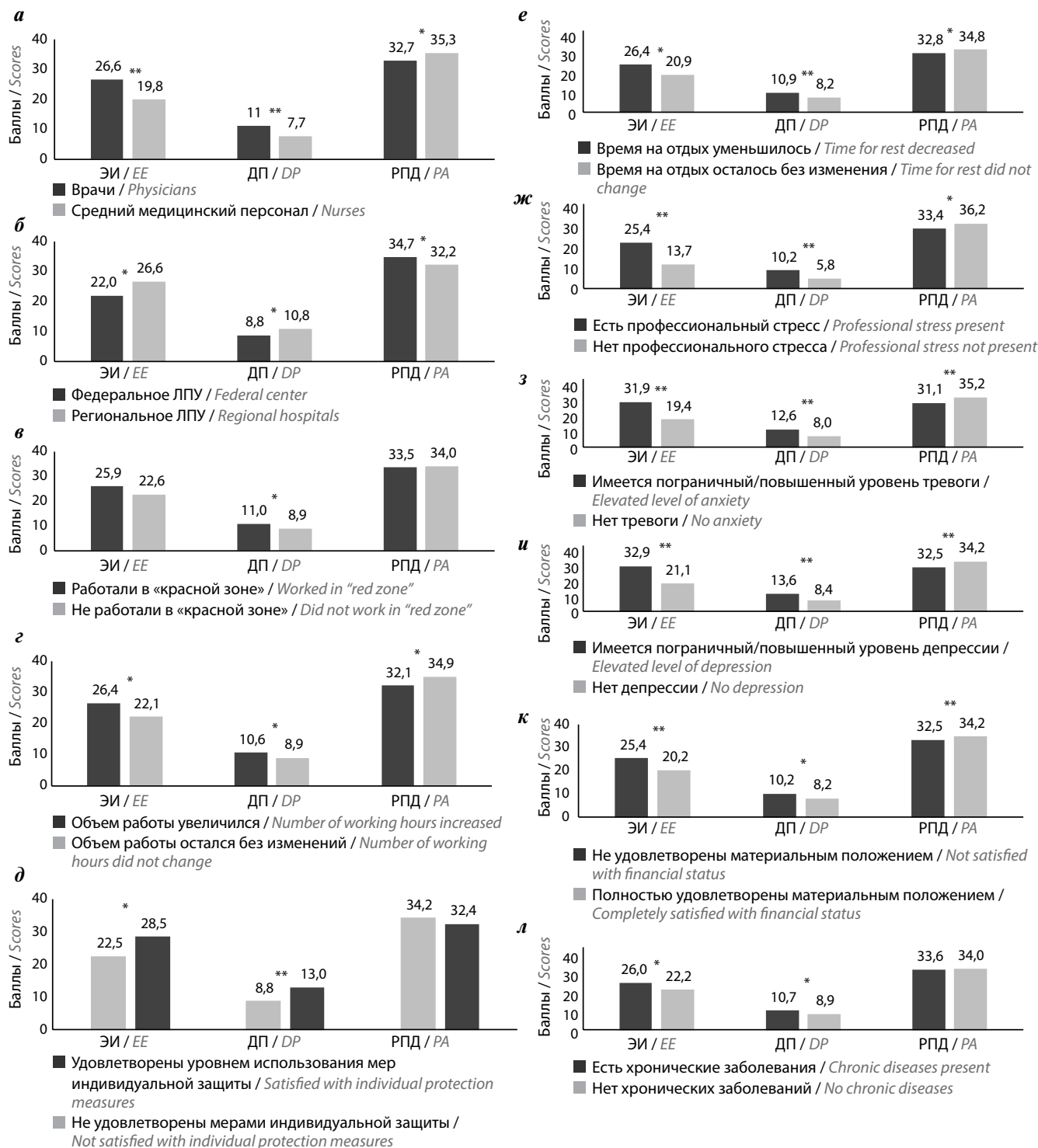


Рис. 1. Средние значения компонентов профессионального выгорания в группах специалистов: а – врачи или средний медицинский персонал; б – уровень подчинения лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) (федеральный/региональный); в – работали/не работали в «красной зоне»; г – объем работы увеличился/остался без изменений; д – удовлетворены/не удовлетворены мерами индивидуальной защиты; е – уменьшилось/осталось без изменения время на отдых; ж – наличие/отсутствие профессионального стресса; з – наличие пограничного/повышенного уровня тревоги; и – наличие пограничного/повышенного уровня депрессии; к – полностью удовлетворены/не удовлетворены материальным положением; л – имеют/не имеют хронические заболевания. ЭИ – эмоциональное истощение; ДП – деперсонализация; РПД – редукция персональных достижений, для РПД чем выше балл, тем меньше выражена редукция персональных достижений. * $p < 0,05$; ** $p \leq 0,001$

Fig. 1. Means in different groups: а – physicians/nurses; б – work in federal centers/in regional hospitals; в – worked/did not work in COVID-19 "red zone"; г – the number of working hours increased/did not change; д – satisfied/not satisfied with individual protection measures; е – time for rest decreased/did not change; ж – professional stress present/not present; з – elevated level of anxiety/no anxiety; и – elevated level of depression/no depression; к – satisfied/not satisfied with their financial status; л – with/without chronic diseases. EE – emotional exhaustion; DP – depersonalization; PA – personal accomplishment. The higher the score for EE and DP scales, the higher burnout; the lower the score for PA scale, the higher burnout. * $p < 0,05$; ** $p \leq 0,001$

Таблица 3. Характеристика специалистов, имеющих ПВ, и без признаков ПВ

Table 3. Characteristics of specialists with/without PB

Параметр Parameter	Есть синдром ПВ или его отдельные признаки Presence of PB or its signs	Нет ПВ No PB	p
Возраст, среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, лет Age, mean $\pm$ standard deviation, years	36,6 $\pm$ 10,2	36,9 $\pm$ 10,6	0,886
Распределение по возрасту, n (%): Distribution according to age, n (%):			
20–29 лет 20–29 years	30 (31,9)	20 (33,3)	0,791
30–39 лет 30–39 years	32 (34,0)	16 (26,7)	
40–49 лет 40–49 years	18 (19,1)	14 (23,3)	
50–64 года 50–64 years	14 (14,9)	10 (16,7)	
Пол, n (%): Gender, n (%):			
мужской male	15 (16)	10 (16,7)	0,907
женский female	79 (84)	50 (83,3)	
Хронические заболевания, n (%): Chronic diseases, n (%):			
нет no	56 (59,6)	42 (70,0)	0,190
есть yes	38 (40,4)	18 (30,0)	
Должность, n (%): Position, n (%):			
врач physician	65 (69,1)	23 (38,3)	<0,001
средний медицинский персонал nurse	29 (30,9)	37 (61,7)	
Общий профессиональный стаж, среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, лет Professional experience, mean $\pm$ standard deviation, years	12,9 $\pm$ 9,7	12,5 $\pm$ 9,9	0,683
Удовлетворенность материальным положением, n (%): Satisfaction with financial status, n (%):			
не удовлетворены not satisfied	68 (73,1)	33 (55,9)	0,029
полностью удовлетворены completely satisfied	25 (26,9)	26 (44,1)	
Уровень подчинения лечебно-профилактического учреждения, n (%): Type of medical center, n (%):			
федеральный federal	55 (58,5)	46 (76,7)	0,021
региональный regional	39 (41,5)	14 (23,3)	
Объем работы во время пандемии, n (%): Working hours during pandemic, n (%):			
не изменился did not change	54 (57,4)	45 (75,0)	0,027
увеличился increased	40 (42,6)	15 (25,0)	
Уменьшение времени на отдых в условиях пандемии, n (%): Decrease of time for rest, n (%):			
нет no	39 (41,5)	39 (65,0)	0,004
да yes	55 (58,5)	21 (35,0)	

Окончание табл. 3

End of table 3

Параметр Parameter	Есть синдром ПВ или его отдельные признаки Presence of PB or its signs	Нет ПВ No PB	<i>p</i>
Работа в «красной зоне», <i>n</i> (%): Work in "red zone", <i>n</i> (%): нет по да yes	60 (63,8) 34 (36,2)	46 (76,7) 14 (23,3)	0,094
Удовлетворенность уровнем мер индивидуальной защиты, <i>n</i> (%): Satisfaction of individual protection measures, <i>n</i> (%): нет по да yes	27 (28,7) 67 (71,3)	2 (3,3) 58 (96,7)	<0,001
Наличие профессионального стресса, <i>n</i> (%): Presence of professional stress, <i>n</i> (%): нет по да yes	7 (7,4) 87 (92,6)	16 (26,7) 44 (73,3)	0,003
Наличие пограничного/повышенного уровня тревоги, <i>n</i> (%): Presence of anxiety, <i>n</i> (%): нет по да yes	45 (47,9) 49 (52,1)	56 (93,3) 4 (6,7)	<0,05
Наличие пограничного/повышенного уровня депрессии, <i>n</i> (%): Presence of depression, <i>n</i> (%): нет по да yes	60 (63,8) 34 (36,2)	59 (98,3) 1 (1,7)	<0,05
Уровень ФБ по опроснику WHOQOL-BREF, среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, баллы PWB by WHOQOL-BREF, mean $\pm$ standard deviation, scores	62,5 $\pm$ 15,2	76,3 $\pm$ 11,3	<0,001
Уровень ПБ по опроснику WHOQOL-BREF, среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, баллы PsWB by WHOQOL-BREF, mean $\pm$ standard deviation, scores	59,7 $\pm$ 15,1	77,2 $\pm$ 12,7	<0,001
Уровень СБ по опроснику WHOQOL-BREF, среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, баллы SR by WHOQOL-BREF, mean $\pm$ standard deviation, scores	61,5 $\pm$ 18,6	75,4 $\pm$ 15,3	<0,001

Примечание. ПВ — профессиональное выгорание; WHOQOL-BREF — краткий опросник Всемирной организации здравоохранения для оценки качества жизни; ФБ — физическое благополучие; ПБ — психологическое благополучие; СБ — социальное благополучие.

Note. PB — professional burnout; WHOQOL-BREF — the World Health Organization Brief Quality of Life Questionnaire; PWB — physical wellbeing; PsWB — psychological wellbeing; SR — social relationship.

выше у первых. У специалистов, которые отметили, что их время на отдых уменьшилось в период пандемии, все показатели ПВ значимо выше, чем у тех, у кого, по их мнению, время отдыха не изменилось (ЭИ: 26,4 против 20,9; $p = 0,002$; ДП: 10,9 против 8,2; $p < 0,001$; РПД: 32,8 против 34,8; $p = 0,046$). У специалистов, отметивших наличие профессионального стресса, также все показатели ПВ значимо выше, чем у специалистов, не имеющих профессионального

стресса (ЭИ: 25,4 против 13,7; $p < 0,001$; ДП: 10,2 против 5,8; $p < 0,001$; РПД: 33,4 против 36,2; $p = 0,031$). Показатели ЭИ и ДП значимо выше у специалистов, имеющих пограничный/повышенный уровень тревоги и/или депрессии (для тревоги ЭИ: 31,9 против 19,4; $p < 0,001$; ДП: 12,6 против 8,0; $p < 0,001$, для депрессии ЭИ: 32,9 против 21,1; $p < 0,001$; ДП: 13,6 против 8,4; $p < 0,001$), показатели РПД значимо выше у специалистов с пограничным/повышенным уровнем тревоги

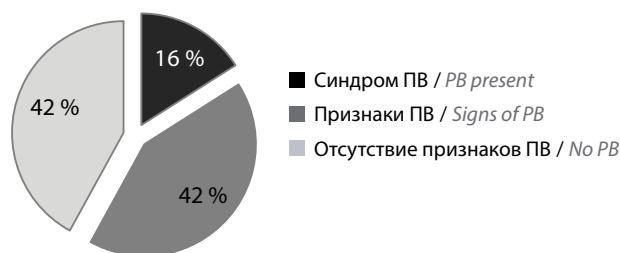


Рис. 2. Распределение специалистов по степени сформированности синдрома профессионального выгорания (ПВ)

Fig. 2. Distribution of specialists according to the level of professional burnout (PB)

(31,1 против 35,2; $p < 0,001$). Кроме этого, у специалистов, имеющих недостаточную удовлетворенность материальным положением, показатели ЭИ и ДП выше, чем у тех, кто полностью удовлетворен своим материальным положением (ЭИ: 25,4 против 20,2; $p = 0,001$; ДП: 10,2 против 8,2; $p = 0,024$). У специалистов, имеющих хронические заболевания, также имелаась большая степень выраженности ЭИ и ДП, чем у специалистов без хронических заболеваний (ЭИ: 26,0 против 22,2; $p = 0,02$; ДП: 10,7 против 8,9; $p = 0,037$).

Распределение специалистов по степени сформированности синдрома ПВ представлено на рис. 2. У 16 % специалистов выявлен полностью сформированный синдром ПВ (высокая выраженность проблем по всем 3 компонентам), в то время как у 42 % отмечались его отдельные признаки.

В табл. 3 представлены основные характеристики специалистов, которые имеют ПВ или его отдельные признаки, а также без ПВ.

Самую крупную группу специалистов, имеющих сформированный синдром ПВ или его отдельные признаки, составили лица от 20 до 39 лет (65,9 %), 84 % — женщины. В группе без ПВ доля специалистов 20–39 лет составила 60 %, 83,3 % — женщины. При сравнении характеристик групп специалистов с ПВ и без него выявлен ряд различий. Отметим, что среди специалистов с ПВ или его отдельными признаками преобладают те, кто работает в региональных ЛПУ, по сравнению со специалистами без ПВ (41,5 % против 23,3 %; $p = 0,021$), а также больше доля врачей (69,1 % против 38,3; $p < 0,001$), специалистов, не удовлетворенных материальным положением (73,1 % против 55,9 %; $p = 0,029$) и уровнем мер индивидуальной защиты (28,7 % против 3,3 %; $p < 0,001$), специалистов, объем работы которых во время пандемии увеличился (42,6 % против 25,0 %; $p = 0,027$), а время на отдых уменьшилось (58,5 % против 35,0 %; $p = 0,004$). Наличие профессионального стресса, пограничного/повышенного уровня тревоги/депрессии отмечается у большего числа специалистов, относящихся к группе с ПВ, по сравнению с группой без ПВ (соответственно 92,6 % против 73,3 %; $p = 0,003$; 52,1 % против 6,7 %; $p < 0,05$; 36,2 % против 1,7 %; $p < 0,05$). Среди специалистов без ПВ статистически значимо выше средние показатели физического, психологического

и социального благополучия по опроснику WHOQOL-BREF (соответственно 76,3 против 62,5; 77,2 против 59,7; 75,4 против 61,5; $p < 0,001$). В группах с ПВ и без него были сопоставимы доли специалистов, которые работали в «красной зоне» (36,2 % против 23,3 %; $p > 0,05$). Также группы не отличались по возрасту и распределению согласно полу, наличию хронических заболеваний и длительности профессионального стажа ($p > 0,05$).

Отдельно анализировали ответы на вопросы анкеты, характеризующие причины профессионального стресса у врачей-гематологов и среднего медицинского персонала гематологических отделений. Отмечено наличие профессионального стресса у 137 (84,6 %) специалистов. Специалисты могли указать несколько пунктов из предложенного списка причин профессионального стресса. Более трети специалистов назвали такие причины профессионального стресса, как большой объем работы (61,3 %), организационные трудности (48,2 %), беспокойство за безопасность семьи из-за COVID-19 (33,6 %). Также специалисты могли указать в анкете самые серьезные изменения, которые возникли в их профессиональной жизни в связи с пандемией. На 1-й вопрос 44 (27,2 %) специалиста оставили свои комментарии, среди которых в том числе были следующие: большое количество летальных исходов среди пациентов, сложный этический выбор (кому из больных отдать последний аппарат искусственной вентиляции легких), отсутствие возможности очного обучения и обмена опытом, кадровый дефицит, низкая оплата труда, увеличение количества обязанностей, изоляция и отрыв от семьи, страх за родных, осложнения после перенесенной коронавирусной инфекции у самих специалистов. Около четверти специалистов (24,7 %) отметили наличие значительных проблем в работе в связи с пандемией, среди которых наиболее существенными были указаны высокая летальность больных гематологического профиля, недоступность специализированной помощи из-за перепрофилирования стационаров, невозможность оказания помощи всем нуждающимся, сложности маршрутизации, избыточный объем заполняемой документации, недостаток персонала и др.

Дополнительно проанализировано мнение специалистов в отношении мер поддержки в условиях пандемии COVID-19. В качестве наиболее важных мер поддержки специалисты называли информацию со стороны руководства о текущей ситуации и задачах (64,2 %), материальное поощрение (59,3 %), поддержку со стороны коллег (53,1 %) и семьи (43,2 %), возможность делать перерывы для отдыха (38,9 %).

Отдельно провели анализ ПВ среди специалистов одного федерального центра. В табл. 4 и рис. 3 представлены показатели ПВ согласно опроснику MBI у специалистов гематологических отделений федерального центра через 1 и 2 года после начала пандемии COVID-19.

Таблица 4. Показатели профессионального выгорания у врачей-гематологов и среднего медицинского персонала федерального центра по результатам опроса через 1 год ($n = 60$) и 2 года ($n = 88$) после начала пандемии COVID-19Table 4. Professional burnout characteristics of hematologists and nurses in a federal center according to the surveys after one ($n = 60$) and two ($n = 88$) years from COVID-19 pandemic outbreak

Шкала опросника MBI MBI scale	Выраженность проблем, среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, баллы Severity, mean $\pm$ standard deviation, scores		Степень выраженности проблем, n (%) Level of severity, n (%)					
			низкая low		средняя moderate		высокая high	
	Первый опрос First survey	Второй опрос Second survey	Первый опрос First survey	Второй опрос Second survey	Первый опрос First survey	Второй опрос Second survey	Первый опрос First survey	Второй опрос Second survey
Эмоциональное истощение Emotional exhaustion	18,6 $\pm$ 7,3	22,1 $\pm$ 10,4	28 (46,7)	30 (34,1)	25 (41,7)	14 (15,9)	7 (11,7)	44 (50,0)
Деперсонализация Depersonalization	5,9 $\pm$ 4,6	8,7 $\pm$ 4,8	42 (70)	28 (31,8)	11 (18,3)	34 (38,6)	7 (11,7)	26 (29,5)
Редукция персональных достижений, или потеря мотивации Personal accomplishment	36,5 $\pm$ 5,2	34,4 $\pm$ 5,8	52 (86,7)	31 (35,2)	7 (11,7)	38 (43,2)	1 (1,6)	19 (21,6)

Примечание. MBI – Maslach Burnout Inventory (опросник профессионального выгорания).

Note. MBI – Maslach Burnout Inventory.

Через 1 год после начала пандемии практически у половины специалистов (46,7 %) отмечалось ЭИ низкой степени, у 41,7 % – средней степени и только у 11,7 % – высокой степени. Напротив, через 2 года после начала пандемии у половины специалистов (50 %) выявлялось ЭИ высокой степени, у 15,9 % – средней степени, у 34,1 % – низкой степени. При 1-м опросе у большинства специалистов (70 %) выявлен низкий уровень ДП, у 18,3 % – средний уровень и у только у 11,7 % – высокий уровень. Через год после 1-го опроса у трети специалистов (29,5 %) имелась ДП высокой степени, у 38,6 % – средней степени, у 31,8 % – низкой степени. При 1-м и 2-м опросах высокий уровень РПД наблюдали у 1,6 и 21,6 % специалистов, средний уровень – у 11,7 и 43,2 % и низкий уровень – у 86,7 и 35,2 соответственно (см. табл. 4). Через год после начала пандемии у большинства специалистов отсутствовали признаки ПВ (81,7 %), у 18,3 % выявлялись его отдельные признаки, не было специалистов с полностью сформированным синдромом ПВ. Во время 2-го опроса, напротив, у 52,3 % опрошенных имелись отдельные признаки (38,6 %) или сформированный синдром ПВ (13,7 %) (см. рис. 3).

Факторы, ассоциированные с развитием профессионального выгорания у врачей-гематологов и среднего медицинского персонала гематологических отделений

Для определения факторов, которые связаны с наличием у специалистов сформированного синдрома

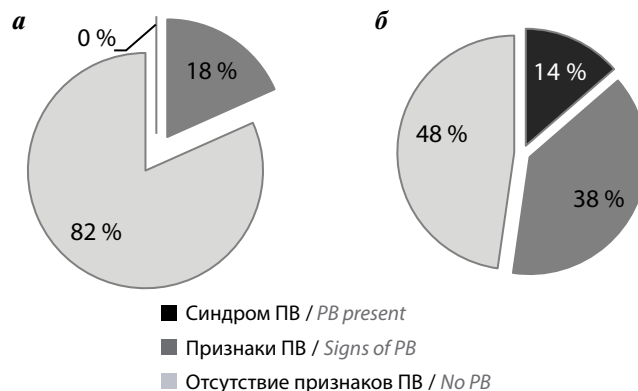
**Рис. 3.** Распределение специалистов федерального центра по степени сформированности синдрома профессионального выгорания (ПВ) по результатам опроса через 1 год (а) и 2 года (б) после начала пандемии COVID-19

Fig. 3. Distribution of specialists according to professional burnout (PB) level after one (a) and two (b) years from COVID-19 pandemic outbreak

ПВ или его отдельных признаков, нами был выполнен регрессионный логистический анализ. В качестве независимых переменных, которые могут являться предикторами ПВ, рассматривали факторы, для которых продемонстрирована значимая корреляция с наличием ПВ. К таким факторам отнесены увеличение объема работы ($\phi = 0,179$; $p = 0,027$), неудовлетворенность мерами индивидуальной защиты ($\phi = 0,317$; $p < 0,001$), наличие профессионального стресса ($\phi = 0,263$; $p = 0,001$), должность врача ($\phi = 0,304$; $p < 0,001$), региональный уровень подчинения ЛПУ ($\phi = 0,186$; $p = 0,021$),

уменьшение времени на отдых ($\phi = 0,229$; $p = 0,004$), неудовлетворенность материальным положением ($\phi = 0,177$; $p = 0,029$), наличие пограничного/повышенного уровня тревоги ($\phi = 0,467$; $p < 0,001$), депрессии ($\phi = 0,402$; $p < 0,001$), а также сниженные уровни физического ($r = 0,485$; $p = 0,001$), психологического ($r = 0,598$; $p < 0,001$) и социального ($r = 0,466$; $p < 0,001$) благополучия. Между независимыми переменными не выявлено корреляции высокой степени ($p < 0,7$). Результаты однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа представлены в табл. 5.

В ходе однофакторного анализа обнаружены статистически значимые ассоциации между ПВ и увеличением объема работы (отношение шансов (ОШ) = 2,222; $p = 0,028$), неудовлетворенностью мерами индивидуальной защиты (ОШ 11,687; $p = 0,001$), материальным положением (ОШ 2,143; $p = 0,03$), наличием профессионального стресса (ОШ 4,519; $p = 0,002$), принадлежностью опрошенных специалистов к группе врачей (ОШ 3,606; $p < 0,001$), региональным уровнем подчинения ЛПУ относительно федерального (ОШ 2,330; $p = 0,022$), уменьшением времени на отдых (ОШ 2,619; $p = 0,005$), уровнями тревоги (ОШ 1,651; $p = 0,001$) и депрессии (ОШ 1,570; $p < 0,001$), а также уровнями физического (ОШ 0,923; $p < 0,001$), психологического (ОШ 0,910; $p < 0,001$) и социального (ОШ 0,950; $p < 0,001$) благополучия.

Второй этап регрессионного анализа был направлен на получение оптимальной многофакторной модели, описывающей с максимальными надежностью и достоверностью взаимосвязь отдельных факторов с вероятностью ПВ. В результате была предложена модель (см. табл. 5), включившая 4 независимых предиктора ПВ: принадлежность к врачам (ОШ 6,482; $p = 0,009$),

повышенный уровень тревоги (ОШ 1,601; $p < 0,001$) и депрессии (ОШ 1,666; $p < 0,001$), а также неудовлетворенность мерами индивидуальной защиты (ОШ 39,731; $p = 0,001$). Таким образом, вероятность ПВ существенно больше у врачей, чем у среднего медицинского персонала, а также при повышенном уровне депрессии и тревоги по опроснику HADS и неудовлетворенности специалистов уровнем мер индивидуальной защиты.

Обсуждение

Данное исследование посвящено изучению актуальной проблемы ПВ у врачей-гематологов и сотрудников гематологических отделений ЛПУ федерального и регионального подчинения в условиях пандемии COVID-19. С началом пандемии COVID-19 нагрузка на специалистов системы здравоохранения существенно возросла, у них в значительной степени обострились проблемы, связанные с ПВ. Об этом свидетельствуют многочисленные зарубежные и отечественные исследования, которые выполнены как в смешанных группах специалистов, так и среди врачей отдельных специальностей [13, 15, 18, 24, 25]. До настоящего времени публикаций, отражающих особенности формирования синдрома ПВ у врачей-гематологов в период пандемии COVID-19, в доступных информационных ресурсах не обнаружено. При этом следует отметить, что работа с пациентами гематологического профиля, которые чаще всего имеют неблагоприятный долгосрочный прогноз, тяжелое течение заболевания, требующее длительного лечения, создает для этой группы медицинских работников условия повышенного стресса и большой вероятности высокого уровня ПВ. Несмотря на то что число представителей данной специальности невелико, анализ степени сформированности ПВ и ассоциированных с ним факторов представляется

Таблица 5. Результаты регрессионного анализа

Table 5. Results of regression analysis

Независимый фактор* Independent factor*	Однофакторный анализ Univariate analysis			Многофакторный анализ** Multivariate analysis**		
	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Объем работы: Work schedule: увеличился increased не увеличился*** did not change***	0,028	2,222	1,089–4,534	0,524	0,636	0,158–2,562
Удовлетворенность уровнем использования мер индивидуальной защиты: Satisfaction with individual protection measures: не удовлетворены not satisfied удовлетворены*** satisfied***	0,001	11,687	2,664–51,272	0,001	39,731	4,577–344,883

Окончание табл. 5

End of table 5

Независимый фактор* Independent factor*	Однофакторный анализ Univariate analysis			Многофакторный анализ** Multivariate analysis**		
	p	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Удовлетворенность материальным положением: Satisfaction with financial status: не удовлетворены not satisfied полностью удовлетворены*** completely satisfied***	0,030	2,143	1,076–4,267	0,141	2,422	0,746–7,867
Наличие профессионального стресса: Presence of professional stress: да yes нет*** no***	0,002	4,519	1,732–11,796	0,779	0,779	0,137–4,444
Должность: Position: врач physician средний медицинский персонал*** nurse***	<0,001	3,606	1,827–7,117	0,009	6,482	1,609–6,113
Уменьшение времени на отдых: Decrease of time for rest: да yes нет*** no***	0,005	2,619	1,339–5,122	0,226	0,457	0,129–1,625
Уровень подчинения лечебно-профилактического учреждения: Type of medical center: региональный regional федеральный*** federal***	0,022	2,330	1,128–4,813	0,080	0,269	0,062–0,168
Уровень тревоги Level of anxiety	0,001	1,651	1,395–1,953	<0,001	1,601	1,248–2,055
Уровень депрессии Level of depression	<0,001	1,570	1,340–1,839	<0,001	1,666	1,278–2,172
Уровень ФБ по опроснику WHOQOL-BREF PWB by WHOQOL-BREF	<0,001	0,923	0,893–0,953	0,819	1,007	0,947–1,071
Уровень ПБ по опроснику WHOQOL-BREF PsWB by WHOQOL-BREF	<0,001	0,910	0,880–0,940	0,665	0,988	0,937–1,043
Уровень СБ по опроснику WHOQOL-BREF SR by WHOQOL-BREF	<0,001	0,950	0,928–0,973	0,281	0,978	0,938–1,019

*В качестве зависимой переменной рассматривали наличие сформированного синдрома профессионального выгорания или его признаков. **Метод одновременного введения всех переменных, $-2LL = 92,249$; R^2 Нэйджелкерка 0,702; $p < 0,001$. ***Референтная категория.

Примечание. WHOQOL-BREF – краткий опросник Всемирной организации здравоохранения для оценки качества жизни; ФБ – физическое благополучие; ПБ – психологическое благополучие; СБ – социальное благополучие.

*Dependent variable is presence of burnout syndrome or of its signs. **Method of simultaneous entry of all variables, $-2LL = 92.249$; R^2 Nagelkerke 0.702; $p < 0.001$. ***Reference category.

Note. WHOQOL-BREF – the World Health Organization Brief Quality of Life Questionnaire; PWB – physical wellbeing; PsWB – psychological wellbeing; SR – social relationship.

крайне актуальным для разработки эффективных мер психологической разгрузки, социальной защиты и материальной поддержки врачей в условиях затяжного профессионального стресса.

В результате исследования установлено, что сформированный синдром ПВ или его отдельные признаки наблюдали у 58 % опрошенных специалистов: у 16 % он был сформирован (высокая выраженность проблем по всем 3 компонентам), у 42 % отмечались его отдельные признаки. При этом у 56 % врачей-гематологов и сотрудников гематологических отделений имелся высокий уровень ЭИ, проявляющегося в снижении эмоционального тонуса, утрате интереса к окружающему или эмоциональном перенасыщении, а также в агрессивных реакциях или появлении симптомов депрессии, у 63 % выявлен высокий уровень ДП, характеризующейся деформацией отношений с другими людьми, у 41 % — высокий уровень РПД, заключающейся в снижении значимости собственных достижений, самооценки и профессиональной мотивации, ограничении своих возможностей. В соответствии с данными характеристиками более половины опрошенных специалистов подвергнуты значительному риску ПВ, т. е. являются крайне уязвимой группой, нуждающейся в социальной и психологической поддержке в целях снижения степени ЭИ и ДП. При этом следует отметить, что в целом эти показатели сходны с данными, полученными в других работах по изучению ПВ в смешанных группах врачей разных специальностей во время пандемии COVID-19 [18, 24, 25], и ниже, чем у врачей анестезиологов-реаниматологов [26–28].

Проведенный анализ в разных группах позволил выявить особенности формирования ПВ среди опрошенных. Так, выявлено, что уровень проблем по всем компонентам ПВ у специалистов, работающих в федеральных ЛПУ, значимо ниже, чем у тех, кто работает в медицинских учреждениях регионального уровня подчинения. Закономерно, что у специалистов, работавших в «красной зоне», наблюдали большую степень выраженности ЭИ и ДП, чем у не работавших в «красной зоне». При этом уровень ДП у специалистов, работавших в «красной зоне» во время пандемии COVID-19, был значимо выше, чем у не работавших в «красной зоне». У специалистов, объем работы которых увеличился во время пандемии, степень выраженности всех компонентов ПВ была значимо выше по сравнению со специалистами, у которых объем работы остался без изменений. У врачей-гематологов все показатели ПВ были выше, чем у среднего медицинского персонала. Также наблюдали более выраженные проблемы по всем компонентам ПВ у специалистов, которые не удовлетворены мерами индивидуальной защиты, по сравнению с теми, кто удовлетворен данными мерами. У специалистов, которые отметили, что их время на отдых уменьшилось в период пандемии, все показатели ПВ значимо выше, чем у тех, у кого, по их мнению, время отдыха не изменилось. Отдельного внимания

заслуживает тот факт, что показатели ЭИ и ДП значимо выше у специалистов, имеющих пограничный/повышенный уровень тревоги и/или депрессии, показатели РПД значимо выше у специалистов с пограничным/повышенным уровнем тревоги. Кроме этого, у специалистов, имеющих недостаточную удовлетворенность материальным положением, показатели ЭИ и ДП хуже, чем у тех, кто полностью удовлетворен своим материальным положением.

Дополнительно был проведен анализ причин профессионального стресса у врачей-гематологов и среднего медицинского персонала гематологических отделений. Подавляющее большинство специалистов (85 %) отметили наличие профессионального стресса. Из них более трети назвали такие причины профессионального стресса, как большой объем работы, организационные трудности, беспокойство за безопасность семьи из-за COVID-19. Четверть специалистов (25 %) отметили наличие значительных проблем в работе в связи с пандемией, среди них в качестве наиболее существенных были указаны высокая летальность больных гематологического профиля, недоступность специализированной помощи из-за перепрофилирования стационаров, невозможность оказания помощи всем нуждающимся, сложности маршрутизации, избыточный объем заполняемой документации, недостаток персонала и др.

Отдельного внимания заслуживают результаты анализа степени сформированности синдрома ПВ среди специалистов гематологических отделений одного из федеральных центров через 1 и 2 года после начала пандемии COVID-19. Примечательно, что в период 1-го опроса у большинства специалистов отсутствовали признаки ПВ и не было специалистов со сформированным синдромом ПВ, в то время как во время 2-го опроса у 54,8 % имелись отдельные признаки (40,5 %) или сформированный синдром ПВ (14,3 %). Полученные динамические данные ярко демонстрируют, что при отсутствии профилактических мер по борьбе с ПВ эта проблема становится все более актуальной.

Важной особенностью нашей работы было изучение аспектов, которые связаны с риском ПВ у врачей-гематологов в условиях затяжного периода пандемии. Установлено, что вероятность ПВ существенно больше у врачей-гематологов, чем у среднего медицинского персонала, а также при повышенном уровне депрессии и тревоги и неудовлетворенности уровнем мер индивидуальной защиты. В целом полученные результаты согласуются с данными исследований, выполненных на других группах медицинских работников в период пандемии COVID-19 [24, 25, 29–31].

С учетом важности полученных результатов нельзя не отметить имеющиеся ограничения исследования. В настоящей работе, как и в большинстве исследований такого рода, сбор данных проводили на основании электронного опроса, что предполагает участие наиболее социально активных и ответственных сотрудников.

Как правило, лица, находящиеся в состоянии психологического стресса, не принимают участие в онлайн-опросах [32]. Поэтому данные электронного опроса не могут рассматриваться как полностью репрезентативные, однако они отражают общие тенденции, характерные для этой группы специалистов. Также среди ограничений исследования следует отметить, что основные результаты получены путем однократного опроса. Сравнительный анализ степени выраженности ПВ через 1 и 2 года после начала пандемии проведен среди специалистов одного федерального центра. В 1-м опросе приняли участие меньшее число специалистов, и к интерпретации данных сравнительного анализа следует подходить с осторожностью. Целесообразными представляются дальнейшая работа в этом направлении и проведение исследований в период после пандемии.

В целом полученные данные свидетельствуют о достаточном уровне стрессоустойчивости врачей-гематологов и среднего медицинского персонала гематологических отделений. Другой важный результат: среди опрошенных специалистов у 16 % определен сформированный синдром ПВ. Совершенно очевидно, что специалист со сформированным синдромом ПВ сам нуждается в помощи и не может качественно осуществлять свою профессиональную деятельность.

Результаты, полученные в рамках данного исследования, могут быть использованы при разработке практических рекомендаций по профилактике ПВ

и коррекции связанных с ним проблем у врачей-гематологов и среднего медицинского персонала гематологических отделений. На основании полученных данных может быть рекомендовано проведение периодических скрининговых оценок степени выраженности ПВ и уровня тревоги и депрессии среди специалистов. Для своевременного выявления специалистов, относящихся к группе риска в отношении развития синдрома ПВ и нарушений в психосоциальной сфере, целесообразно использование стандартизированных опросников — МВТ для оценки выраженности ПВ и HADS для определения психологических проблем.

Заключение

Результаты исследования продемонстрировали высокую актуальность проблемы ПВ среди медицинского персонала гематологических стационаров, особенно у врачей и персонала региональных отделений, что диктует необходимость разработки мер, направленных на профилактику ПВ. Показано, что данная проблема остается актуальной и после пандемии, что подтверждено при сравнении данных 2021 и 2022 гг., когда было устранено большинство ограничений, связанных с COVID-19. Необходимо продолжение исследований, направленных на изучение ПВ у врачей-гематологов, особенно региональных центров, в целях разработки наиболее эффективных методов профилактики ПВ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Водопьянова Н.Е. Синдром психического выгорания в коммуникативных профессиях. В кн.: Психология здоровья. Под ред. Г.С. Никифорова. СПб.: СПбГУ, 2000. С. 443–463.
Vodopyanova N.E. Syndrome of mental burnout in communicative professions. In: Psychology of health. Ed.: G.S. Nikiforov. Saint Petersburg: SPbGU, 2000. Pp. 443–463. (In Russ.).
2. Maslach C. Burnout: a social psychological analysis. In: The Burnout Syndrome: Current Research, Theory, Interventions. Ed.: J.W. Jones. London Houses, 1992. Pp. 30–53.
3. Дорощева Е.А. Синдром эмоционального выгорания как вид профессиональной деформации личности. Международный академический вестник 2018;(27):30–2.
Dorofeeva E.A. Emotional burnout syndrome as a type of professional personality deformation. Mezhdunarodnyy akademicheskii vestnik = International Academic Bulletin 2018;(27):30–2. (In Russ.).
4. Орел В.Е. Феномен «выгорания» в зарубежной психологии: эмпирические исследования. Психологический журнал 2001;22(1):90–101.
Orel V.E. The phenomenon of “burnout” in foreign psychology: empirical research. Psihologicheskii zhurnal = Psychological Journal 2001;22(1):90–101. (In Russ.).
5. Клименко В.Н., Сазонов В.Я., Назыров Р.К., Щербakov А.М. Эмоциональное выгорание врачей-онкологов. Ученые записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова 2010;17(3):15–8.
Klimenko V.N., Sazonov V.Ya., Nazyrov R.K., Shcherbakov A.M. Emotional burnout of oncologists. Uchenye zapiski Pervogo Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova = The Scientific Notes of the Pavlov University 2010;17(3):15–8. (In Russ.).
6. Семенова Н.В., Вяльцин А.С., Авдеев Д.Б. и др. Эмоциональное выгорание у медицинских работников. Современные проблемы науки и образования 2017;(2):37.
Semenova N.V., Vyaltzin A.S., Avdeev D.B. Emotional burnout in medical workers. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education 2017;(2):37. (In Russ.).
7. Кулагин А.Е., Коптева С.И., Сикорский А.В., Автухова А.К. Проблема синдрома эмоционального выгорания у врачей анестезиологов-реаниматологов. Анестезиология и реаниматология 2012;(3):75–9.
Kulagin A.E., Kopteva S.I., Sikorsky A.V., Avtukhova A.K. The problem of burnout syndrome in anesthesiologists-resuscitators. Anesteziologiya i reanimatologiya = Anesthesiology and Resuscitation 2012;(3):75–9. (In Russ.).
8. Ловчев А.Ю., Корячкин В.А. Синдром профессиональной дезадаптации у врачей анестезиологов-реаниматологов. Анестезиология и реаниматология 2009;(6):35–8.
Lovchev A.Yu., Koryachkin V.A. Occupational maladaptation syn-

- drome in anesthesiologists-resuscitators. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Anesthesiology and Resuscitation* 2009;(6):35–8. (In Russ.).
9. Shanafelt T.D., Gradishar W.J., Kosty M. et al. Burnout and career satisfaction among US oncologists. *J Clin Oncol* 2014;32(7):678–86. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.8480
 10. Чулкова В.А. Психологическая помощь врача онкологическому пациенту. *Клиническая онкология* 2006;(1):173. Chulkova V.A. Psychological assistance of a doctor to an oncological patient. *Klinicheskaya onkologiya = Clinical Oncology* 2006;(1):173. (In Russ.).
 11. Перевезенцева Н.Л. Проявление синдрома эмоционального выгорания у врачей-онкологов. Современные исследования социальных проблем 2015;8(52):260–7. DOI: 10.12731/2218-7405-2015-8-21
Perevezentseva N.L. Manifestation of burnout syndrome in oncologists. *Sovremennyye issledovaniya sotsial'nykh problem = Modern Studies of Social Problems* 2015;8(52):260–7. (In Russ.). DOI: 10.12731/2218-7405-2015-8-21
 12. Lee A.I., Masselink L.E., De Castro L.M. et al. Burnout in U.S. hematologists and oncologists: impact of compensation models and advanced practice provider support. *Blood Adv* 2023;7(13):3058–68. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006140
 13. Петриков С.С., Холмогорова А.Б., Суроегина А.Ю. и др. Профессиональное выгорание, симптомы эмоционального неблагополучия и дистресса у медицинских работников во время эпидемии COVID-19. Консультативная психология и психотерапия 2020;28(2):8–45. DOI: 10.17759/cpp.2020280202
Petrikov S.S., Kholmogorova A.B., Suroegina A.Yu. Occupational burnout, symptoms of emotional distress and distress among healthcare workers during the COVID-19 epidemic. *Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya = Counseling Psychology and Psychotherapy* 2020;28(2):8–45. (In Russ.). DOI: 10.17759/cpp.2020280202
 14. Цыба Н.Н., Ионова Т.И., Лазарева О.В. и др. Качество жизни врачей-гематологов Российской Федерации по данным опросника RAND SF-36. *Клиническая онкогематология* 2020;13(4):411–9. DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-4-411-419
Tsyba N.N., Ionova T.I., Lazareva O.V. Quality of life of hematologists in the Russian Federation according to the RAND SF-36 questionnaire. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2020;13(4):411–9. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-4-411-419
 15. Chew N.W.S., Lee G.K.H., Tan B.Y.Q. et al. A multinational, multicentre study on the psychological outcomes and associated physical symptoms amongst healthcare workers during COVID-19 outbreak. *Brain Behav Immun* 2020;88:559–65. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.049
 16. Сазонова О.В., Гаврюшин М.Ю., Кувшинова Н.Ю. и др. Профессиональное выгорание медицинских работников: пандемия COVID-19 как фактор опасного влияния на психическое здоровье. *Наука и инновации в медицине* 2023;8(1):39–44.
Sazonova O.V., Gavryushin M.Yu., Kuvshinova N.Yu. Occupational burnout of medical workers: the COVID-19 pandemic as a factor of dangerous impact on mental health. *Nauka i innovatsii v meditsine = Science and Innovations in Medicine* 2023;8(1):39–44. (In Russ.).
 17. Sethi B.A., Sethi A., Ali S. et al. Impact of coronavirus disease (COVID-19) pandemic on health professionals. *Pak J Med Sci* 2020;36(COVID19-S4):S6–11. DOI: 10.12669/pjms.36.COVID19-S4.2779
 18. Шевченко Ю.Л., Ионова Т.И., Мельниченко В.Я., Никитина Т.П. Качество жизни и психическое здоровье населения Российской Федерации и профессиональное выгорание среди врачей на фоне пандемии COVID-19. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова* 2021;16(3):4–11. DOI: 10.25881/20728255_2021_16_3_4
Shevchenko Yu.L., Ionova T.I., Melnichenko V.Ya., Nikitina T.P. Quality of life and mental health of the population of the Russian Federation and professional burnout among doctors against the backdrop of the COVID-19 pandemic. *Vestnik NMKHTS im. N.I. Pirogov = Bulletin of the NMHC them. N.I. Pirogov* 2021;16(3):4–11. (In Russ.). DOI: 10.25881/20728255_2021_16_3_4
 19. Maslach C., Jackson S.E. The Maslach Burnout Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1986. 34 p.
 20. Водопьянова Н.Е., Старченкова Е.С. Синдром выгорания: диагностика и профилактика. 2-е изд. СПб.: Питер, 2008. 336 с. Vodopyanova N.E., Starchenkova E.S. Burnout syndrome: diagnosis and prevention. 2nd edn. Saint Petersburg: Peter, 2008. 336 p. (In Russ.).
 21. World Health Organization. WHOQOL-BREF: introduction, administration, scoring and generic version of the assessment: field trial version, December 1996. Available at: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHOQOL-BREF>.
 22. Бурковский Г.В., Коцюбинский А.П., Левченко Е.В., Ломаченко А.С. Использование опросника качества жизни (версия ВОЗ) в психиатрической практике: пособие для врачей и психологов. СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 1998. 228 с. Burkovsky G.V., Kotsyubinsky A.P., Levchenko E.V., Lomachenkov A.S. Use of the Quality of Life Questionnaire (WHO Version) in Psychiatric Practice: A Handbook for Physicians and Psychologists. Saint Petersburg: NIPNI im. V.M. Bekhtereva, 1998. 228 p. (In Russ.).
 23. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361–70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
 24. Macaron M.M., Segun-Omosehin O.A., Matar R.H. et al. A systematic review and meta-analysis on burnout in physicians during the COVID-19 pandemic: a hidden healthcare crisis. *Front Psychiatry* 2023;13:1071397. DOI: 10.3389/fpsy.2022.1071397
 25. Alkhamees A.A., Aljohani M.S., Kalani S. et al. Physician's burnout during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20(5):4598. DOI: 10.3390/ijerph20054598
 26. Никитина Т.П., Ефремов С.М., Ионова Т.И. Профессиональное выгорание, особенности качества жизни и психологические проблемы у врачей — анестезиологов-реаниматологов в современных условиях после пандемии COVID-19: результаты интернет-опроса. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова* 2023;2:102–16. DOI: 10.21320/1818-474X-2023-2-102-116
Nikitina T.P., Efremov S.M., Ionova T.I. Professional burnout, features of quality of life and psychological problems in anesthesiologists-resuscitators in modern conditions after the COVID-19 pandemic: results of an online survey. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova = Annals of Critical Care* 2023;2: 102–16. (In Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2023-2-102-116
 27. Eslava-Schmalbach J., Garzón-Orjuela N., Martínez N.T. et al. Prevalence and factors associated with burnout syndrome in colombian anesthesiologists. *Int J Prev Med* 2020;11:5. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_150_18
 28. Magnavita N., Soave P., Ricciardi W., Antonelli M. Occupational stress and mental health among anesthetists during the COVID-19 pandemic. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(21):8245. DOI: 10.3390/ijerph17218245
 29. Shanafelt T.D., West C.P., Dyrbye L.N. et al. Changes in burnout and satisfaction with work-life integration in physicians during the first 2 years of the COVID-19 pandemic. *Mayo Clin Proc* 2022;97(12):2248–58. DOI: 10.1016/j.mayocp.2022.09.002
 30. Hlubocky F.J., Symington B.E., McFarland D.C. et al. Pandemic on oncologist burnout, emotional well-being, and moral distress: considerations for the cancer organization's response for readiness, mitigation, and resilience. *JCO Oncol Pract* 2021;17(7):365–74. DOI: 10.1200/OP.20.00937
 31. Sipos D., Kunstár O., Kovács A., Petőné Csima M. Burnout among oncologists, nurses, and radiographers working in oncology patient care during the COVID-19 pandemic. *Radiography (Lond)* 2023;29(3):503–8. DOI: 10.1016/j.radi.2023.02.008
 32. Чучкова Г.С. Проблемы организации и проведения психологического опроса и тестирования в интернет. *Вестник Томского государственного университета* 2007;301:182–5.
Chuchkova G.S. Problems of organizing and conducting a psychological survey and testing on the Internet. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of Tomsk State University* 2007;301:182–5. (In Russ.).

Вклад авторов

О.А. Алешина: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, составление дизайна исследования;
Т.П. Никитина: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, составление дизайна исследования, анализ результатов;
Н.М. Порфирьева: статистическая обработка полученных данных;
Д.Э. Выборных, Е.Н. Паровичникова: научное редактирование статьи;
Т.И. Ионова: составление дизайна исследования, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

O.A. Aleshina: review of publications on the article topic, article writing, study design development;
T.P. Nikitina: review of publications on the article topic, article writing, study design development, analysis of results;
N.M. Porfirieva: statistical analysis;
D.E. Vybornykh, E.N. Parovichnikova: article scientific editing;
T.I. Ionova: study design development, article scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Алешина / O.A. Aleshina: <https://orcid.org/0000-0002-9969-8482>
Т.П. Никитина / T.P. Nikitina: <https://orcid.org/0000-0002-8279-8129>
Н.М. Порфирьева / N.M. Porfirieva: <https://orcid.org/0000-0003-3329-2743>
Д.Э. Выборных / D.E. Vybornykh: <https://orcid.org/0000-0001-7506-4947>
Е.Н. Паровичникова / E.N. Parovichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>
Т.И. Ионова / T.I. Ionova: <https://orcid.org/0000-0002-9431-5286>

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

Исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (выписка № 165 заседания локального этического комитета от 30.06.2022).

Все специалисты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the local biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 165 dated 30.06.2022.

All specialists signed informed consent to participate in the study.

Анализ осложнений острых лейкозов у детей в дебюте заболевания и во время индукционной химиотерапии

Е.С. Лыгина¹, Е.А. Андреева¹, М.А. Русина², Ю.В. Диникина^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

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

Контакты: Елена Сергеевна Лыгина lyginale@yandex.ru

Введение. Несмотря на достигнутые успехи в лечении острых лейкозов (ОЛ) у детей, осложнения, как в дебюте заболевания, так и возникающие в результате противоопухолевой терапии, остаются основной причиной ранней летальности, которая варьирует от 3 до 20 %.

Цель исследования – оценка частоты, тяжести, этиологии, факторов риска, исходов осложнений ОЛ у детей в дебюте заболевания и на этапе индукционной химиотерапии (ИХТ).

Материалы и методы. Выполнена ретроспективная оценка осложнений ОЛ в дебюте и во время ИХТ за период с 2016 по 2022 г. Полученные результаты сопоставлены с данными международной литературы.

Результаты. В исследовании проанализированы 92 случая ОЛ у детей в возрасте от 5 мес до 17 лет. У 75 пациентов имел место острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), у 17 – острый миелобластный лейкоз (ОМЛ). У 1 (1,3 %) пациента с ОЛЛ и у 5 (29,4 %) с ОМЛ сопутствующим диагнозом был синдром Дауна. В дебюте ОЛ у 34 (36,9 %) пациентов было диагностировано течение инфекции, из них у 27 (36 %) и 7 (41,2 %) пациентов с ОЛЛ и ОМЛ соответственно. В обеих когортах преобладали фебрильная нейтропения (55,5 %; $n = 15$ против 14,3 %; $n = 1$), пневмония (25,9 %; $n = 7$ против 71,4 %; $n = 5$), энтероколит (7,4 %; $n = 2$ против 14,3 %; $n = 1$) при ОМЛ и ОЛЛ соответственно. Ввиду отсутствия контроля над инфекцией у 5 (29,4 %) пациентов с ОМЛ и у 13 (17,3 %) с ОЛЛ ИХТ была отложена до стабилизации состояния и достижения контроля над инфекцией. В периоде ИХТ частота инфекционных осложнений составила 81,3 % ($n = 61$) и 100 % ($n = 17$) у пациентов с ОЛЛ и ОМЛ соответственно. Доминировали энтероколит (41,2 %; $n = 7$ против 34,4 %; $n = 21$), фебрильная нейтропения (29,4 %; $n = 5$ против 37,7 %; $n = 23$), пневмония (47,1 %; $n = 8$ против 29,5 %; $n = 18$), катетер-ассоциированная инфекция кровотока (11,8 %; $n = 2$ против 8,2 %; $n = 4$) при ОМЛ и ОЛЛ соответственно. По этиологии преобладали бактериальные инфекции, составляя в группах ОМЛ и ОЛЛ 32 % ($n = 8$) и 36,8 % ($n = 35$) соответственно. У пациентов с ОМЛ было зарегистрировано большее число случаев инвазивных микозов – 23,5 % ($n = 4$) против 14,8 % ($n = 11$). Неинфекционные осложнения были диагностированы у 32,6 % ($n = 30$) пациентов с преобладанием в группе ОЛЛ (34,6 %; $n = 26$ против 23,5 %; $n = 4$). Гиперлейкоцитоз в дебюте лейкоза обуславливал развитие таких осложнений, как лейкостаз (11,8 %; $n = 2$) и синдром острого лизиса опухоли (11,8 %; $n = 2$). Наиболее частыми постцитостатическими осложнениями при ОЛЛ были винкристиновая полинейропатия (61,5 %; $n = 16$), геморрагический синдром (15,4 %; $n = 4$), метотрексат-индуцированная энцефалопатия (15,4 %; $n = 4$), синдром острого лизиса опухоли (11,5 %; $n = 3$). В случаях ОМЛ самым частым вариантом неинфекционных осложнений были геморрагические (75 %; $n = 3$). Индукционная летальность в группе ОЛЛ составила 2,6 % ($n = 2$), в группе пациентов с ОМЛ показатель был выше – 11,8 % ($n = 2$), однако следует отметить, что все случаи смерти зарегистрированы у детей с синдромом Дауна. Основной причиной летальности в обеих группах были тяжелые инфекционные осложнения на фоне химиоиндуцированной аплазии кроветворения. Летальных исходов, ассоциированных с неинфекционными осложнениями, а также с химиоиндуцированной токсичностью, не зарегистрировано.

Заключение. Основным вариантом токсичности у детей в дебюте ОЛ и в период ИХТ остаются инфекционные осложнения различной этиологии, при этом у пациентов с ОМЛ регистрируется большая частота инвазивных микозов (23,5 % против 14,8 %). Несмотря на высокую частоту химиоиндуцированной токсичности, показатель летальности при ОЛЛ остается низким, составив в нашей когорте 2,6 %. В группе ОМЛ он был выше – 11,8 %, но следует отметить, что все случаи имели место у пациентов с синдромом Дауна. Ни в одной из исследуемых когорт смертей вследствие осложнений неинфекционной природы не зарегистрировано.

Ключевые слова: индукционная летальность, острый лейкоз, дети, химиотерапия, токсичность, инфекционное осложнение

Для цитирования: Лыгина Е.С., Андреева Е.А., Русина М.А., Диникина Ю.В. Анализ осложнений острых лейкозов у детей в дебюте заболевания и во время индукционной химиотерапии. Онкогематология 2023;18(4):213–24. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-213-224>

Analysis of acute leukemia complications in children at the disease onset and during induction chemotherapy

E.S. Lygina¹, E.A. Andreeva¹, M.A. Rusina¹, Yu.V. Dinikina^{1,2}

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

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

Contacts: Elena Sergeevna Lygina lyginale@yandex.ru

Background. Despite the progress achieved in the treatment of acute leukemia (AL) in children, complications, both at the disease onset and those resulting from antitumor therapy, remain the main cause of early mortality, which varies from 3 to 20 %.

Aim. To assess the frequency, severity, etiology, risk factors, and outcomes of AL complications in children at the disease onset and during induction chemotherapy (ICT).

Results. The study analyzed 92 cases of AL in children aged from 5 months to 17 years. 75 patients had acute lymphoblastic leukemia (ALL), 17 had acute myeloid leukemia (AML). In 1 (1.3 %) patient with ALL and in 5 (29.4 %) with AML, a concomitant diagnosis was Down syndrome. At the AL onset, 34 (36.9 %) patients were diagnosed with infection, of which 27 (36 %) and 7 (41.2 %) patients had ALL and AML, respectively. In both cohorts, febrile neutropenia (55.5 %; $n = 15$ vs. 14.3 %; $n = 1$), pneumonia (25.9 %; $n = 7$ vs. 71.4 %; $n = 5$), enterocolitis (7.4 %; $n = 2$ vs. 14.3 %; $n = 1$) predominated in both cohorts for AML and ALL, respectively. Due to uncontrolled infection in 5 (29.4 %) patients with AML and 13 (17.3 %) with ALL, ICT was delayed until the condition stabilized and the infection was controlled. During ICT, the incidence of infectious complications was 81.3 % ($n = 61$) and 100 % ($n = 17$) in patients with ALL and AML, respectively. The most common types were enterocolitis (41.2 %; $n = 7$ vs. 34.4 %; $n = 21$), febrile neutropenia (29.4 %; $n = 5$ vs. 37.7 %; $n = 23$), pneumonia (47.1 %; $n = 8$ vs. 29.5 %; $n = 18$), catheter-associated bloodstream infection (11.8 %; $n = 2$ vs. 8.2 %; $n = 4$) in AML and ALL, respectively. By etiology, bacterial infections predominated, accounting for 32 % ($n = 8$) and 36.8 % ($n = 35$) in the AML and ALL groups, respectively. More cases of invasive mycoses were reported in AML patients – 23.5 % ($n = 4$) versus 14.8 % ($n = 11$). Non-infectious complications were diagnosed in 32.6 % ($n = 30$) of patients with a predominance in ALL group (34.6 %; $n = 26$ vs. 23.5 %; $n = 4$). Hyperleukocytosis at the leukemia onset caused such complications as leukostasis (11.8 %; $n = 2$) and acute tumor lysis syndrome (11.8 %; $n = 2$). The most common post-cytostatic complications in ALL were vincristine polyneuropathy (61.5 %; $n = 16$), hemorrhagic syndrome (15.4 %; $n = 4$), methotrexate-induced encephalopathy (15.4 %; $n = 4$), acute tumor lysis syndrome (11.5 %; $n = 3$). In AML cases, the most common type of non-infectious complications were hemorrhagic (75 %; $n = 3$). Induction mortality in the ALL group was 2.6 % ($n = 2$), in the AML group it was higher – 11.8 % ($n = 2$), however, it should be noted that all deaths were registered in children with Down syndrome. The main cause of mortality in both groups was severe infections secondary to chemotherapy-induced hematopoietic aplasia. There were no deaths associated with non-infectious complications or chemotherapy-induced toxicity.

Conclusion. The main type of toxicity in children at the AL onset and during ICT remains infectious complications of various etiologies, while in AML patients a higher frequency of invasive mycoses is registered (23.5 % vs. 14.8 %). Despite the high incidence of chemo-induced toxicity, the mortality rate in ALL remains low, amounting to 2.6 % in our cohort. In the AML group, mortality was higher – 11.8 %, but it should be noted that all cases occurred in patients with Down syndrome. There were no deaths due to non-infectious complications in any of the study cohorts.

Keywords: induction mortality, acute leukemia, children, chemotherapy, toxicity, infectious complication

For citation: Lygina E.S., Andreeva E.A., Rusina M.A., Dinikina Yu.V. Analysis of acute leukemia complications in children at the disease onset and during induction chemotherapy. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4):213–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-213-224>

Введение

Острые лейкозы (ОЛ) в настоящее время занимают 1-е место в структуре детской онкологической заболеваемости [1–3], при этом у пациентов в возрасте до 15 лет доминирующим вариантом ОЛ является острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), случаи которого регистрируются примерно в 5 раз чаще, чем острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), составляя 75 и 15–20 % всех случаев ОЛ соответственно [1]. За последние десятилетия были достигнуты значительные успехи

в терапии ОЛ за счет использования программных риск-адаптированных режимов противоопухолевой терапии, в результате чего 5-летняя общая выживаемость достигла 80 % [1, 4] при ОЛЛ и 60–70 % при ОМЛ [1].

Клиническая картина дебюта ОЛ крайне вариabельна — от случаев нетяжелой цитопении до развития жизнеугрожающих состояний, обусловленных гиперлейкоцитозом, инфекционными и геморрагическими осложнениями. Следует подчеркнуть, что только

своевременная верификация диагноза и госпитализация в специализированный стационар позволят минимизировать риски указанных осложнений и атрибутной летальности на ранних этапах терапии.

Лечение ОЛ высокоинтенсивно и включает многокомпонентную химиотерапию в комбинациях с иммунной/таргетной (например, ингибиторы протеинкиназ, мультикиназные ингибиторы, биспецифические антитела, CAR-T-клетки (Chimeric Antigen Receptor T-Cell, T-клетки с химерным антигенным рецептором)) и (при наличии показаний) лучевой терапией [5], что обуславливает высокую вероятность развития осложнений со стороны различных органов и систем в периоды химиоиндуцированной аплазии кроветворения [1, 6]. Следует отметить, что наибольшая частота таковых имеет место в период индукционной химиотерапии (ИХТ) [1, 6]. Основными факторами риска их тяжелого течения будут являться глубина и длительность постцитостатического цитопенического синдрома (агранулоцитоз, тромбоцитопения), а также статус основного заболевания [1]. По данным проводимых исследований, частота индукционной летальности у пациентов с ОЛ составляет от 1,1 до 25 % [1, 7, 8], а наиболее частой причиной смерти остаются инфекционные осложнения [7, 9, 10].

Профилактика и своевременное купирование ожидаемых осложнений терапии ОЛ путем своевременной коррекции сопроводительного лечения являются основными задачами врачей-специалистов, что в том числе и будет определять исходы заболевания. На сегодняшний день количество публикаций, посвященных оценке токсичности ИХТ, немногочисленны [11], тем не менее проблема сохраняет свою высокую актуальность.

Цель исследования — представить особенности манифестации ОЛ у детей с оценкой проведенных курсов ИХТ, вариантов лекарственно-ассоциированной токсичности, их степени тяжести, исходов. Полученные данные сопоставить с результатами международных исследований.

Материалы и методы

Выполнена ретроспективная оценка случаев ОЛЛ и ОМЛ у пациентов детского возраста в дебюте заболевания и после проведенных курсов ИХТ за период с октября 2016 г. по октябрь 2022 г. Терапия проводилась в отделении химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург). Первичная диагностика ОЛ, а также оценка ответа на ИХТ включали цитологическое исследование, иммунофенотипирование костного мозга и ликвора, молекулярно-генетическое (полимеразная цепная реакция, флуоресцентная гибридизация *in situ*) и цитогенетическое исследования костного мозга. Критериями для установки диагноза ОЛЛ и ОМЛ являлось обнаружение 25 % и более бластных клеток в костном

мозге с соответствующими морфологическими и цитохимическими признаками. На основании определения иммунофенотипа бластных клеток с помощью проточной цитометрии устанавливалась линейная принадлежность лимфобластов и миелобластов. Определение цитогенетических подгрупп выполняли на основании результатов молекулярно-генетического исследования [12, 13]. Терапию ОЛЛ проводили в соответствии с протоколами ALL-MB 2015 [14], ALL-BFM 2000 [15], INTERFANT 06 [16], ОМЛ — ОМЛ-MRD-2018 [17], AML-BFM 2004 [18], ОПЛ 2008 [19], AML DS 2006 [20].

Химиоиндуцированная токсичность определялась как развитие осложнений, ассоциированных с проведением химиотерапии, включая постцитостатическую аплазию кроветворения, все варианты органной токсичности. Для оценки степени токсичности проводимой терапии и регистрируемых осложнений использовали критерии CTCAE 5.0 [21].

Всем пациентам выполняли оценку инфекционного статуса как в дебюте ОЛ, так и на фоне проводимой противоопухолевой терапии, а также других осложнений, ассоциированных с течением основного заболевания, включая синдром острого лизиса опухоли (СОЛО), геморрагический синдром и другие органические нарушения.

Используемыми методами диагностики вышеуказанных осложнений были микроскопическая, микробиологическая, серологическая диагностика биологических жидкостей (крови, ликвора, мочи, мокроты, бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ)), раневого отделяемого (при наличии), кала, мазков из зева; клинический и биохимический анализы крови (креатинин, мочевины, трансаминазы, электролиты, мочевины, лактатдегидрогеназа, общий билирубин и его фракции), коагулограмма, контроль маркеров системного воспаления (С-реактивный белок, прокальцитонин, фибриноген), полимеразная цепная реакция крови в целях контроля вирусных инфекций (вирусы простого герпеса 1, 2, 6-го типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр), определение галактоманна в сыворотке крови и БАЛ путем иммуноферментного метода с использованием специфической диагностической тест-системы PLATELIA® *Aspergillus* (BIO-RAD Laboratories, США). Диагностически значимым считали индекс оптической плотности выше 0,5 в сыворотке крови и выше 1,0 в БАЛ. В качестве визуализирующих методов диагностики при наличии показаний использовали компьютерную томографию органов грудной клетки, придаточных пазух носа, брюшной полости, малого таза, ультразвуковое исследование внутренних органов/мягких тканей, магнитно-резонансную томографию головного и/или спинного мозга.

Объем стартовой и этиотропной противомикробной терапии определялся этиологией и локализацией инфекционного процесса, степенью нейтропении и ее ожидаемой длительностью, периодом лечения

основного заболевания (сутки ИХТ), вероятностью развития межлекарственных взаимодействий (например, винкристин и препараты азольного ряда) и/или наличием противопоказаний со стороны других органов и систем (например, исключение амикацина при остром повреждении почек вследствие течения СОЛО). У пациентов при повышении температуры $>37,8^{\circ}\text{C}$ и абсолютном числе нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ или ожидаемом их снижении до $<0,5 \times 10^9/\text{л}$, в случаях отсутствия верификации возбудителя и/или очага инфекции, согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), состояние расценивалось как фебрильная нейтропения [22, 23]. Все пациенты получали стартовую антибактериальную терапию широкого спектра действия с последующей эскалацией/модификацией в зависимости от результатов дообследования. Для статистической обработки данных использовали программу GraphPad Prism версии 8.3.1. Был выполнен анализ данных научной литературы в базах PubMed, ClinicalKey и Elibrary по особенностям течения ОЛ в дебюте и периоде ИХТ у детей от 0 до 18 лет.

Результаты

Общее число больных ОЛ исследуемой когорты составило 92, из них с диагнозом ОЛЛ — 75 (81,5 %), с ОМЛ — 17 (18,5 %). Медиана возраста составила 5 лет (от 5 мес до 17 лет) и 7 лет (от 5 мес до 17 лет) соответственно. В группе ОЛЛ преобладали мальчики (1,27:1), ОМЛ — девочки (1:1,12) (табл. 1).

Диагностированными вариантами врожденной сопутствующей патологии у пациентов исследуемых групп были синдромы Неймегена (1,1 %; $n = 1$), Блума (1,1 %; $n = 1$), Дауна (СД) (1,1 %; $n = 1$), дефицита репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (constitutional mismatch repair deficiency syndrome, CMMRD) (1,1 %; $n = 1$), незавершенный остеогенез (1,1 %; $n = 1$) и нейрофиброматоз 1-го типа (1,1 %; $n = 1$). Следует отметить, что преобладали случаи СД с частотой 29,4 % ($n = 5$) при ОМЛ и 1,3 % ($n = 1$) при ОЛЛ (см. табл. 1). У 2 (33,3 %) из них диагностированы врожденные пороки сердца (дефект межжелудочковой/межпредсердной перегородки). Также требующими внимания перенесенными заболеваниями были саркома Юинга правой височной кости (1,1 %; $n = 1$) и ОМЛ (1,1 %; $n = 1$) с анамнезом интенсивной противоопухолевой терапии. У 1 пациента в структуре CMMRD имело место сочетание ОЛЛ с глиомой высокой степени злокачественности лобной доли.

Доминирующим иммунологическим вариантом ОЛЛ в исследуемой группе был ВП, составляя 80 % ($n = 60$) (рис. 1). На основании стратифицирующих факторов риска согласно протоколу ALL-MB 2015 в большинстве случаев пациенты были отнесены в группы А (28 %; $n = 21$), В (17,3 %; $n = 13$) и 1221-SR (21,4 %; $n = 16$) (табл. 2). Группу высокого риска составили только 4 % ($n = 3$) исследуемой когорты. Мо-

лекулярно-генетические альтерации при ОЛЛ определялись у 34,7 % ($n = 26$) пациентов, при этом наиболее частым (80,8 %; $n = 21$) было наличие химерного транскрипта *ETV6-RUNX1/t(12;21)*. Редкими генетическими аномалиями являлись *BCR-ABL/t(9;22)* (7,8 %; $n = 2$), *DBF4B/DYNC2H1/t(11;17)* (3,8 %; $n = 1$), *E2A-PBX1/t(1;19)* (3,8 %; $n = 1$), *KMT2A-AFF1/t(4;11)* (3,8 %; $n = 1$) (рис. 2).

В когорте пациентов с ОМЛ доминировали случаи М7-варианта (41,2 %; $n = 7$), при этом у 71,4 % ($n = 5$) больных таковой диагностировался при СД. Другими вариантами были М1 (17,6 %; $n = 3$), М2, М3, М5 с равнозначной частотой встречаемости 11,8 % ($n = 2$) и М4 (5,8 %; $n = 1$) (рис. 3). Частота молекулярно-генетических альтераций в группе ОМЛ составила 29,4 % ($n = 5$) с преобладанием мутации в гене *NPM1*, диагностированной в 11,8 % ($n = 2$) случаев. Реже встречались такие генетические аномалии, как *inv16* (5,8 %; $n = 1$), *PML-RAR α* (5,8 %; $n = 1$), *FLT3* (5,8 %; $n = 1$) (рис. 4). У 1 пациентки обнаружена герминальная мутация в гене *BLM* (с.1642C>T), ассоциированная с синдромом Блума, но не имеющая самостоятельного стратифицирующего значения при ОМЛ. Решение о необходимости выполнения молекулярно-генетического исследования у пациентки было обусловлено наличием фенотипических особенностей в виде низкорослости, маленького размера стоп, кистей, высокого тембра голоса. Наличие неблагоприятных генетических аномалий в 41,2 % ($n = 7$) случаев определило группу высокого риска заболевания.

В дебюте ОЛ основными видами осложнений были инфекционные, частота которых составила 36,9 % ($n = 34$), из них в группе ОЛЛ — 36 % ($n = 27$), в ОМЛ — 41,2 % ($n = 7$). В обеих когортах преобладали фебрильная нейтропения (55,5 %; $n = 15$ против 14,3 %; $n = 1$), пневмония (25,9 %; $n = 7$ против 71,4 %; $n = 5$), энтероколит (7,4 %; $n = 2$ против 14,3 %; $n = 1$) при ОМЛ и ОЛЛ соответственно и поражение ЛОР-органов

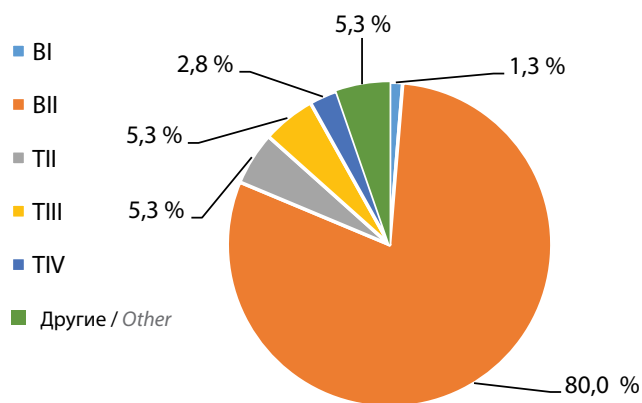


Рис. 1. Распределение иммунологических вариантов впервые диагностированного острого лимфобластного лейкоза в исследуемой когорте больных

Fig. 1. Immunological variants distribution of newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia in the study cohort of patients

Таблица 1. Основные характеристики пациентов с острым лимфобластным лейкозом и острым миелобластным лейкозом

Table 1. Characteristics of patients with acute lymphoblastic and acute myeloid leukemia

Характеристика Characteristic	Острый лимфобластный лейкоз (<i>n</i> = 75) Acute lymphoblastic leukemia (<i>n</i> = 75)	Острый миелобластный лейкоз (<i>n</i> = 17) Acute myeloid leukemia (<i>n</i> = 17)
Пол, <i>n</i> (%): Gender, <i>n</i> (%): мужской male женский female	42 (56) 33 (44)	8 (47,1) 9 (52,9)
Медиана возраста (диапазон) Median age (range)	5 лет (5 мес—17 лет) 5 years (5 months—17 years)	7 лет (5 мес—17 лет) 7 years (5 months—17 years)
Группа высокого риска, <i>n</i> (%) High risk group, <i>n</i> (%)	3 (4)	7 (41,2)
Синдром Дауна, <i>n</i> (%) Down syndrome, <i>n</i> (%)	1 (1,3)	5 (29,4)
Гиперлейкоцитоз, <i>n</i> (%) Hyperleukocytosis, <i>n</i> (%)	14 (18,7)	3 (17,6)
Задержка сроков инициации индукционной химиотерапии: Delaying the start of induction chemotherapy: частота, <i>n</i> (%) frequency, <i>n</i> (%) медиана (диапазон), дни median (range), days	13 (17,3) 7 (2—37)	5 (29,4) 15 (7—35)
Инфекционные осложнения, <i>n</i> (%): Infectious complications, <i>n</i> (%): частота frequency бактериальная этиология bacterial etiology инвазивные микозы invasive mycoses	61 (81,3) 35 (36,8) 11 (14,8)	17 (100) 8 (32,0) 4 (23,5)
Достижение инфекционного контроля, медиана (диапазон), дни Infection control achievement, median (range), days	7 (1—30)	7 (3—36)
Постцитостатическая аплазия кроветворения, медиана (диапазон), дни Postcytostatic aplasia, median (range), days	28 (0—62)	31 (4—53)
Наблюдение в палате реанимации и интенсивной терапии, <i>n</i> (%) Treatment in the intensive care unit, <i>n</i> (%)	9 (12,0)	5 (29,4)
Использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, <i>n</i> (%) Use of granulocyte colony-stimulating factor, <i>n</i> (%)	7 (9,3)	7 (41,2)
Неинфекционные осложнения, <i>n</i> (%) Non-infectious complications, <i>n</i> (%)	26 (34,6)	4 (23,5)
Причины летальности, <i>n</i> (%): Causes of mortality, <i>n</i> (%): инфекционные осложнения infectious complications неинфекционные осложнения non-infectious complications	2 (2,6) 0	2 (11,8) 0

только в группе ОЛЛ (отит, мастоидит, полисинусит — 14,8 % (*n* = 4)) (рис. 5).

К редким вариантам инфекций были отнесены аппендикулярный инфильтрат (2,9 %; *n* = 1), парво-

вирусная инфекция с поражением костного мозга (2,9 %; *n* = 1).

В целях достижения инфекционного контроля до инициации противоопухолевого лечения пациентам

Таблица 2. Распределение пациентов с острым лимфобластным лейкозом по терапевтическим группам, %
Table 2. Distribution of patients with acute lymphoblastic leukemia by therapeutic groups, %

Протокол лечения Treatment protocol	Группа Group									
	A	B	C	D1	D2	F	1221-SR	1221-IR	T-LR	T-IR
ALL-MB 2015	28	17,3	2,7	4	1,3	2,7	21,4	4	4	9,3
INTERFANT 06, ALL-BFM 2000	Стандартный риск Standard risk				Промежуточный риск Intermediate risk			Высокий риск High risk		
	1,3				0			4		

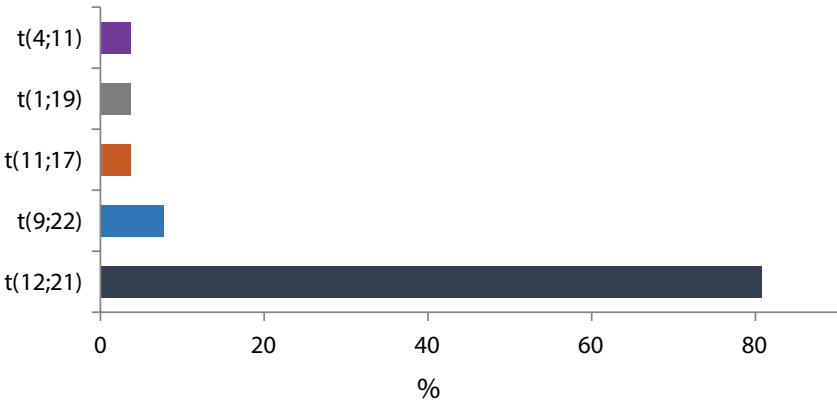


Рис. 2. Распределение цитогенетических транслокаций у пациентов с острым лимфобластным лейкозом
Fig. 2. Distribution of cytogenetic aberrations in patients with acute lymphoblastic leukemia

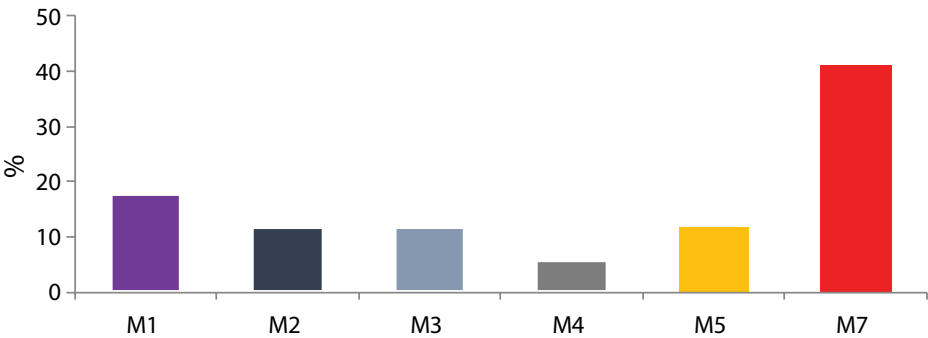


Рис. 3. Распределение вариантов острого миелобластного лейкоза по морфологической франко-американско-британской (FAB) классификации в исследуемой когорте больных
Fig. 3. Distribution of acute myeloid leukemia variants according to the morphological French-American-British (FAB) classification in the study cohort of patients

проводили противомикробную терапию, объем которой определяли в соответствии с индивидуальными особенностями течения заболевания (см. раздел «Материалы и методы»). В связи с необходимостью достижения инфекционного контроля противоопухолевая терапия была отложена у 29,4 % ($n = 5$) пациентов с ОМЛ и у 17,3 % ($n = 13$) пациентов с ОЛЛ, при этом медиана времени до инициации ИХТ составила 15 (7–5) и 7 (2–37) дней при ОМЛ и ОЛЛ соответственно (см. табл. 1).

Из неинфекционных осложнений в дебюте ОЛ зарегистрированы в 2 (11,8 %) случаях лейкостаз и в 2 (11,8 %) – СОЛО, обусловленные наличием гиперлейкоцитоза, который наблюдался у 18,5 % ($n = 17$) пациентов. Показания к началу специфической терапии в неотложном порядке были у 12 % пациентов с ОЛЛ и у 5,9 % пациентов с ОМЛ в связи с наличием гиперлейкоцитоза и/или развитием жизнеугрожающих состояний (лейкостаз (2,2 %), синдром сдавления дыхательных путей опухолевой массой (1,08 %)).

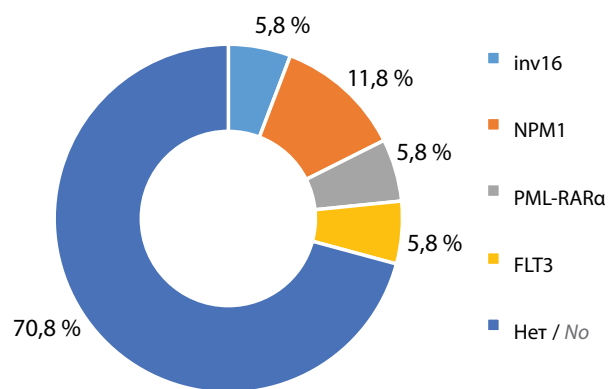


Рис. 4. Частота молекулярно-генетических аберраций у пациентов с острым миелобластным лейкозом

Fig. 4. Frequency of molecular genetic aberrations in patients with acute myeloid leukemia

Инфекционные осложнения являлись основным вариантом токсичности ИХТ с частотой развития 81,3 % ($n = 61$) при ОЛЛ и 100 % ($n = 17$) при ОМЛ (см. табл. 1). В обеих когортах доминировали энтероколит (41,2 %; $n = 7$ против 34,4 %; $n = 21$), фебрильная нейтропения (29,4 %; $n = 5$ против 37,7 %; $n = 23$), пневмония (47,1 %; $n = 8$ против 29,5 %; $n = 18$), катетер-ассоциированная инфекция кровотока (11,8 %; $n = 2$ против 8,2 %; $n = 5$) при ОМЛ и ОЛЛ соответственно (рис. 6). В группе ОЛЛ у 8,2 % ($n = 5$) пациентов имела место генерализация инфекционного процесса с развитием сепсиса. Достоверных факторов риска развития тяжелых инфекций у пациентов с ОЛ в нашей когорте не выявлено. Тем не менее следует отметить, что в группе ОМЛ все случаи летальности (11,8 %; $n = 2$) вследствие инфекционных осложнений были зарегистрированы у пациентов с СД.

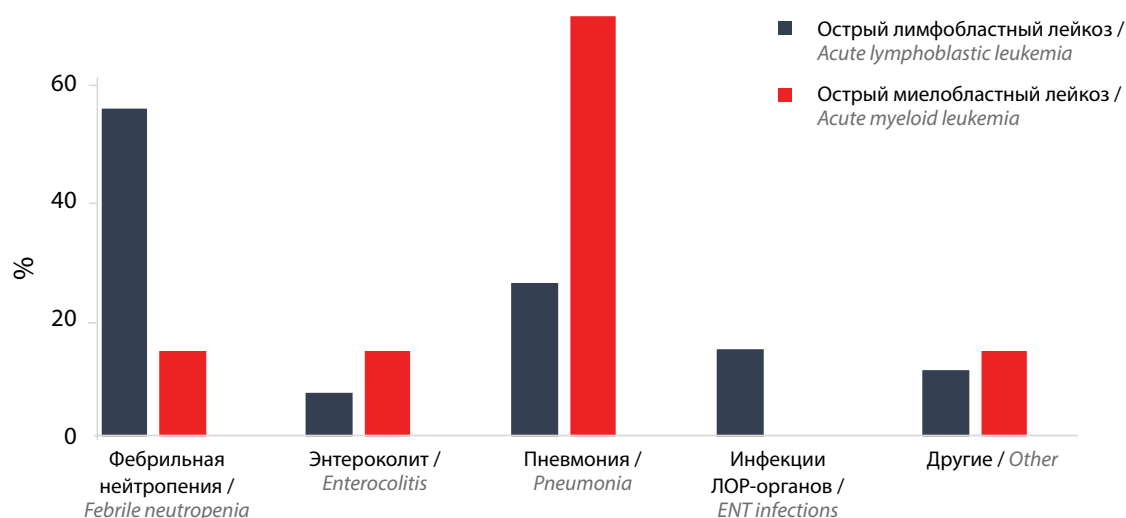


Рис. 5. Типы инфекционных осложнений у детей в дебюте острого лимфобластного лейкоза и острого миелобластного лейкоза

Fig. 5. Types of infectious complications in children at the onset of acute lymphoblastic and acute myeloid leukemia

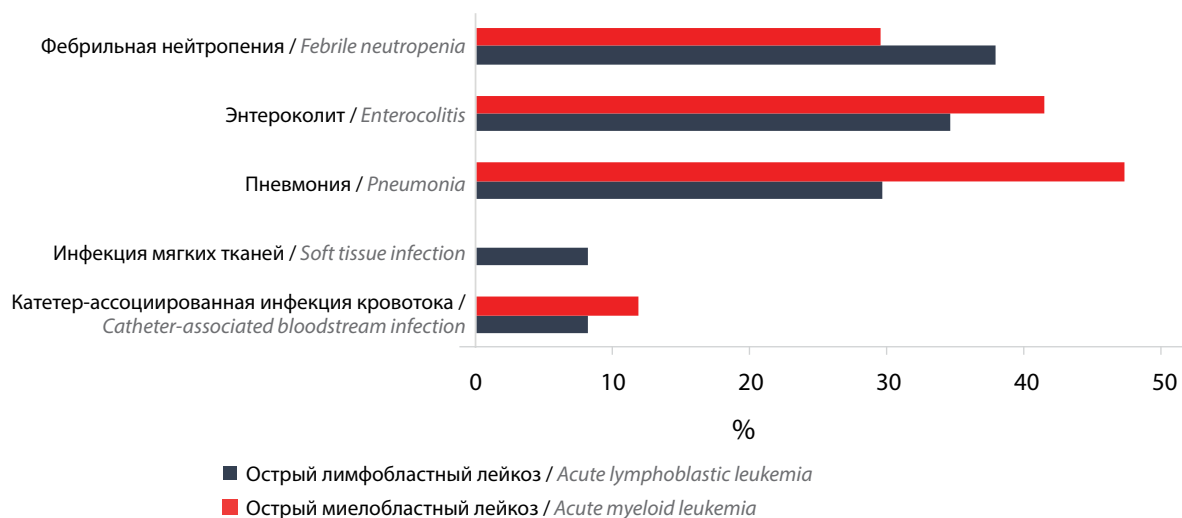


Рис. 6. Варианты инфекционных осложнений в период индукционной химиотерапии у пациентов с острым лимфобластным лейкозом и острым миелобластным лейкозом

Fig. 6. Types of infectious complications during induction chemotherapy in patients with acute lymphoblastic and acute myeloid leukemia

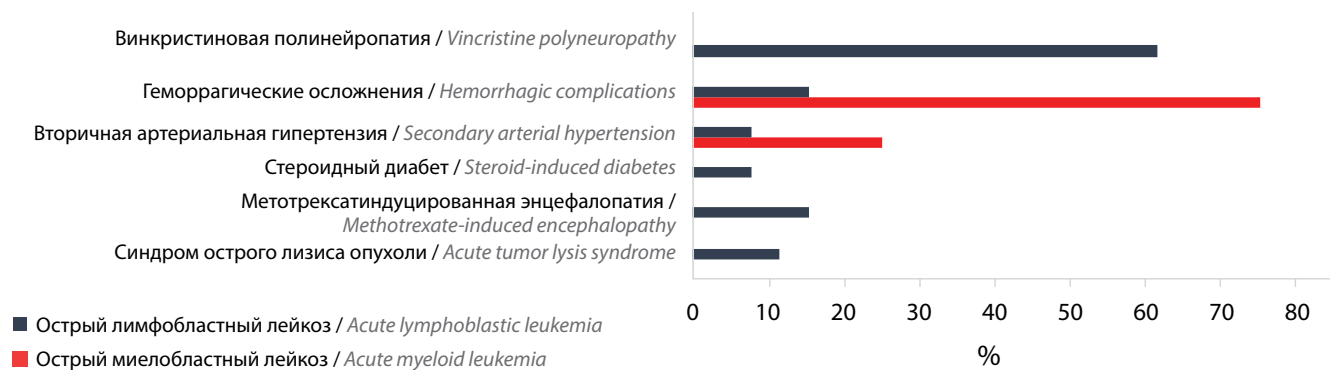


Рис. 7. Частота неинфекционных осложнений в период индукционной химиотерапии у пациентов с острым лимфобластным лейкозом и острым миелобластным лейкозом

Fig. 7. Frequency of non-infectious complications during induction chemotherapy in patients with acute lymphoblastic and acute myeloid leukemia



Рис. 8. Летальность в период индукционной химиотерапии у пациентов с острым лимфобластным лейкозом и острым миелобластным лейкозом

Fig. 8. Mortality during induction chemotherapy in patients with acute lymphoblastic and acute myeloid leukemia

В обеих группах среди этиологических факторов инфекции доминировали бактериальные возбудители, составляя 36,8 % ($n = 35$) у пациентов с ОЛЛ и 32 % ($n = 8$) у пациентов с ОМЛ, при этом наиболее частыми штаммами были *Enterococcus faecium* (18,3 %; $n = 22$) и *Klebsiella pneumoniae* (5,8 %; $n = 7$). Инфекции смешанной этиологии (бактерии + грибы (3,3 %; $n = 4$), бактерии + грибы + вирусы (0,8 %; $n = 1$), грибы + вирусы (0,8 %; $n = 1$)) составили до 5 % случаев в обеих группах. В 42,5 % ($n = 51$) инфекционных осложнений идентифицировать возбудителя не удалось. Тяжелое течение инфекции, ассоциированное с полирезистентными штаммами грамотрицательных возбудителей, имело место у 10,7 % ($n = 8$) пациентов с ОЛЛ и требовало назначения антибактериальных препаратов группы резерва (цефтазидим/авибактам, азтреонам, тигециклин). У пациентов с ОМЛ нами диагностировано большее число инвазивных микозов — 23,5 % ($n = 4$), что значительно превысило число случаев таковых при ОЛЛ (14,8 %; $n = 11$) (см. табл. 1). Во всех случаях (100 %; $n = 15$) имел место инвазивный аспергиллез легких. Медиана времени до достижения контроля над инфекцией в обеих когортах составила 7 дней (см. табл. 1).

В переводе в палату реанимации и интенсивной терапии по тяжести состояния нуждались 12 % ($n = 9$) пациентов с ОЛЛ и 29,4 % ($n = 5$) пациентов с ОМЛ, что было обусловлено развитием дыхательной недостаточности (42,8 %; $n = 6$), нестабильной гемодинамики (21,4 %; $n = 3$), тяжелых электролитных нарушений (14,3 %; $n = 2$) на фоне СОЛО (7,1 %; $n = 1$) или инфекционного процесса (92,9 %; $n = 13$). Стимуляция гемопоэза с применением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в обеих группах была использована только в случаях тяжелого течения инфекции для укорочения периода химиоиндуцированной аплазии кроветворения (см. табл. 1). В связи с развитием тяжелых токсических осложнений у 8 (10,9 %) пациентов с ОЛЛ ИХТ была прервана, что не являлось причиной недостижения ремиссии по основному заболеванию.

Неинфекционные осложнения наблюдались у 32,6 % ($n = 30$) пациентов в обеих исследуемых группах, из них у 34,6 % ($n = 26$) больных ОЛЛ и у 23,5 % ($n = 4$) больных ОМЛ (см. табл. 1). Наиболее частыми при ОЛЛ были винкристиновая полинейропатия grade 1–3 (61,5 %; $n = 16$), геморрагический синдром (15,4 %; $n = 4$), метотрексатиндуцированная энцефалопатия (15,4 %; $n = 4$), СОЛО (11,5 %; $n = 3$), стероидный диабет (7,7 %; $n = 2$), вторичная артериальная гипертензия (7,7 %; $n = 2$), аллергическая реакция на пэгаспаргазу (3,8 %; $n = 1$), гипергликемия (3,8 %; $n = 1$). В группе ОМЛ доминировали геморрагические осложнения (75 %; $n = 3$), вторичная артериальная гипертензия (25 %; $n = 1$) (рис. 7). Лечение вышеперечисленных вариантов токсичности заключалось в коррекции сопроводительной терапии.

При проведении дополнительной диагностики у пациентов с аномально тяжелыми вариантами химиоиндуцированных осложнений на фоне терапии метотрексатом у 2,8 % ($n = 2$) больных были идентифицированы молекулярно-генетические альтерации гена *MTHFR* [24].

Медиана длительности постцитостатической аплазии после ИХТ составила 28 дней в группе ОЛЛ и 31 день в группе ОМЛ. Длительное (>36 дней) гематологическое

восстановление отмечено у 29,3 % ($n = 27$) больных и в большинстве случаев было ассоциировано с тяжелым течением инфекции. Индукционная летальность различалась в группах ОЛЛ и ОМЛ, составляя 2,6 % ($n = 2$) и 11,8 % ($n = 2$) соответственно ($p = 0,09$) (рис. 8). У всех пациентов с ОМЛ, погибших в период индукции, сопутствующим заболеванием был СД. Все летальные исходы были обусловлены инфекционными осложнениями в обеих группах.

После завершения ИХТ ремиссия была достигнута у 95,9 % ($n = 72$) пациентов с ОЛЛ и у 82,4 % ($n = 14$) пациентов ОМЛ. В связи с отсутствием ремиссии на 36-й день терапии 2 (2,7 %) пациента с ОЛЛ были переведены в группу высокого риска, 1 пациент продолжил терапию в рамках группы высокого риска согласно первичной стратификации. Пациентам с ОМЛ, не достигшим ремиссии, терапия также была интенсифицирована согласно рекомендациям протокола ОМЛ-MRD-2018 [17].

Обсуждение

На сегодняшний день прогноз для большинства больных с ОЛ является благоприятным благодаря современным технологиям противоопухолевого лечения, тем не менее нежелательные эффекты терапии, такие как химиоиндуцированная токсичность, лекарственная резистентность, а также развитие вторичных опухолей, являются основными мишенями в отношении снижения смертности указанной когорты больных [25]. Несмотря на существующие методы диагностики, применение риск-адаптированной стратегии противоопухолевого лечения, доступность сопроводительной и многокомпонентной противомикробной терапии, токсические осложнения все еще остаются ведущей причиной летальности у пациентов с ОЛ [1]. Крайне актуальным вопросом, требующим внимания врачей-специалистов всех профилей, являются особенности манифестации ОЛ у детей. Изменения гемопоэза, сопряженные с инфильтрацией костного мозга бластными клетками, приводящие к развитию анемии, тромбоцитопении, нейтропении, будут обуславливать геморрагические и инфекционные осложнения у этой когорты больных [26]. Нередкими являются случаи их поздней диагностики, что сопряжено с развитием серьезных, а иногда жизнеугрожающих состояний, повышая риски ранней летальности как до инициации противоопухолевого лечения, так и в период его проведения. Первоочередная задача врачей-специалистов первичного звена здравоохранения различного профиля состоит в максимально своевременном выявлении пациентов с ОЛ, что является единственно возможным путем снижения рисков тяжелых осложнений заболевания в дебюте. Мы продемонстрировали высокую частоту случаев инфекционных эпизодов, различных по этиологии и локализации в период манифестации ОЛ, что у ряда больных было причиной задержки инициации ИХТ. Кроме этого, следует отме-

тить и высокий процент неотложных состояний на момент обращения, прежде всего обусловленных развитием гиперлейкоцитоза, среди прочего может свидетельствовать о поздней диагностике основного заболевания. Адекватный объем противомикробной, инфузионной, гемотрансфузионной терапии, а также контроль над СОЛО и возможными электролитными нарушениями будут являться ключевыми факторами прогноза на инициальном этапе ведения пациентов с ОЛ [6, 27].

Цитотоксическое, миелосупрессивное и иммуносупрессивное действия противоопухолевых препаратов в период ИХТ являются причинными факторами развития бактериальных и грибковых инфекций [6, 27]. Следует отметить, что и нарушение барьерной функции кожи и слизистых оболочек, в первую очередь желудочно-кишечного тракта, будет определять риски транслокации эндогенной флоры с развитием тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний [28]. Этот факт может обуславливать и отмеченное нами перераспределение видов инфекционных осложнений по частоте в период ИХТ по сравнению с дебютом ОЛ в исследуемых когортах. Мы выявили высокую частоту инфекций бактериальной этиологии как в случае ОЛЛ, так и ОМЛ, тогда как инвазивные микозы чаще встречались в группе ОМЛ, что соответствует данным международных исследований [29].

Вероятность возникновения осложнений инфекционной природы и степень их тяжести определяются несколькими факторами, в числе которых — возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний, соматический статус на момент начала ИХТ [1, 9, 10]. К другим факторам риска относят длительные эпизоды нейтро- и лимфопении [1, 27] и продолжительный прием глюкокортикостероидов (ГКС), которые входят в стандарт лечения ОЛЛ [30–32]. Важно отметить, что в случаях системного использования ГКС диагностика инфекционного процесса может быть затруднена в связи с подавлением воспалительного ответа, а именно с отсутствием фебрильной лихорадки, замедленного реагирования маркеров системного воспаления (С-реактивный белок) [33], что требует крайне пристального мониторинга соматического статуса пациента и других маркеров воспаления (прокальцитонин, пресепсин) [33]. Отдельной когортой детей, которым требуется особое внимание ввиду повышенной восприимчивости к цитотоксической терапии и ассоциированных рисков развития серьезных химиоиндуцированных нежелательных явлений и смертности, являются пациенты с СД [30], а также пациенты с ОЛЛ с наличием химерного транскрипта *ETV6-RUNX1/t(12;21)* [31]. Вероятно, именно эта особенность определяет более благоприятный прогноз для основного заболевания, тем не менее требует деэскалации интенсивности терапии в целях предотвращения развития жизнеугрожающих осложнений по сравнению с общей популяцией [30, 31]. Несмотря

на данные литературы, достоверных факторов риска инфекционной токсичности и ранней летальности в нашей когорте больных не выявлено, однако нельзя исключить и влияние малой выборки пациентов.

Важно отметить, что при отсутствии жизнеугрожающих осложнений, ассоциированных с ОЛ, таких как гиперлейкоцитоз, коагулопатия, критическая гепатоспленомегалия и/или лимфаденопатия, первоочередным является достижение инфекционного контроля с последующей инициацией специфической терапии, что снижает риски генерализации инфекции и индукционной летальности. Мы демонстрируем приверженность данного подхода, и при анализе полученных данных было выявлено, что медиана времени, необходимого для достижения контроля над инфекционным процессом, составила 7 дней и не оказывает значимого влияния на риски прогрессирования основного заболевания. Своевременный и достаточный объем диагностических исследований, включая методы визуализации (компьютерная томография, ультразвуковое исследование), лабораторный (С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин, маркеры инвазивных микозов) и микробиологический мониторинги на протяжении всего этапа лечения ОЛ, а также адекватная противомикробная терапия будут являться факторами благоприятного исхода заболевания [33].

Помимо случаев инфекционно обусловленной токсичности серьезной проблемой остаются неинфекционные осложнения [1]. На сегодняшний день благодаря использованию методов молекулярно-генетической диагностики стало возможным прогнозировать вероятность токсичности ряда противоопухолевых препаратов для каждого конкретного пациента [25, 34]. Известно, что разные варианты мутаций в генах, влияющих на процессы всасывания, распределения, метаболизма и элиминации лекарственных средств, могут объяснять различия в переносимости терапии пациентами [11, 24, 34].

В качестве примеров можно привести гены и ассоциированные с ними токсические осложнения при развитии их полиморфизмов: *TPMT* и *NUDT15* — нарушения метаболизма тиопурина и, как следствие усиление миелосупрессии; *GRIA1* — аллергическая реакция на аспарагиназу; *CPA2* — аспарагиназа-ассоциированные панкреатиты; *ACPI*, *BMP7*, *PROX-AS1* — ГКС-индуцированные остеонекрозы; *HAS3* — антрациклиновая кардиомиопатия; *CEP72* — винкристиновая полинейропатия; *SLCO1B1* — нарушение элиминации метотрексата; *RAS* — увеличение длительности агранулоцитоза [25, 34, 35]. В нашей когорте пациентов большая часть неинфекционной токсичности зарегистрирована в группе ОЛЛ, при этом у пациентов с ОМЛ основной проблемой являлись геморрагические осложнения. У 2 пациентов с тяжелыми осложнениями на фоне введения метотрексата (метотрексатиндуцированная энцефалопатия) было диагностировано наличие мутации в гене *MTHFR*. Согласно данным литературы

развитие нейро- и гепатотоксичности, гастроинтестинальных и тромботических осложнений при использовании метотрексата будет обусловлено именно влиянием на метаболизм гомоцистеина [24, 36], в то время как рутинная молекулярно-генетическая диагностика может способствовать предикции развития тяжелых метотрексат-ассоциированных осложнений [24]. Следует отметить, что мы не зарегистрировали ни одного случая летальности по причине неинфекционных осложнений.

Помимо возможности прогнозирования и профилактики токсичности, вызванной противоопухолевой терапией, исследования в области геномных особенностей лейкоэмических клеток на сегодняшний день позволяют идентифицировать специфические молекулярные мишени, что в первую очередь может способствовать повышению эффективности антилейкемической терапии, а также минимизации токсических осложнений, характерных для цитотоксического лечения. В качестве примера можно привести широко используемые сегодня в клинической практике препараты иммуно- и таргетной терапии (блинатумомаб, дазатиниб, понатиниб, инотузумаб, озогамидин и др.) [25].

При анализе показателей летальности в периоды до, во время и в ранние сроки после ИХТ в исследуемых нами когортах пациентов таковые соответствуют международным, но тем не менее указывают на необходимость усиления контроля над инфекционными осложнениями, в первую очередь бактериальной этиологии как основной причины летальности [1, 7, 8, 37, 38].

Заключение

Наше исследование, как и данные литературы, демонстрирует, что основным вариантом токсичности у детей как в дебюте ОЛ, так и в период ИХТ остаются инфекционные осложнения различной этиологии. Несмотря на высокую частоту их развития, показатели летальности остаются низкими благодаря своевременной и адекватной противомикробной терапии. Прицельное внимание и усиленный мониторинг требуются пациентам с СД, у которых повышены риски токсичности, ассоциированной с противоопухолевым лечением. Неинфекционные осложнения являются серьезной проблемой, тем не менее в нашей когорте больных они не были причиной летальных исходов. Проведенный ретроспективный анализ не позволил выявить достоверные факторы риска осложнений терапии ОЛ, тем не менее нами отмечены повышение частоты инвазивных микозов у пациентов с ОМЛ по сравнению с ОЛЛ, а также увеличение степени тяжести течения инфекционных эпизодов у пациентов с СД.

Перспективным направлением в аспектах снижения токсичности и повышения эффективности антилейкемической терапии является молекулярно-генетическая диагностика, способствующая стратификации рисков развития осложнений и индивидуализации подходов лечения для каждого конкретного пациента.

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

- Hafez H.A., Soliaman R.M., Bilal D. et al. Early deaths in pediatric acute leukemia: a major challenge in developing countries. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019;41(4):261–6. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001408
- Park H.J., Moon E.K., Yoon J.Y. et al. Incidence and survival of childhood cancer in Korea. *Cancer Res Treat* 2016;48(3):869–82. DOI: 10.4143/crt.2015.290
- Namayandeh S.M., Khazaei Z., Lari Najafi M. et al. GLOBAL Leukemia in Children 0–14 Statistics 2018, Incidence and Mortality and Human Development Index (HDI): GLOBOCAN Sources and Methods. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020;21(5):1487–94. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.5.1487
- Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В. и др. Протокол ALL IC-BFM 2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2022;15(2):119–29. Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V. et al. Protocol ALL IC-BFM 2002: outcomes of pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment under multi-center clinical trial. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2022;15(2):119–29. (In Russ.).
- Levine S., McNeer J., Isakoff M. Challenges faced in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Clin Oncol Adolescent Young Adult* 2016;6:11–20. DOI: 10.2147/COAYA.S61424
- Torres-Flores J., Espinoza-Zamora R., Garcia-Mendez J. et al. Treatment-related mortality from infectious complications in an acute leukemia clinic. *J Hematol* 2020;9(4):123–31. DOI: 10.14740/jh751
- Cheng S., Pole J.D., Sung L. Early deaths in pediatric acute leukemia: a population-based study. *Leuk Lymphoma* 2014;55(7):1518–22. DOI: 10.3109/10428194.2013.850685
- Kavcic M., Fisher B.T., Li Y. et al. Induction mortality and resource utilization in children treated for acute myeloid leukemia at free-standing pediatric hospitals in the United States. *Cancer* 2013;119(10):1916–23. DOI: 10.1002/cncr.27957
- O'Connor D., Bate J., Wade R. et al. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood* 2014;124(7):1056–61. DOI: 10.1182/blood-2014-03-560847
- Inaba H., Pei D., Wolf J. et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol* 2017;28:386–92. DOI: 10.1093/annonc/mdw557
- Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Бельшева Т.С. Оценка токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002. *Онкогематология* 2022;17(3):137–59. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-137-159 Valiev T.T., Shervashidze M.A., Belysheva T.S. Toxicity assessment of acute lymphoblastic leukemia treatment protocol ALL IC-BFM 2002. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(3):137–59. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-137-159
- Клинические рекомендации. Острый лимфобластный лейкоз, 2020. Минздрав России. Clinical guidelines. Acute lymphoblastic leukemia, 2020. Ministry of Health of Russia. (In Russ.).
- Клинические рекомендации. Острые миелоидные лейкозы, 2020. Минздрав России. Clinical guidelines. Acute myeloid leukemia, 2020. Ministry of Health of Russia. (In Russ.).
- ALL-MB 2015, версия от 10.10.2015. Руководитель протокола и главный исследователь — д.м.н., профессор А.И. Карачунский ALL-MB 2015, version dated 10.10.2015. The head of the protocol and principal investigator — Doctor of Medical Sciences, Professor A.I. Karachunsky. (In Russ.).
- ALL-BFM 2000. Multi-center study for the treatment of children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. Study Chair — Martin Schrappe, MD, PhD University Hospital Schleswig-Holstein.
- INTERFANT 06. International collaborative treatment protocol for infants under one year with acute lymphoblastic or biphenotypic leukemia. Principal Investigator — Prof. Dr. Rob Pieters (Rotterdam), Sponsor: Dutch Childhood Oncology Group (DCOG).
- ОМЛ-MRD 2018. Руководитель исследования — член.-корр. РАН, д.м.н., профессор А.А. Масчан. AML-MRD 2018. The head of the study — Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor A.A. Maschan. (In Russ.).
- AML-BFM 2004. Multicenter dose-optimization trial for the treatment of acute myeloid leukemias in children and adolescents. Principal Investigator — Prof. Dr. med. Dirk Reinhardt, Prof. Dr. Ursula Creutzig.
- ОПЛ 2008. Руководитель протокола — д.м.н., профессор Е.В. Самочатова. Ведущий исследователь — д.м.н., профессор А.А. Масчан. APL 2008. The head of the protocol — Doctor of Medical Sciences, Professor E.V. Samochatova. Principal investigator — Doctor of Medical Sciences, Professor A.A. Maschan. (In Russ.).
- AML DS 2006. Principal Investigator — Prof. Dr. med. Dirk Reinhardt. Participants: GPOH, International Cooperative Pediatric AML Study Group.
- Institute NC. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE), version 5.0. National Cancer Institute; 2017, Nov 27. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE), version 5.0. National Cancer Institute; 2017, Nov 27.
- Klastersky J., de Naurois J., Rolston K. et al. ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v111–8. DOI: 10.1093/annonc/mdw325
- Lehrnbecher T., Robinson P.D., Ammann R.A. et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in pediatric patients with cancer and hematopoietic cell transplantation recipients: 2023 update. *J Clin Oncol* 2023;41(9):1774–85. DOI: 10.1200/JCO.22.02224
- Shen Y., Wang Z., Zhou F., Jin R. The influence of MTHFR genetic polymorphisms on methotrexate therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Open Life Sci* 2021;16(1):1203–12. DOI: 10.1515/biol-2021-0121
- Bárcenas-López D.A., Mendiola-Soto D.K., Núñez-Enríquez J.C. et al. Promising genes and variants to reduce chemotherapy adverse effects in acute lymphoblastic leukemia. *Transl Oncol* 2021;14(1):100978. DOI: 10.1016/j.tranon.2020.100978
- Abdul G. Acute Leukemia Clinical Presentation. *Leukemia. InTech*, 2013. DOI: 10.5772/53531
- Wali R., Anjum S., Amjad A. et al. Frequency of infectious mortality at the end of induction chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia and lymphoma patients: findings from a tertiary care cancer center. *Cureus* 2021;13(2):e13208. DOI: 10.7759/cureus.13208
- Herbers A.H., de Haan A.F., van der Velden W.J. et al. Mucositis not neutropenia determines bacteremia among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2014;16(2):279–85. DOI: 10.1111/tid.12195
- Диникина Ю.В., Шадривова О.В., Белогурова М.Б. и др. Инвазивный аспергиллез у детей в дебюте острого миелоидного лейкоза. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019;18(3):88–95. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-88-95 Dinikina Yu.V., Shadrivova O.V., Belogurova M.B. et al. Invasive aspergillosis in children in debut of acute myeloid leukemia. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2019;18(3):88–95. (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-88-95
- Taub J.W., Berman J.N., Hitzler J.K. et al. Improved outcomes for myeloid leukemia of Down syndrome: a report from the Children's Oncology Group AAML0431 trial. *Blood* 2017;129(25):3304–13. DOI: 10.1182/blood-2017-01-764324

31. Rodríguez-Hernández G., Schäfer D., Gavilán A. et al. Modeling the process of childhood ETV6-RUNX1 B-cell leukemias. *Oncotarget* 2017;8(60):102674–80. DOI: 10.18632/oncotarget.21281
32. McNeer J.L., Nachman J.B. The optimal use of steroids in paediatric acute lymphoblastic leukaemia: no easy answers. *Br J Haematol* 2010;149(5):638–52. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08192.x
33. Schuetz P., Albrich W., Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med* 2011;9:107. DOI: 10.1186/1741-7015-9-107
34. Chen T., Wei N., Lv W. et al. Analysis of *RAS* gene mutations in adverse events during first induction chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Transl Pediatr* 2023;12(1):56–67. DOI: 10.21037/tp-22-683
35. Диникина 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
36. Dinikina Yu.V., Belogurova M.B. Options of precision medicine in pediatric oncology: literature review. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(4):71–80. (In Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-71-80
37. Rühls H., Becker A., Drescher A. et al. Population PK/PD model of homocysteine concentrations after high-dose methotrexate treatment in patients with acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One* 2012;7(9):e46015. DOI: 10.1371/journal.pone.0046015
38. Gupta S., Bonilla M., Valverde P. et al. Treatment-related mortality in children with acute myeloid leukaemia in Central America: incidence, timing and predictors. *Eur J Cancer* 2012;48(9):1363–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.10.009
39. Viana S.S., de Lima L.M., do Nascimento J.B. et al. Secular trends and predictors of mortality in acute lymphoblastic leukemia for children of low socioeconomic level in Northeast Brazil. *Leuk Res* 2015;39(10):1060–5. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.07.007

Благодарность. Авторы выражают особую благодарность врачам отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России за большой вклад в лечение пациентов с острыми лейкозами.

Acknowledgment. The authors express their gratitude to the staff of the Department of Chemotherapy of Oncohematological Diseases and bone marrow transplantation for children at V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia for their great contribution to the treatment of patients with acute leukemia.

Вклад авторов

Е.С. Лыгина: сбор данных, статистическая обработка данных, анализ научного материала, написание текста статьи, подготовка списка литературы;

Е.А. Андреева, М.А. Русина: сбор данных, анализ полученных данных;

Ю.В. Диникина: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, написание текста статьи, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

E.S. Lygina: data collection, analysis of the data obtained, analysis of scientific material, article writing, and list of references preparation;

E.A. Andreeva, M.A. Rusina: data collection, analysis of the data obtained;

Yu.V. Dinikina: study design development, analysis of scientific material, article writing, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.С. Лыгина / E.S. Lygina: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9716>

Е.А. Андреева / E.A. Andreeva: <https://orcid.org/0009-0002-0424-0151>

М.А. Русина / M.A. Rusina: <https://orcid.org/0000-0001-5577-8950>

Ю.В. Диникина / Yu.V. Dinikina: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

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 им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 21.09.2023. **Принята к публикации:** 01.11.2023.

Article submitted: 21.09.2023. **Accepted for publication:** 01.11.2023.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-225-232>

Профилактика тромботических осложнений у пациентов с AL-амилоидозом

В.А. Хышова¹, И.Г. Рехтина¹, Н.И. Зозуля¹, И.В. Грибова², Л.П. Менделеева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4;

²ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115088 Москва, ул. Шарикоподшипниковская, 9

Контакты: Виктория Александровна Хышова khyshova.v@blood.ru

Введение. Проблема патологии системы гемостаза у пациентов с AL-амилоидозом имеет важное практическое значение. В настоящее время отсутствуют рекомендации, касающиеся показаний и способов профилактики тромботических осложнений.

Цель исследования – изучить основные параметры свертывающей системы крови у пациентов с AL-амилоидозом, определить показания к назначению антикоагулянтной терапии, оценить эффективность и безопасность профилактического применения апиксабана на фоне противоопухолевой терапии.

Материалы и методы. В проспективное одноцентровое исследование были включены 65 пациентов с впервые диагностированным системным AL-амилоидозом. Медиана возраста составила 58 (34–74) лет. Индукционную терапию по программе VorCyDex (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) проводили 59 (90 %) больным, из них 5 пациентов получали комбинацию VorCyDex с моноклональным антителом к CD38 – даратумумабом. У остальных 6 (10 %) больных применяли схемы терапии с мелфаланом. Больным с лабораторными признаками гиперкоагуляции или тромботическими осложнениями назначали апиксабан в лечебной или профилактической дозе.

Показания для терапии апиксабаном в лечебной дозе (10 мг/сут): фибрилляция предсердий, артериальный тромбоз или тромбоэмболия легочной артерии давностью менее 1 года. Показаниями для назначения апиксабана в профилактической дозе (5 мг/сут) считали наличие 1 или более факторов: гипоальбуминемия <20 г/л, повышение содержания D-димера >500 нг/мл без инструментально верифицированного артериального или венозного тромбоза, повышение содержания D-димера >500 нг/мл в течение 3 мес после разрешившегося эпизода тромбоза, повышение содержания фибриногена >4 г/л, увеличение активности фактора свертывания крови VIII (FVIII) >150 %. При наличии 2 и более факторов к терапии апиксабаном добавляли антиагрегант (ацетилсалициловую кислоту). Медиана периода наблюдения составила 6 (4–9) мес.

Результаты. До начала противоопухолевой терапии тромботические осложнения диагностированы у 15 (23 %), кровотечения – у 3 (5 %) пациентов. При исследовании гемостаза у 92 % больных выявлено повышение 1 или более лабораторных параметров, отражающих гиперкоагуляцию. Увеличение содержания фибриногена обнаружено у 70 %, D-димера – у 72 %, активности FVIII – у 92 % пациентов. Лечебную дозу апиксабана назначали 3 (5 %), профилактическую дозу – 58 (89 %) больным. Терапию апиксабаном и антиагрегантом проводили 10 (15 %) больным. В период наблюдения у 3 пациентов развились осложнения, связанные с нарушением системы гемостаза: у 1 (2 %) больного зарегистрирован тромбоз (ишемический инсульт), у 2 (3 %) – желудочно-кишечные кровотечения легкой степени тяжести. Все эти пациенты получали профилактическую дозу апиксабана, назначенную им вследствие наличия 1 фактора риска тромбоза – повышения активности FVIII >150 %.

Заключение. Клинические признаки патологии системы гемостаза наблюдались у 28 % пациентов с AL-амилоидозом, лабораторные признаки гиперкоагуляции – у 92 %. Разработанные нами показания к профилактике тромбозов при AL-амилоидозе оказались эффективными. Вопрос о повышении активности FVIII в качестве единственного показания к назначению антикоагулянтной терапии пациентам с AL-амилоидозом требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: AL-амилоидоз, тромбоз, антикоагулянтная терапия, апиксабан, гиперкоагуляция

Для цитирования: Хышова В.А., Рехтина И.Г., Зозуля Н.И. и др. Профилактика тромботических осложнений у пациентов с AL-амилоидозом. Онкогематология 2023;18(4):225–32. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-225-232>

Prevention of thrombotic complications in patients with AL amyloidosis

V.A. Khyshova¹, I.G. Rekhtina¹, N.I. Zozulya¹, I.V. Gribkova², L.P. Mendeleeva¹

¹National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zыkovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia;

²Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department;

9 Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow 115088, Russia

Contacts: Viktoriya Aleksandrova Khyshova khyshova.v@blood.ru

Background. The problem of hemostasis system pathology in patients with AL amyloidosis (AL-A) is of great practical importance. Currently, there are no recommendations concerning indications and methods of prevention of thrombotic complications.

Aim. To study the main parameters of blood coagulation system in patients with AL amyloidosis, to determine the indications for anticoagulant therapy, to evaluate the efficacy and safety of apixaban prophylactic use during antitumor therapy.

Materials and methods. A prospective single-center study included 65 patients with newly diagnosed systemic AL amyloidosis. The median age was 58 (34–74) years. Induction therapy according to the program BorCyDex (bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone) was given to 59 (90 %) patients, of which 5 patients received the combination of BorCyDex with a monoclonal antibody to CD38 – daratumumab. The remaining 6 (10 %) patients were treated with melphalan. Patients with laboratory signs of hypercoagulability or thrombotic complications were treated with apixaban in therapeutic or prophylactic dose.

Indications for apixaban therapy in therapeutic dose (10 mg/day): atrial fibrillation, arterial thrombosis or pulmonary embolism less than 1 year ago. Indications for apixaban therapy in prophylactic dose (5 mg/day) were considered the presence of one or more factors: hypoalbuminemia less than 20 g/L; increase in D-dimer level more than 500 ng/mL without instrumentally verified arterial or venous thrombosis; increase in D-dimer level more than 500 ng/mL within 3 months after resolved episode of thrombosis; increase in fibrinogen level more than 4 g/L; increase in FVIII activity more than 150 %. When two or more factors were present, an antiplatelet agent (acetylsalicylic acid) was added to apixaban therapy. The follow-up period was 4–9 months (median 6 months).

Results. Before the start of antitumor therapy, thrombotic complications were diagnosed in 15 (23 %), bleeding – in 3 (5 %) patients. Hemostasis study revealed an increase in one or more laboratory parameters reflecting hypercoagulability in 92 % of patients. Increase in fibrinogen level was found in 70 %, D-dimer – in 72 %, FVIII activity – in 92 % of patients. 3 (5 %) patients received a therapeutic dose of apixaban, 58 (89 %) patients – a prophylactic dose. Therapy with apixaban and antiplatelet agent was performed in 10 (15 %) patients. During the follow-up 3 patients developed complications related to hemostasis system disorders: 1 (2 %) patient had thrombosis (ischemic stroke), 2 (3 %) – gastrointestinal bleeding of mild severity. All these patients received a prophylactic dose of apixaban due to the presence of 1 thrombosis risk factor: an increase in FVIII activity of more than 150 %.

Conclusion. Clinical signs of hemostasis system pathology were observed in 28 % of AL amyloidosis patients, and laboratory signs of hypercoagulability were detected in 92 %. Our developed indications for thrombosis prophylaxis in AL amyloidosis were effective. The issue of FVIII activity increase as the only indication for anticoagulant therapy in AL amyloidosis patients requires further research.

Keywords: AL amyloidosis, thrombosis, anticoagulant therapy, apixaban, hypercoagulability

For citation: Khyshova V.A., Rekhtina I.G., Zozulya N.I. et al. Prevention of thrombotic complications in patients with AL amyloidosis. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4):225–32. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-225-232>

Введение

Нарушения системы гемостаза у пациентов с AL-амилоидозом (AL-A) и связанные с этим осложнения остаются важной нерешенной проблемой. В настоящее время нет четкого понимания, что является основной причиной развития нарушений в свертывающей системе крови при AL-A и не определены показания к профилактике тромбозов и кровотечений.

Частота геморрагических осложнений у пациентов с AL-A, по данным литературы, сильно варьирует и составляет 5–50 % [1, 2]. Описаны случаи развития кровотечений из желудочно-кишечного тракта, реже развиваются спонтанные гематомы. У 8–14 % пациентов с AL-A выявляют дефицит фактора свертывания крови X, патогенез которого остается невыясненным [3–5]. Важно отметить, что геморрагический синдром развивается лишь у 30 % пациентов с дефицитом фактора X (при его содержании <10 % от нормы) [5]. Другими причинами

развития гипокоагуляционных нарушений гемостаза у больных AL-A могут быть нарушение функции печени, а также синдром мальабсорбции при поражении тонкой кишки, что приводит к дефициту витамина К и снижению активности факторов свертывания крови, зависящих от витамина К [6–8]. Профилактика геморрагических осложнений направлена на восполнение недостающих факторов свертывания крови.

У 23–50 % больных AL-A выявляют кожно-слизистый геморрагический синдром [7]. В качестве основной причины данных проявлений рассматривают амилоидную ангиопатию. Развитие экхимозов и геморрагий на коже и слизистых оболочках сопровождается преимущественно гиперкоагуляционными нарушениями гемостаза и, возможно, является признаком тромбирования мелких сосудов [7, 8].

Тромботические осложнения диагностируют у 6–30 % пациентов с AL-A [9–11]. По данным литературы,

тромбоэмболии развиваются чаще при поражении сердца и формировании диастолической дисфункции, сердечной недостаточности, аритмии. У 33–51 % пациентов с кардиальным амилоидозом при аутопсии обнаруживали тромбы в полостях сердца. Летальность от тромбоэмболий у пациентов с AL-A в 3 раза выше, чем при других типах кардиального амилоидоза (26 % против 8 %; $p < 0,03$), несмотря на схожие морфологические изменения в сердце [9, 10, 12].

Нефротический синдром (НС), развивающийся у 52–90 % больных AL-A с поражением почек, также ассоциирован с повышенным риском тромбозов [13, 14]. В патогенезе гиперкоагуляционного синдрома рассматривают потерю с мочой естественных антикоагулянтов (антитромбина III, плазмина, протеина S) [3, 5, 6]. Для пациентов с НС характерна гиперфибриногенемия, которая опосредована гипоальбуминемией и стимуляцией выработки фибриногена в печени [15]. Также возможно снижение фибринолитической активности плазмы вследствие изменения молекулярной структуры сгустка [16].

Таким образом, нарушения в системе гемостаза могут быть обусловлены дисфункцией внутренних органов, развивающейся вследствие AL-A. В частности, наличие фибрилляции предсердий или НС с гипоальбуминемией < 20 г/л независимо от причины являются абсолютными показаниями к назначению антикоагулянтной терапии [17, 18].

Помимо показаний к профилактике тромбозов в виде клинических синдромов существуют дополнительные факторы риска, обусловленные AL-A как плазмноклеточной неоплазией. В соответствии с клиническими рекомендациями по профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений при онкологических заболеваниях к факторам высокого риска, применимых для пациентов с AL-A, относят ранее перенесенный артериальный тромбоз или тромбоэмболию легочной артерии, а также лабораторные признаки гиперкоагуляционных нарушений плазменного звена гемостаза — содержание D-димера > 500 нг/мл и фибриногена > 4 г/л [19–21].

Стандартные схемы специфического лечения, применяемые при плазмноклеточных дискразиях, не предусматривают назначение антикоагулянтной терапии. Исключением является применение иммуномодулирующих препаратов [22]. В связи с этим оценка факторов риска развития тромботических осложнений и разработка принципов антикоагулянтной терапии для пациентов с AL-A являются важными практическими задачами.

В недавних исследованиях показаны эффективность и безопасность применения прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) для снижения тромбоэмболического риска и лечения тромбозов у онкологических пациентов [23–25]. Однако в современной литературе очень мало данных об эффективности и безопасности ПОАК у больных AL-A.

Цель исследования — изучение основных параметров свертывания крови пациентов с AL-A, анализ показаний к назначению антикоагулянтной терапии, а также эффективности и безопасности применения ПОАК у этих пациентов на фоне специфической противоопухолевой терапии.

Материалы и методы

В проспективное одноцентровое исследование включены 65 пациентов с впервые выявленным системным AL-A. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НМИЦ гематологии (Москва). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз AL-A был подтвержден гистологическим и иммуногистохимическим методами. Стадия AL-A и вовлечение внутренних органов установлены на основании общепринятых критериев (Palladini, 2016). Медиана возраста составила 58 (34–74) лет. Соотношение по гендерному признаку — 1:1. Поражение почек диагностировано у 57 (87 %) пациентов, из них НС — у 27 (41 %). Вовлечение в системный процесс сердца выявлено у 50 (77 %) пациентов (I стадия — у 2 (3 %), II стадия — у 30 (46 %), IIIA — у 18 (28 %)). Поражение печени установлено в 13 (20 %) случаях. Всем пациентам до начала лечения выполняли фиброгастродуоденоскопию в целях исключения эрозивного поражения желудочно-кишечного тракта. При наличии показаний проводили гастропротективную терапию с контрольной визуализацией.

До начала терапии определяли параметры плазменного звена гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, тромбиновое время, концентрацию фибриногена, антитромбина III, D-димера, активность факторов свертывания крови VIII (FVIII) и X, фактора фон Виллебранда (vWF:RCo).

Исследование полиморфизмов генов фолатного обмена и тромбофилии (мутация в гене метилентетрагидрофолатредуктазы, в гене факторов II, V и мутация ингибитора активатора плазминогена) методом полимеразной цепной реакции выполняли 57 (88 %) пациентам.

Терапию по программе BorCyDex (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) проводили 59 (90 %) больным, из них 5 пациентов получали комбинацию BorCyDex с моноклональным антигеном к CD38 — даратумумабом. У остальных 6 (10 %) больных применяли схемы терапии с мелфаланом. Пациентов, получавших иммуномодулирующие препараты, в данное исследование не включали.

В качестве антикоагулянтной терапии назначали ингибитор фактора свертывания крови Ха — апиксабан в лечебной или профилактической дозе. При необходимости добавления антиагрегантной терапии использовали кишечнорастворимую форму ацетилсалициловой кислоты в дозе 1 мг/кг/сут.

Всем пациентам с диагностированным тромбозом до начала специфической терапии назначали нефракционированный гепарин в лечебной дозе до полного разрешения тромбоза или реканализации >50 % просвета сосуда.

Показания для терапии апиксабаном в лечебной дозе (10 мг/сут): фибрилляция предсердий, или артериальный тромбоз, перенесенный менее 1 года назад, или тромбоэмболия легочной артерии, перенесенная менее 1 года назад.

Показаниями для терапии апиксабаном в профилактической дозе (5 мг/сут) считали наличие 1 или более факторов:

- гипоальбуминемия <20 г/л;
- повышение содержания D-димера >500 нг/мл без инструментально верифицированного артериального или венозного тромбоза;
- повышение содержания D-димера >500 нг/мл в течение 3 мес после разрешившегося эпизода тромбоза;
- повышение содержания фибриногена >4 г/л;
- увеличение активности FVIII >150 %.

При наличии 2 и более факторов к терапии апиксабаном добавляли антиагрегант.

Статистическую часть исследования проводили с использованием системного обеспечения IBM SPSS Statistics 2017 (SPSS, США).

Результаты

До начала противоопухолевой терапии тромботические осложнения диагностированы у 15 (23 %) пациентов, в том числе тромбозы — у 6 (9 %), тромбоз глубоких вен — у 8 (12 %), 1 (2 %) пациент перенес тромбоэмболию легочной артерии.

У 31 (46 %) пациента наблюдали кожно-слизистый геморрагический синдром (гематомы и петехии на коже и слизистых оболочках). Стоит отметить, что все пациенты, которые перенесли тромбоз в дебюте заболевания, имели геморрагии на коже и слизистых оболочках.

У 3 (5 %) пациентов до начала терапии были зарегистрированы кровотечения: рецидивирующее легочное кровотечение, спонтанная субдуральная гематома и рецидивирующее носовое кровотечение. У 2 пациентов с активным кровотечением имелись лабораторные признаки гипокоагуляции в виде снижения протромбинового индекса, у обоих диагностировано поражение печени. В целом гипокоагуляционные нарушения гемостаза зарегистрированы у 4 пациентов: снижение протромбинового индекса (медиана 40 (20–53) % при контрольных значениях 70–130 %) и удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (медиана 37,5 (36,7–46,0) с при контрольных значениях 25,1–36,5 с). У всех этих больных в системный процесс была вовлечена печень.

Таким образом, у пациентов с AL-A значительно чаще развивались тромбозы, кровотечения были достаточно редки.

При исследовании гемостаза у большинства больных выявлено повышение 1 или более лабораторных параметров, отражающих гиперкоагуляцию. Увеличение содержания фибриногена обнаружено у 70 %, D-димера — у 72 %, активности FVIII — у 92 % пациентов (табл. 1).

Подтверждена отчетливая связь НС с гиперкоагуляционным синдромом ($p < 0,001$). У пациентов с НС содержание фибриногена и D-димера было достоверно больше, чем у пациентов без НС (5,2 г/л против 4,1 г/л; $p = 0,001$, 470 нг/мл против 296 нг/мл; $p = 0,05$ соответственно). Также у больных с НС активность FVIII была выше, чем у пациентов с поражением почек, но без НС (254 % против 193 %; $p = 0,05$).

Значимой связи показателей гемостаза с вовлечением в системный процесс сердца или со стадией поражения сердца не обнаружено.

Частота встречаемости полиморфизмов генов тромбофилии у пациентов с AL-A представлена в табл. 2. Взаимосвязи между исследуемыми полиморфизмами генов тромбофилии и частотой тромбозов или лабораторными коагулологическими нарушениями не выявлено.

Лечебную дозу апиксабана назначали 3 (5 %) больным: 2 — с фибрилляцией предсердий и 1 — с тромбоэмболией легочной артерии, перенесенной менее 1 года назад. Профилактическую дозу апиксабана применяли у 58 (89 %) больных. У 10 из них были выявлены одновременно 2 и более факторов риска тромбоза, в связи с чем дополнительно к апиксабану им была назначена кишечнорастворимая форма ацетилсалициловой кислоты. Среди пациентов с 1 фактором риска следует отметить 15 больных, у которых наблюдали повышение активности FVIII. У 3 пациентов этой группы в течение периода противоопухолевого лечения (4–9 мес, медиана 6 мес) развились осложнения, связанные с нарушением системы гемостаза. У других пациентов осложнений не наблюдали.

Тромбоз был зарегистрирован у 1 (2 %) больного. На фоне приема профилактической дозы апиксабана, назначенной вследствие наличия повышения активности FVIII, у пациента развился ишемический инсульт. Важно отметить, что у больных с перенесенным ранее тромбозом повторных эпизодов на фоне проводимой антитромботической терапии не отмечалось. У пациентов с кожно-слизистым геморрагическим синдромом наблюдался полный регресс петехий и экхимозов на фоне проводимой антикоагулянтной терапии.

У 2 (3 %) пациентов, получавших профилактическую дозу апиксабана, назначенную вследствие наличия повышения активности FVIII, лечение осложнилось развитием желудочно-кишечных кровотечений легкой степени тяжести, не требовавших заместительной трансфузионной терапии. В обоих случаях кровотечение появилось в течение первых 3 мес терапии, что послужило поводом к отмене препарата.

Таблица 1. Состояние гемостаза у пациентов с AL-амилоидозом

Table 1. Hemostasis status in patients with AL amyloidosis

Параметр (референсное значение) Parameter (reference)	Значение параметра у пациентов, медиана (диапазон) Parameters in patients, median (range)	Число пациентов с показателем выше референса, <i>n</i> (%) Number of patients with parameter value above the reference, <i>n</i> (%)	Число пациентов с показателем ниже референса, <i>n</i> (%) Number of patients with parameter value below the reference, <i>n</i> (%)
Активированное частичное тромбопластиновое время (25,1–36,5), с Activated partial thromboplastin time (25.1–36.5), seconds	32,3 (23–46)	4 (6)	1 (1)
Фибриноген (2,0–3,93), г/л Fibrinogen (2.0–3.93), g/L	4,6 (1,8–11,1)	46 (70)	4 (6)
Протромбиновый индекс (70–130), % Prothrombin index (70–130), %	88 (20–121)	0	4 (6)
Тромбиновое время (10,3–16,6), с Thrombin time (10.3–16.6), seconds	15,4 (11,6–20,3)	4 (6)	0
Антитромбин III (80–130), % Antithrombin III (80–130), %	99,5 (46–146)	3 (5)	8 (15)
Активность фактора фон Виллебранда (48,2–239,8), % Von Willebrand factor activity (48.2–239.8), %	98 (67–285)	0	0
Активность FVIII (50–150), % FVIII activity (50–150), %	239 (81–432)	60 (92)	0
D-димер (0–243), нг/мл D-dimer (0–243), ng/mL	395 (48–5778)	47 (72)	0
Тромбоциты (180–320), тыс/мкл Platelets (180–320), thousand/ μ L	279 (108–836)	9 (14)	2 (3)

Примечание. FVIII — фактор свертывания крови VIII.

Note. FVIII — blood coagulation factor VIII.

Таблица 2. Частота встречаемости полиморфизмов генов тромбофилии у пациентов с AL-амилоидозом

Table 2. Frequency of thrombophilia gene polymorphisms in patients with AL amyloidosis

Параметр Parameter	Полиморфизм генов тромбофилии, <i>n</i> (%) Polymorphism of thrombophilia genes, <i>n</i> (%)		
	не обнаружен not detected	гетерозиготная мутация heterozygous mutation	гомозиготная мутация homozygous mutation
Мутация в гене <i>MTHFR</i> (A1298C, C677T) Mutation in <i>MTHFR</i> gene (A1298C, C677T)	12 (21)	37 (65)	8 (14)
Мутация в гене <i>FV</i> (G1691A) Mutation in <i>FV</i> gene (G1691A)	54 (95)	3 (5)	0
Мутация Thr165Met в гене <i>F2</i> Thr165Met mutation in the <i>F2</i> gene	45 (79)	12 (21)	0
Мутация протромбина (G20210A) Prothrombin mutation (G20210A)	57 (100)	0	0
Мутация PAI-1 PAI-1 mutation	10 (17)	36 (63)	11 (20)

Обсуждение

Полученные нами результаты демонстрируют преобладание гиперкоагуляционных нарушений в системе гемостаза у пациентов с AL-A. Это подтверждают как данные коагулологических исследований, так и высокая частота тромботических осложнений (23 %)

в дебюте заболевания. По данным литературы, тромбозы регистрируют у 6–30 % больных AL-A, что соответствует нашим результатам.

Вовлечение в системный процесс сердца считают основным фактором риска развития тромботических осложнений при AL-A [9–11, 26]. Этот факт не подтвердился

в нашем исследовании. Однако была подтверждена отчетливая взаимосвязь гиперкоагуляционного синдрома и НС. По данным литературы, тромбозы при НС вне зависимости от причины наблюдают в 24–37 % случаев [27, 28]. НС в качестве причины тромбообразования при AL-A рассматривали лишь в 1 исследовании, в котором авторы, как и мы, нашли закономерность между НС и частотой тромбозов [26].

К значимым факторам риска тромбозов при AL-A относят повышение содержания D-димера и активности фактора фон Виллебранда [29, 30]. В нашем исследовании повышенное содержание D-димера выявлено у 72 % больных, что в 1,5 раза чаще, чем по результатам других авторов [30]. Мы исследовали ристоцетин-кофакторную активность фактора фон Виллебранда, однако ее аномалий среди пациентов с AL-A в нашей группе не обнаружено.

Частота выявления генетических маркеров тромбофилии у пациентов с AL-A в целом сопоставима с общепопуляционной для европейского населения и не может рассматриваться как основная причина повышения тромбогенности [31].

По данным литературы, частота встречаемости геморрагических осложнений у пациентов с AL-A сильно варьирует (5–50 %) [1, 2]. В нашем исследовании геморрагические осложнения наблюдали в 5 % случаев. Несмотря на тот факт, что вовлечение печени в системный процесс при AL-A наблюдалось примерно в 1/3 случаев, чаще всего поражение печени протекало бессимптомно. Тяжелое поражение печени, влекущее за собой выраженную коагулопатию, по данным литературы, наблюдается лишь в 5 % случаев [6].

Важным является положительная динамика у пациентов с кожно-слизистым геморрагическим синдромом на фоне антикоагулянтной терапии. Это подтверждает предположение о том, что в основе патогенеза геморрагий на коже и слизистых оболочках у больных AL-A лежит тромбирование мелких сосудов.

В настоящее время отсутствуют клинические исследования, касающиеся эффективности и безопасности антитромботической терапии при AL-A. Антагонисты витамина К, несмотря на их эффективность, характеризуются узким терапевтическим диапазоном, необходимостью лабораторного контроля и соблюдения ограничений в диете. Инъекции низкомолекулярного гепарина обременительны для пациента при длительной терапии. Кроме этого, значительное уменьшение активности антитромбина III вследствие НС и поражения печени может привести к снижению эффективности низкомолекулярного гепарина. ПОАК имеют преимущество перед антагонистами витамина К и гепарином ввиду отсутствия необходимости в регулярном мониторинге и меньшего взаимодействия с продуктами питания и лекарственными препаратами. Небольшой опыт применения ПОАК при AL-A, представленный в мировой литературе, показал отсутствие различий в частоте тромботических и геморрагических

событий при использовании ПОАК по сравнению с антагонистами витамина К у пациентов с амилоидозом сердца [32, 33]. В данных работах на фоне антикоагулянтной терапии наблюдали 2–7 % тромботических и 10–12 % геморрагических осложнений. Согласно некоторым международным исследованиям, возможно повышение частоты крупных кровотечений при использовании дабигатрана и ривароксана [34, 35], однако применение апиксана не было связано с увеличением частоты тяжелых кровотечений у онкологических больных по сравнению с гепарином [36]. В связи с этим мы в качестве антикоагулянта использовали апиксан.

У большей части наших пациентов имелись показания к назначению апиксана. Сомнения вызывали 15 (23 %) пациентов, у которых было выявлено лишь увеличение активности FVIII. В рутинной практике повышение активности FVIII не является показанием к проведению антикоагулянтной терапии. В литературе же имеются данные, подтверждающие увеличение риска развития тромбоза при повышении активности FVIII. Показано, что связанное со злокачественным новообразованием тромбофилическое состояние (в частности, цитокин-индуцированная высокая активность FVIII) приводит к увеличению частоты тромбозов [1]. Помимо этого, у онкологических пациентов с повышенной активностью FVIII кумулятивная вероятность развития венозных тромбоэмболических осложнений составила 14 % по сравнению с 4 % у пациентов с нормальной активностью FVIII ($p = 0,001$) [37]. Эти данные послужили основанием для назначения профилактической дозы апиксана этим пациентам в нашем исследовании.

В течение периода наблюдения осложнения, связанные с антикоагулянтной терапией, наблюдали у 5 % пациентов (у 2 % – тромботические, у 3 % – геморрагические). Все эти пациенты получали профилактическую дозу апиксана вследствие наличия у них повышения активности FVIII.

Заключение

Нарушения в системе гемостаза наблюдаются у большинства пациентов с AL-A, причем гиперкоагуляционные состояния преобладают над гипокоагуляционными. Согласно принятым нами критериям, у 71 % больных были выявлены показания к проведению антитромботической терапии. Апиксан является удобным в применении и достаточно эффективным и безопасным препаратом для профилактики тромбозов у пациентов с AL-A. Тем не менее у 5 % пациентов, которым апиксан был назначен только вследствие наличия повышения активности FVIII, развились как геморрагические осложнения (легкой степени тяжести) (3 %), так и тромбозы (2 %). Таким образом, вопрос о назначении профилактики тромбозов пациентам с повышением активности FVIII требует дальнейших исследований.

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

- Zangari M., Elice F., Fink L., Tricot G. Hemostatic dysfunction in paraproteinemias and amyloidosis. *Semin Thromb Hemost* 2007;33(4):339–49. DOI: 10.1055/s-2007-976169
- Sucker C., Hetzel G.R., Grabensee B. et al. Amyloidosis and bleeding: pathophysiology, diagnosis, and therapy. *Am J Kidney Dis* 2006;47(6):947–55. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.03.036
- Thompson C.A., Kyle R., Gertz M. et al. Systemic AL amyloidosis with acquired factor X deficiency: a study of perioperative bleeding risk and treatment outcomes in 60 patients. *Am J Hematol* 2010;85(3):171–3. DOI: 10.1002/ajh.21603
- Dejhansathit S., Suvannasankha A. Acquired factor X deficiency in patients with primary light chain amyloidosis. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2019;7:2324709619832332. DOI: 10.1177/2324709619832332
- Choufani E.B., Sanchorawala V., Ernst T. et al. Acquired factor X deficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis: incidence, bleeding manifestations, and response to high-dose chemotherapy. *Blood* 2001;97(6):1885–7. DOI: 10.1182/blood.v97.6.1885
- Premkumar M., Rangegowda D., Vyas T. et al. Primary hepatic amyloidosis presenting as acute-on-chronic liver failure. *ACG Case Rep J* 2017;4:e22. DOI: 10.14309/crj.2017.22
- Хышова В.А., Рехтина И.Г., Зозуля Н.И., Менделеева Л.П. Генерализованная васкулопатия у пациентов с AL амилоидозом. *Вестник гематологии* 2022;18(2):92. Khyshova V.A., Rekhtina I.G., Zozulya N.I., Mendeleva L.P. Generalized vasculopathy in patients with AL amyloidosis. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2022;18(2):92. (In Russ.).
- Хышова В.А., Рехтина И.Г., Зозуля Н.И. и др. Нарушения гемостаза у пациентов с системным AL амилоидозом. *Гематология и трансфузиология* 2022;67(2):82. Khyshova V.A., Rekhtina I.G., Zozulya N.I. et al. Hemostasis disorders in patients with systemic AL amyloidosis. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2022;67(2):82. (In Russ.).
- Feng D., Syed I.S., Martinez M. et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2009;119(18):2490–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.785014
- Cappelli F., Tini G., Russo D. et al. Arterial thrombo-embolic events in cardiac amyloidosis: a look beyond atrial fibrillation. *Amyloid* 2021;28(1):12–8. DOI: 10.1080/13506129.2020.1798922
- Martinez-Naharro A., Gonzalez-Lopez E., Corovic A. et al. High prevalence of intracardiac thrombi in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(13):1733–4. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.035
- Feng D., Edwards W.D., Oh J.K. et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis [published correction appears in *Circulation* 2008;118(8):e131]. *Circulation* 2007;116(21):2420–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.697763
- Gertz M.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A. Immunoglobulin light chain amyloidosis and the kidney. *Kidney Int* 2002;61(1):1–9. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00085.x
- Хышова В.А., Рехтина И.Г., Фирсова М.В., Менделеева Л.П. Трудности в диагностике первичного AL-амилоидоза. *Онкогематология* 2021;16(3):74–82. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-74-82 Khyshova V.A., Rekhtina I.G., Firsova M.V., Mendeleva L.P. Difficulties in diagnosis of primary AL-amyloidosis. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(3):74–82. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-74-82
- Loscalzo J. Venous thrombosis in the nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368(10):956–8. DOI: 10.1056/NEJMcibr1209459
- Colle J.P., Mishal Z., Lesty C. et al. Abnormal fibrin clot architecture in nephrotic patients is related to hypofibrinolysis: influence of plasma biochemical modifications: a possible mechanism for the high thrombotic tendency? *Thromb Haemost* 1999;82(5):1482–9.
- Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2020;25(11):4083. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083 Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2020;25(11):4083. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
- Боброва Л.А., Козловская Н.Л. Тромбоэмболические осложнения нефротического синдрома. *Терапевтический архив* 2020;92(6):105–16. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000667 Bobrova L.A., Kozlovskaya N.L. Thromboembolic complications in nephrotic syndrome. *Terapevticheskiy arhiv = Therapeutic Archive* 2020;92(6):105–16. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000667
- Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Дженина О.В., Лобанов В.Н. Вторичная профилактика острого венозного тромбоза. Современные тенденции. *Амбулаторная хирургия* 2016;(3–4):56–62. Bogachev V.Yu., Boldin B.V., Dzhenina O.V., Lobanov V.N. Secondary prevention of acute venous thrombosis. *Modern trends. Ambulatornaya khirurgiya = Ambulatory Surgery* 2016;(3–4):56–62. (In Russ.).
- Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданыан А.В. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. *Злокачественные опухоли* 2021;11(3s2–2):145–55. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-47 Somonova O.V., Antukh E.A., Vardanyan A.V. et al. Practical recommendations for the prevention and treatment of thromboembolic complications in cancer patients. *Zlokachestvennye opukholy = Malignant Tumors* 2021;11(3s2–2):145–55. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-47
- Chen C., Li J., Li J. et al. Application of an elevated plasma D-dimer cut-off value improves prognosis prediction of advanced non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med* 2020;8(18):1153. DOI: 10.21037/atm-20-5947
- Национальное гематологическое общество. Множественная миелома. Клинические рекомендации. 2021. National Society of Hematology. Multiple myeloma. Clinical recommendations. 2021. (In Russ.).
- Raskob G.E., Büller H.R., Segers A. Edoxaban for cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;379(1):95–6. DOI: 10.1056/NEJMc1806646
- Young A.M., Marshall A., Thirlwall J. et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36(20):2017–23. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8034
- McBane R.D. 2nd, Wysokinski W.E., Le-Rademacher J.G. et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18(2):411–21.
- Halligan C.S., Lacy M.Q., Vincent Rajkumar S. et al. Natural history of thromboembolism in AL amyloidosis. *Amyloid* 2006;13(1):31–6. DOI: 10.1080/13506120500537285
- Kerlin B.A., Ayoob R., Smoyer W.E. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(3):513–20. DOI: 10.2215/CJN.10131011
- Singhal R., Brimble K.S. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. *Thromb Res* 2006;118(3):397–407. DOI: 10.1016/j.thromres.2005.03.030
- Kastritis E., Papassotiropoulos I., Terpos E. et al. Clinical and prognostic significance of serum levels of von Willebrand factor and ADAMTS-13 antigens in AL amyloidosis. *Blood* 2016;128(3):405–9. DOI: 10.1182/blood-2016-02-702696
- Pudusseri A., Sanchorawala V., Sloan J.M. et al. Prevalence and prognostic value of D-dimer elevation in patients with AL

- amyloidosis. *Am J Hematol* 2019;94(10):1098–103. DOI: 10.1002/ajh.25576
31. Arachchillage D.J., Mackillop L., Chandratheva A. et al. Thrombophilia testing: a British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol* 2022;198(3):443–58. DOI: 10.1111/bjh.18239
 32. Mitrani L.R., De Los Santos J., Driggin E. et al. Anticoagulation with warfarin compared to novel oral anticoagulants for atrial fibrillation in adults with transthyretin cardiac amyloidosis: comparison of thromboembolic events and major bleeding. *Amyloid* 2021;28(1):30–4. DOI: 10.1080/13506129.2020.1810010
 33. Cariou E., Sanchis K., Rguev K. et al. New oral anticoagulants vs. vitamin K antagonists among patients with cardiac amyloidosis: prognostic impact. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:742428. DOI: 10.3389/fcvm.2021.742428
 34. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. et al. Dabigatran *versus* warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361(24):2342–52. DOI: 10.1056/NEJMoa0906598
 35. EINSTEIN-PE Investigators, Büller H.R., Prins M.H. et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366(14):1287–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1113572
 36. Agnelli G., Becattini C., Meyer G. et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382(17):1599–607. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103
 37. Vormittag R., Simanek R., Ay C. et al. High factor VIII levels independently predict venous thromboembolism in cancer patients: the cancer and thrombosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29(12):2176–81. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.190827

Вклад авторов

В.А. Хышова, И.Г. Рехтина: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
Н.И. Зозуля: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;
И.В. Грибкова: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
Л.П. Менделеева: утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contributions

V.A. Khyshova, I.G. Rekhtina: research design development, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, article writing, reviewing publications on the article topic;
N.I. Zozulya: research design development, article writing;
I.V. Gribkova: article writing, reviewing publications on the article topic;
L.P. Mendelev: final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Хышова / V.A. Khyshova: <https://orcid.org/0000-0002-1008-5007>
И.Г. Рехтина / I.G. Rekhtina: <https://orcid.org/0000-0001-5440-4340>
Н.И. Зозуля / N.I. Zozulya: <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>
И.В. Грибкова / I.V. Gribkova: <https://orcid.org/0000-0001-7757-318X>
Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный 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 local ethics committee of National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-233-243>

Осложнения терапии глюкокортикостероидами у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой

С.Г. Захаров¹, Т.А. Митина¹, А.В. Захарова², Р.В. Варданын¹, Е.В. Катаева¹, Ю.Б. Черных¹, Л.Л. Высоцкая¹, Л.В. Иваницкий¹, И.Н. Контиевский¹, О.П. Мадзяра¹, О.Р. Журавлев¹, Н.В. Горгун¹, З.М. Харасова¹

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

Глюкокортикостероиды (ГКС) являются препаратами 1-й линии для лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП). Несмотря на высокую эффективность при назначении ГКС пациентам с впервые диагностированной ИТП, только у менее 20 % после отмены препаратов сохраняется адекватный уровень тромбоцитов в крови. Применение ГКС ассоциировано с высокой частотой развития различных нежелательных явлений, в том числе серьезных и жизнеугрожающих. Агонисты рецептора тромбопоэтина – относительно новый класс препаратов, предназначенных для лечения ИТП во 2-й линии. В данном обзоре подробно рассматриваются основные риски фармакотерапии ГКС, а также возможности применения различных агонистов рецептора тромбопоэтина в качестве терапии как 1-й, так и 2-й линии у пациентов с ИТП.

Ключевые слова: глюкокортикостероид, побочный эффект, нежелательное явление, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, агонисты рецептора тромбопоэтина, аватромбопэг

Для цитирования: Захаров С.Г., Митина Т.А., Захарова А.В. и др. Осложнения терапии глюкокортикостероидами у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. Онкогематология 2023;18(4):233–43. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-233-243>

Glucocorticosteroid-induced complications in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura

S.G. Zakharov¹, T.A. Mitina¹, A.V. Zakharova², R.V. Vardanyan¹, E.V. Kataeva¹, Yu.B. Chernykh¹, L.L. Vysotskaya¹, L.V. Ivanitskiy¹, I.N. Kontievskiy¹, O.P. Madzyara¹, O.R. Zhuravlev¹, N.V. Gorgun¹, Z.M. Kharasova¹

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

Glucocorticosteroids (GCS) are the first-line treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Despite their high efficacy in patients with newly diagnosed ITP, an adequate level of platelets remains after GCS withdrawal in only less than 20 % of patients. Additionally, GCS use is associated with an increased risk of different adverse reactions, including serious and life-threatening ones. Thrombopoietin receptor agonists represent a relatively new class of drugs for treating ITP as a second-line therapy. This paper reviews the risks of GCS pharmacotherapy, as well as the evidence supporting the use of thrombopoietin receptor agonists as both first-line and second-line treatment for patients with ITP.

Keywords: glucocorticoid, side effect, adverse event, idiopathic thrombocytopenic purpura, thrombopoietin receptor agonists, avatrombopag

For citation: Zakharov S.G., Mitina T.A., Zakharova A.V. et al. Glucocorticosteroid-induced complications in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(4):233–43. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-233-243>

Введение

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), или иммунная тромбоцитопения, – иммуноопосредованное приобретенное заболевание у взрослых и детей, которое характеризуется транзиторным или устойчивым снижением числа тромбоцитов и в зависимости от степени тромбоцитопении повышенным риском кровотечения [1].

Заболеваемость ИТП в педиатрической популяции, по разным оценкам, варьирует от 2,2 случая на 100 тыс. детей в год (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,9–2,4) до 5,3 случая на 100 тыс. детей в год (95 % ДИ 4,3–6,4). Среди взрослых пациентов заболеваемость находится на уровне около 3,3 случая на 100 тыс. населения в год [2]. Однако отмечается рост заболеваемости ИТП. Так, в Великобритании заболеваемость среди взрослого населения в период с 2003 по 2014 г. возросла с 4,2 до 6,4 случая на 100 тыс. населения в год (ежегодное процентное изменение составило 4,3 %), при этом наибольший рост заболеваемости был отмечен среди женщин в возрастной группе 30–39 лет (ежегодное процентное изменение 8,7 %) [3].

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура приводит не только к повышенному риску кровотечений, иных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [4], но и к ухудшению связанного с состоянием здоровья качества жизни (health-related quality of life, HRQoL), при этом основным симптомом, нарушающим качество жизни пациентов, выступает чрезмерная усталость. В мировом исследовании влияния ИТП на HRQoL (Immune thrombocytopenia World Impact Survey, I-WISh) установили, что 85 % пациентов с ИТП жалуются на недостаток энергии, 77 % отмечают сниженную способность заниматься физическими упражнениями, а 75 % – выполнять ежедневную рутину. По мнению 80 % врачей, симптомы ИТП приводят к снижению HRQoL пациента, при этом 66 % отметили, что причиной ухудшения HRQoL у больных являлась усталость. По причине ИТП 49 % пациентов уже сократили или серьезно рассматривали возможность сокращения своего рабочего времени, а 29 % – возможность увольнения [5].

Таким образом, с учетом роста заболеваемости ИТП, в том числе среди молодого трудоспособного населения, а также того факта, что примерно у 17–50 % пациентов с первичной ИТП заболевание перейдет в хроническую форму, требующую длительной поддерживающей терапии [3], не вызывают сомнения актуальность данной патологии и необходимость в разработке эффективных и безопасных методов лечения.

Глюкокортикостероиды – терапия 1-й линии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры

Глюкокортикостероиды (ГКС) являются терапией 1-й линии при ИТП, согласно как отечественным рекомендациям [6], так и рекомендациям ведущих ми-

ровых научных сообществ. Препаратами выбора при этом являются преднизолон, дексаметазон и метилпреднизолон [7–9].

Преднизолон обладает выраженным противовоспалительным и иммунодепрессивным эффектом, а также минералокортикоидной активностью, приводя к задержке натрия и воды, что может вызвать ряд нежелательных побочных эффектов. В то же время преднизолон быстро и практически полностью абсорбируется после перорального приема, достигая максимальной плазменной концентрации через 1–3 ч.

Дексаметазон обладает высокой противовоспалительной активностью, в 6 раз превосходящей активность преднизолона, и меньшей способностью вызывать задержку натрия и воды. Этот препарат часто предпочтителен в случаях, когда необходимо максимальное снижение воспаления без существенных эффектов в отношении водно-электролитного баланса (например, у пациентов с сердечной недостаточностью или артериальной гипертензией). Для дексаметазона характерен более длительный биологический период полувыведения (36–72 ч), чем у преднизолона (12–36 ч). По результатам клинических исследований во взрослой популяции с ИТП отмечают более высокую частоту достижения ответа в начале терапии высокими дозами дексаметазона, чем преднизолона, в сочетании с более хорошим профилем безопасности дексаметазона [10, 11], в то же время у детей с ИТП профили эффективности и безопасности этих режимов были сопоставимы [12].

Целевой уровень тромбоцитов при лечении $>20 \times 10^9/\text{л}$, поскольку концентрация тромбоцитов $<20 \times 10^9/\text{л}$ является фактором риска кровотечений [7, 9]. При этом мировые научные сообщества также сходятся во мнении, что не рекомендуется длительная терапия ГКС даже при уменьшении уровня тромбоцитов на этапе постепенного снижения дозы ГКС, поскольку в данном случае при увеличении длительности лечения побочные эффекты терапии будут превышать лечебные [6, 7, 9].

Согласно рекомендациям Американского общества гематологии (2019), ГКС рекомендуются всем взрослым пациентам с впервые выявленной ИТП и уровнем тромбоцитов $<30 \times 10^9/\text{л}$, у которых отсутствуют какие-либо симптомы или есть незначительные проявления кровотечений на слизистых оболочках или коже [7]. В отечественных рекомендациях данный порог чуть ниже – $20 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии признаков кровотечения (но $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ в сочетании с геморрагическим синдромом) [6].

Глюкокортикостероиды являются высокоэффективными препаратами, давно применяющимися в клинической практике по различным показаниям, с низкой себестоимостью курса лечения и известным профилем эффективности и безопасности. Однако на текущий момент отсутствует четкий консенсус относительно того, когда следует прекратить терапию 1-й линии ГКС и назначить иное лечение, более

подходящее для поддержания длительного ответа [13]. Это зачастую приводит к назначению пациентам с ИТП необоснованно длительной терапии ГКС, которая, как известно, ассоциирована с высоким риском осложнений, таких как нарушения углеводного обмена, увеличение массы тела, остеопороз, катаракта, инфекции и др. [13–15].

Влияние глюкокортикостероидов на метаболизм

Нарушения углеводного обмена, вызванные терапией ГКС, обусловлены целым рядом запускаемых стероидами патогенетических механизмов: усилением инсулинорезистентности, стимуляцией глюконеогенеза и гликогенолиза, подавлением секреции инсулина. Стимуляция глюконеогенеза в печени под действием ГКС происходит за счет активации фосфоенолпируваткарбоксикиназы и глюкозо-6-фосфатазы [16]. Фосфоенолпируваткарбоксиаза катализирует превращение оксалоацетата в фосфоенолпируват в печени, последний, в свою очередь, является одним из ключевых субстратов в процессе глюконеогенеза [17]. Глюкозо-6-фосфатаза катализирует последнюю реакцию глюконеогенеза, превращая глюкозо-6-фосфат в молекулу глюкозы с образованием побочного продукта в виде ортофосфорной кислоты. Таким образом, стимуляция глюконеогенеза, вызванная ГКС, приводит к повышению концентрации глюкозы в крови [16]. Кроме того, в исследовании К.А. Voortz и соавт. было показано, что дексаметазон, помимо вышеперечисленных механизмов, повышает уровень глюкозы в крови также за счет снижения чувствительности процесса стимулированной глюкозой секреции инсулина в ответ на гипергликемию [18]. Также известно, что ГКС ингибируют транслокацию инсулинзависимого переносчика глюкозы (ГЛЮТ-4) в клетки мышечной ткани — основного места утилизации глюкозы в организме, что, в свою очередь, тоже способствует развитию гипергликемии [19].

Помимо этого, ГКС напрямую влияют на продукцию инсулина β -клетками поджелудочной железы, снижая ее и приводя к формированию инсулинорезистентности [16]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием здоровых добровольцев было показано, что однократный пероральный прием 75 мг преднизолона снижал индекс чувствительности к инсулину при пероральном глюкозотолерантном тесте (oral glucose insulin sensitivity, OGIS) и повышал уровень постпрандиальной глюкозы ($p = 0,009$ и $p = 0,005$ соответственно). Кроме этого, однократный прием 75 мг преднизолона приводил к транзиторному нарушению работы β -клеток поджелудочной железы: отмечали снижение отношения площадей под кривой «концентрация–время» (AUC) С-пептида и глюкозы (на $29 \pm 9\%$; $p = 0,002$) и инсулиногенного индекса (на $59 \pm 15\%$; $p = 0,007$). В другом плацебо-контролируемом исследовании здоровые до-

бровольцы получали преднизолон в дозе 30 мг/сут в течение 15 дней. У этих участников наблюдали значимое повышение уровня глюкозы как натощак ($p = 0,023$), так и после еды ($p < 0,001$), а также увеличение индекса инсулинорезистентности (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) примерно в 2 раза и снижение OGIS ($p = 0,06$ и $p = 0,031$ соответственно) [20]. В исследовании, включившем 150 пациентов в возрасте от 12 до 70 лет дерматологического профиля, которым были назначены ГКС в дозе, эквивалентной 30 мг/сут преднизолона, гипергликемию зарегистрировали у 18,7 % пациентов спустя 1 нед получаемого лечения [21]. По данным М.С. Gulliford и соавт., скорректированное отношение шансов (ОШ) развития сахарного диабета, вызванного назначением 3 и более курсов перорального приема ГКС, составило 1,36 (95 % ДИ 1,10–1,69; $p = 0,005$), популяционный риск (population attributable risk, PAR) — 2 %. Скорректированное ОШ развития сахарного диабета, ассоциированного с получением кумулятивной дозы ГКС, эквивалентной $\geq 2,5$ г гидрокортизона, равнялось 1,25 (95 % ДИ 1,01–1,54), а PAR — 1,5 % [22].

Глюкокортикостероиды влияют и на метаболизм жиров в организме, стимулируя процесс липолиза в зрелых адипоцитах за счет увеличения транскрипции и экспрессии триацилглицероллипазы жировой ткани и гормон-чувствительной липазы, что приводит к повышению уровня свободных жирных кислот в крови. Одновременно ГКС стимулируют отложение высвободившегося жира в висцеральной области, а также в печени, провоцируя формирование висцерального ожирения [23, 24].

Кроме этого, применение ГКС может быть ассоциировано с развитием дислипидемии. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием здоровых мужчин (19–39 лет) применение дексаметазона в дозе 3 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней привело к значимому увеличению (на $9,8 \pm 8,1$ мг/дл) уровня холестерина липопротеинов высокой плотности [25].

Влияние глюкокортикостероидов на ремоделирование костной ткани: риск остеопороза и переломов

Глюкокортикостероиды оказывают прямое и не прямое влияние на ремоделирование костной ткани. Потеря костной массы происходит в результате увеличения экспрессии лиганда рецептора-активатора ядерного фактора κB , что приводит к увеличению количества остеокластов, выполняющих функцию резорбции костной ткани. Апоптоз остецитов, в свою очередь, индуцирует остеолитический процесс, увеличивая риск переломов еще до снижения минеральной плотности костной ткани. Непрямые эффекты ГКС, повышающие риск переломов, включают снижение массы скелетной мускулатуры, резорбции кальция в почках, уровня половых гормонов и нарушение пульсирующей секреции

паратгормона [26, 27]. По результатам исследования, включившего данные 191 752 пациентов, относительный риск (ОР) перелома, вызванного остеопорозом, составил 3,63 (95 % ДИ 2,54–4,20) у пациентов, которые получали ГКС в суточной дозе ≥ 30 мг при кумулятивной дозе > 5 г [28].

Влияние глюкокортикостероидов на работу надпочечников

При систематическом применении ГКС также наблюдается снижение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы через ингибирование секреции адренокортикотропного гормона и кортикотропин-рилизинг гормона. Этот процесс осуществляется путем отрицательной обратной связи, когда высокие уровни ГКС в крови угнетают синтез и высвобождение кортикотропин-рилизинг гормона и адренокортикотропного гормона. Такое подавление активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы может привести к угнетению естественной выработки эндогенных ГКС надпочечниками. Это подавление работы надпочечников также может вызвать атрофию и уменьшение размера коры надпочечников, что в долгосрочной перспективе может снизить способность организма к нормальной продукции эндогенных ГКС после прекращения приема синтетических ГКС [29]. По результатам систематического обзора R. M. Joseph и соавт. было установлено, что среди пациентов, получавших системные ГКС, медианная доля тех, у кого развилась надпочечниковая недостаточность, составила 37,4 % (межквартильный диапазон 13–63 %). При повторном обследовании пациентов спустя 3 года после отмены ГКС выявили, что надпочечниковая недостаточность сохранилась у 15 % пациентов [30]. В исследовании «случай–контроль», включившем 2,4 млн человек, установили, что ОШ развития надпочечниковой недостаточности у пациентов, которым назначили пероральные ГКС, составило 2,0 (95 % ДИ 1,6–2,5) на курс на 1 год [31].

Кроме этого, в условиях продолжительного приема ГКС возможно развитие экзогенного гиперкортицизма (болезни Иценко–Кушинга) [32].

Иммуносупрессивный эффект глюкокортикостероидов

Другие существенные проблемы, связанные с применением ГКС, — иммуносупрессивный эффект и, следовательно, повышенный риск инфекций. Механизм иммуносупрессии при лечении ГКС включает воздействие на клеточные и молекулярные компоненты иммунной системы, снижение продукции цитокинов, миграции лейкоцитов, презентации антигенов и дифференциации лимфоцитов, что приводит к ослаблению иммунного ответа организма. ГКС угнетают продукцию цитокинов, таких как интерлейкины 2, 3, 4 и 6, и интерферон γ , что снижает активность воспалительных и иммунных процессов. Кроме этого, ГКС

снижают миграцию лейкоцитов к воспалительному очагу, уменьшая тем самым иммунный ответ на месте воспаления. ГКС также воздействуют на моноциты и макрофаги, угнетая их способность к фагоцитозу и презентации антигенов. Это ограничивает стимуляцию адаптивного иммунного ответа, который зависит от антигенпрезентирующих дендритных клеток [33, 34].

В недавнем ретроспективном популяционном исследовании, проведенном в Великобритании, оценили дозозависимость риска инфекций у пациентов, получающих ГКС. В анализ включили 39 938 взрослых пациентов с ревматическими заболеваниями, из которых за анализируемый период (медиана периода наблюдения составила 4,8 года) по крайней мере одну инфекцию перенести 22 234 (55,7 %) пациента. Госпитализация по поводу инфекции потребовалась 5937 (26,7 %) пациентам, умерли в течение 7 дней от постановки диагноза 1616 (7,3 %) человек. Кумулятивный риск любых инфекций составил 18,3 % (95 % ДИ 17,9–18,7 %) за 1 год наблюдения, 54,7 % (95 % ДИ 54,1–55,2 %) за 5 лет и 76,9 % (95 % ДИ 76,2–77,5 %) за 10 лет. Скорректированное отношение риска инфекций на фоне текущей терапии ГКС против периода без приема ГКС равнялось 1,48 (95 % ДИ 1,39–1,57) для грибковых инфекций и 1,70 (95 % ДИ 1,60–1,80) для бактериальных инфекций [35].

Влияние глюкокортикостероидов на повышение сердечно-сосудистых рисков

Применение ГКС также может быть ассоциировано с увеличением сердечно-сосудистых рисков, обусловленных повышением артериального давления и развитием гиперкоагуляционных состояний. ГКС могут вызвать повышение артериального давления в результате нескольких механизмов. Один из них связан с задержкой натрия и жидкости в организме, что приводит к увеличению объема циркулирующей крови и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Это приводит к сужению артериол и увеличению периферического сопротивления, что в итоге повышает артериальное давление [36]. Помимо этого, ГКС обладают способностью увеличивать активность коагуляционных факторов и ингибировать фибринолиз, повышая уровни факторов VII, VIII и XI и фибриногена, что, в свою очередь, может способствовать развитию венозной тромбоэмболии, инфаркта и инсульта [37, 38]. По данным проведенного в Великобритании популяционного исследования «случай–контроль», включившего 100 тыс. пациентов, ОШ развития первого в жизни инсульта у пациентов в возрасте 35–74 лет, получавших пероральные ГКС (преднизолон), составило 3,6 (95 % ДИ 1,05–12,8). Среди регулярно за последний год получавших терапию ГКС ОШ достигло 6,4 (95 % ДИ 1,7–24). Примечательно, что при поправке на возраст и статус курения результаты значительно не изменились [39]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании

с участием здоровых мужчин (19–39 лет) применение дексаметазона в дозе 3 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней привело к значимому увеличению уровня систолического артериального давления на $6,5 \pm 9,2$ мм рт. ст. ($p = 0,02$). Также отмечали тенденцию к нивелированию вазодилатирующих эффектов нитроглицерина, оцененных по диаметру плечевой артерии до и после сублингвального приема 0,4 мг нитроглицерина [25].

Влияние глюкокортикостероидов на орган зрения

Применение ГКС также может быть ассоциировано с развитием серьезных заболеваний глаз — катаракты и глаукомы. Патогенетические механизмы, посредством которых применение ГКС может повышать риск развития катаракты (чаще всего заднекапсулярной), включают повышение уровня глюкозы, вызванное увеличением скорости глюконеогенеза, ингибирование Na^+/K^+ -АТФазы, повышенную проникающую способность катионов, ингибирование глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, ингибирование синтеза РНК, потерю аденозинтрифосфата и ковалентное связывание стероидов с белками хрусталика с нарушением структуры и функции белков хрусталика и последующим его помутнением [40].

В условиях длительного применения ГКС также возможно возрастание внутриглазного давления вследствие стимуляции образования внутриглазной жидкости и снижения ее оттока из глаза из-за изменения микроструктуры трабекулярной сети и ее функционирования, что способствует развитию глаукомы [40].

Профиль безопасности глюкокортикостероидов в зависимости от дозы и длительности терапии

В ряде исследований оценили общую частоту нежелательных явлений (НЯ), связанных с применением ГКС [41–43]. А.К. Waljee и соавт. провели ретроспективное когортное исследование в США с целью установить частоту НЯ, вызванных применением короткими курсами пероральных ГКС. В исследование включили 327 452 амбулаторных пациента в возрасте от 18 до 64 лет, которые получили по меньшей мере 1 курс приема перорального ГКС за 3 года. В течение 30 дней от момента начала приема ГКС отмечался рост частоты развития сепсиса (коэффициент заболеваемости 5,30; 95 % ДИ 3,80–7,41), венозной тромбоэмболии (3,33; 95 % ДИ 2,78–3,99) и переломов (1,87; 95 % ДИ 1,69–2,07), указанные риски снижались в течение 31–90 дней после прекращения применения ГКС. Повышенный риск проявлялся на фоне приема ГКС в дозе, эквивалентной 20 мг/сут преднизолонa (коэффициент заболеваемости составил 4,02 для сепсиса, 3,61 для венозной тромбоэмболии и 1,83 для переломов; $p < 0,001$ во всех случаях) [42].

J.R. Curtis и соавт. оценили частоту развития НЯ на фоне длительного (≥ 60 дней) перорального применения ГКС у 2446 амбулаторных взрослых пациентов (71 % женщин, 29 % мужчин; средний возраст 53 ± 14 лет). Более чем 90 % участников опроса за время приема ГКС перенесли по крайней мере 1 НЯ, при этом 55 % пациентов отмечали наличие по крайней мере 1 НЯ, доставляющего большие неудобства/беспокойства. Наиболее распространенным НЯ (70 %) было увеличение массы тела. Среди наиболее серьезных НЯ отмечали катаракту (15 %) и переломы (12 %). После многофакторной поправки установили, что частота НЯ зависела от кумулятивной дозы ГКС. Среди пациентов, получавших низкие дозы ГКС ($\leq 7,5$ мг/сут преднизолонa), увеличение длительности терапии статистически значимо коррелировало с повышением частоты развития таких НЯ, как акне, образование гематом на коже, увеличение массы тела и катаракта. Повышение суточной дозы в большей степени, чем увеличение длительности терапии, коррелировало с возрастанием частоты переломов и нарушений сна [43].

L. Fardet и соавт. оценили частоту развития НЯ у пациентов, принимавших преднизолон в суточной дозе ≥ 20 мг в течение не менее 3 мес, и сравнили полученные данные с опубликованными. В когортном исследовании, проведенном во Франции, всего участвовали 80 пациентов (76 % женщин, 24 % мужчин) в возрасте старше 18 лет (средний возраст $59,1 \pm 18,7$ года). У 2/3 (63 %) пациентов по окончании 3-месячного периода наблюдения развилась липодистрофия: это осложнение регистрировали чаще, чем у пациентов, получавших ГКС в течение ≤ 3 мес (15–40 %). Вторыми по частоте НЯ были бессонница и нейропсихические нарушения (раздражительность, тревога/депрессия, эйфория/гиперактивность, маниакальные эпизоды), которые манифестировали у 53,8 и 52,5 % пациентов соответственно против 24–58 и 0–18 % пациентов, получавших ГКС в течение ≤ 3 мес. Почти половина пациентов (47,5 %) жаловалась на увеличение аппетита (47,5 %), а 39,1 % женщин с сохраненной менструальной функцией отмечали нарушения цикла (против 12 % у пациенток, получавших ГКС в течение ≤ 3 мес). Кроме этого, у 8,7 % пациентов без артериальной гипертензии в анамнезе после окончания 3-месячного периода наблюдения зарегистрировали впервые диагностированную артериальную гипертензию (по опубликованным данным частота этого НЯ у получавших ГКС может достигать 37 %) [41].

Агонисты рецептора тромбопоэтина

Таким образом, несмотря на то что ГКС являются признанной терапией 1-й линии у пациентов с ИТП, согласно рекомендациям ведущих мировых научных сообществ [7–9], их применение ассоциировано с высоким риском НЯ, в том числе тяжелых и жизнеугрожающих. С учетом профиля НЯ ГКС их использование

(особенно длительное) в соответствии с инструкцией по применению может быть ограничено у пациентов с эндокринными заболеваниями (сахарным диабетом, болезнью Иценко–Кушинга, тяжелым ожирением и др.), заболеваниями сердечно-сосудистой системы (в том числе с недавно перенесенным инфарктом миокарда), системным остеопорозом, паразитарными и инфекционными заболеваниями и др. Кроме того, ГКС следует применять с осторожностью у беременных пациенток и пожилых лиц (в связи с высоким риском остеопороза и артериальной гипертензии).

Несмотря на то что на первичную терапию ГКС отвечают подавляющее большинство пациентов (около 80 %), только у менее 20 % после отмены ГКС сохраняется адекватный уровень тромбоцитов в крови, что, вероятнее всего, связано с невозможностью длительного лечения этими препаратами ввиду опасений по безопасности [44, 45]. Это послужило причиной поиска и разработки терапевтических альтернатив для пациентов с ИТП, и такой альтернативой стали агонисты рецептора тромбопоэтина (ТПО-РА). ТПО-РА представляют собой факторы роста уровня тромбоцитов, которые по аналогии с эндогенным тромбопоэтином действуют на мегакариоциты и предшественники мегакариоцитов, способствуя их росту и дифференцировке, а также увеличивая продукцию тромбоцитов. Эндогенный тромбопоэтин вырабатывается преимущественно в печени и связывается со специфическими рецепторами, которые расположены на всех клетках мегакариоцитарного ростка и в незначительном количестве на стволовых клетках крови. Это запускает сигнальный каскад, приводящий к дифференцированию стволовых клеток крови по пути мегакариоцитарного ростка, росту мегакариоцитов и предупреждению их апоптоза, что в итоге приводит к повышению уровня тромбоцитов в крови [46–48].

Применение ТПО-РА при ИТП обусловлено тем фактом, что в основе этого заболевания лежат 2 основных патогенетических механизма: повышенная скорость разрушения тромбоцитов в сочетании со снижением физиологической скорости образования тромбоцитов [49]. Поскольку основными целями лечения при ИТП являются увеличение и поддержание концентрации тромбоцитов $\geq 30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ [6, 7], у таких пациентов обосновано применение препаратов, которые повышают выживаемость мегакариоцитов и стимулируют синтез тромбоцитов [49].

Выделяют ТПО-РА 1-го и 2-го поколений. К ТПО-РА 1-го поколения относят рекомбинантные тромбопоэтины человека. Среди ТПО-РА 2-го поколения выделяют пептидные и непептидные препараты. Пептидные ТПО-РА обладают меньшей длиной молекулы по сравнению с естественным тромбопоэтином и требуют включения белка-носителя для обеспечения димеризации. К настоящему моменту был зарегистрирован только один пептидный ТПО-РА (ромиплостим). Непептидные ТПО-РА представляют собой малые

молекулы. Элтромбопаг — первый препарат данной группы, который был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США [50].

В настоящее время ТПО-РА относят к препаратам 2-й линии при лечении ИТП. Препараты этого класса, как и спленэктомия, назначают прежде всего пациентам с персистирующей ИТП (≥ 3 мес) при потере или отсутствии ответа на терапию 1-й линии [6, 7]. Эффективность ТПО-РА вариативна у разных пациентов и зависит от ряда факторов. Например, было показано, что вероятность и сила ответа на терапию ТПО-РА тем выше, чем ниже был у пациента базальный уровень тромбопоэтина. У пациентов с базальной концентрацией тромбопоэтина ≤ 100 пг/мл частота устойчивого ответа на лечение элтромбопагом или ромиплостимом была выше, в то время как у пациентов с уровнем тромбопоэтина > 200 пг/мл, наоборот, шансы достичь устойчивого ответа были относительно невелики [49, 51].

По данным клинических исследований, частота ответа на терапию ТПО-РА может достигать 85–90 % с началом действия через 7–14 дней и устойчивым продолжительным эффектом в отношении повышения уровня тромбоцитов [52, 53]. Кроме этого, лечение ТПО-РА приводит к более значимому улучшению качества жизни пациентов, чем на фоне применения стандартной терапии [54].

В исследовании III фазы, в которое включили 291 пациента с ИТП, получавших ромиплостим в течение в среднем 110 нед, ответа удалось достигнуть у 95 % пациентов (у 97 % без спленэктомии и у 90 % с предшествующей спленэктомией), а концентрация тромбоцитов поддерживалась на целевом уровне в течение 92 % визитов 5-летнего периода наблюдения. НЯ на фоне лечения зарегистрировали почти у всех пациентов (98 %), однако только у 8 % (24/291) отметили связанные с лечением серьезные НЯ. Примечательно, что связанные с лечением серьезные НЯ чаще регистрировали у пациентов, ранее перенесших спленэктомия, чем у тех, у кого данную операцию не проводили (0,17/100 пациенто-недель против 0,089/100 пациенто-недель). Наиболее распространенными связанными с лечением НЯ были тромбоцитопения (1,4 %) и повышение концентрации ретикулина в костном мозге (1,4 %). Единственным связанным с лечением НЯ с частотой ≥ 5 % была головная боль, которая по тяжести не оценивалась как серьезная [52].

Схожие результаты были получены в исследовании долгосрочной эффективности и безопасности элтромбопага EXTEND. В данном исследовании наиболее частыми связанными с лечением НЯ были головная боль (10 %, I и II степеней тяжести по Общим терминологическим критериям для оценки НЯ (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) версии 3.0 во всех случаях) и гипербилирубинемия (6 %, I и II степеней тяжести во всех случаях, за исключением 1 пациента с НЯ III степени тяжести). Рецидив тромбоцитопении

зарегистрировали у 16 (8 %) из 210 пациентов, которые временно или постоянно прекратили применение ТПО-РА. Кровотечение, вызванное рецидивом тромбоцитопении, развилось у 2 пациентов (меноррагия III степени тяжести и метроррагия II степени) [53].

А. Mageau и соавт. показали, что повторное назначение ТПО-РА пациентам, у которых ранее не был получен ответ на это лечение, может быть эффективным после перенесенной спленэктомии. В многоцентровое ретроспективное исследование, проведенное во Франции, включили 185 пациентов с ИТП, из них 100 (54,1 %) и 135 (73,0 %) ранее получили по меньшей мере 1 курс лечения ТПО-РА и/или ритуксимабом соответственно. Всем пациентам провели спленэктомию, медиана периода наблюдения после операции составила 39,2 мес. Ответ на спленэктомию зарегистрировали у 144 (77,8 %) из 185 пациентов, в течение периода наблюдения рецидив развился у 23 (12,4 %) больных. ТПО-РА назначили 57 (89,1 %) из 64 пациентов, у которых не зафиксирован ответ на спленэктомию. Из этих 57 пациентов 21 получали тот же ТПО-РА (например, элтромбопаг или ромиплостим), который они получали до спленэктомии и на терапию которого у них наблюдался ответ: в этой когорте ответ на повторную терапию зарегистрировали у 13 (62 %) из 21 больного. Кроме этого, у 28 (90,3 %) из 31 пациента зафиксирован ответ на лечение тем же ТПО-РА, на терапию которого не было получено ответа до спленэктомии. Ритуксимаб назначили 3 пациентам, у которых не было ответа на спленэктомию, но ни у одного из этих пациентов терапия не была эффективна. Таким образом, авторы пришли к выводу, что спленэктомия по-прежнему является актуальным методом лечения для пациентов с ИТП, у которых не получен ответ на ТПО-РА и/или ритуксимаб. При этом при повторном назначении терапия ТПО-РА может быть высокоэффективна даже у тех пациентов, у которых не был зафиксирован ответ на препараты этой группы до спленэктомии [55].

В 2018 г. по результатам пилотных исследований II [56] и III [57] фаз в США был зарегистрирован новый препарат для лечения ИТП — аватромбопаг, представляющий собой низкомолекулярный ТПО-РА. В России препарат был зарегистрирован в 2022 г. (дополет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг) по 2 показаниям: лечение тромбоцитопении у взрослых пациентов с хроническими заболеваниями печени, у которых планируется проведение процедуры, и лечение тромбоцитопении у взрослых пациентов с первичной хронической ИТП и неудовлетворительным ответом на предыдущую терапию. Аватромбопаг относится ко 2-му поколению ТПО-РА, основными преимуществами которого являются возможность перорального приема (в отличие от ромиплостима), широкий диапазон дозирования (от 20 мг 1 раз в неделю до 40 мг/сут) и отсутствие необходимости в соблю-

дении пищевых ограничений (в отличие от элтромбопага) [58].

Н. Al-Samkari и соавт. опубликовали результаты многоцентрового ретроспективного наблюдательного исследования, проведенного в США, с целью изучить эффективность смены одного ТПО-РА (элтромбопага или ромиплостима) на другой ТПО-РА — аватромбопаг. Конечной точкой в исследовании служило достижение клинического ответа (уровень тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$) и полного ответа (уровень тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$). Всего в анализ включили 44 взрослых пациента с ИТП, у которых сменили терапию с элтромбопага или ромиплостима на аватромбопаг. Причинами смены ТПО-РА были большее удобство использования аватромбопага ($n = 23$; 52 %), недостаточный ответ на элтромбопаг или ромиплостим ($n = 14$; 32 %) и НЯ на фоне предшествующей терапии другим ТПО-РА ($n = 7$; 16 %). Медиана длительности лечения аватромбопагом составила 9,2 (2,8–17,2) мес, а еженедельная доза — 140 (20–280) мг. Среди 44 пациентов клинического ответа на фоне терапии аватромбопагом удалось достигнуть у 41 (93 %): 94 % среди получавших ранее ромиплостим и 91 % среди получавших ранее элтромбопаг), полного ответа — у 38 (86 %): 85 и 91 % среди получавших ранее ромиплостим и элтромбопаг соответственно). Медианный уровень тромбоцитов при лечении аватромбопагом был статистически значимо выше, чем на фоне предшествующего применения элтромбопага или ромиплостима ($114 \times 10^9/\text{л}$ против $45 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,0001$) [59].

Отдельно была проанализирована эффективность аватромбопага в зависимости от причины смены препарата. Так, среди тех, у кого предшествующая терапия ТПО-РА была недостаточно эффективна, клинического ответа при лечении аватромбопагом удалось достигнуть в 86 % (12/14) случаев, а полного ответа — в 71 % (10/14) случаев. Медианная концентрация тромбоцитов у таких пациентов также была значимо выше на фоне лечения аватромбопагом, чем элтромбопагом или ромиплостимом ($88 \times 10^9/\text{л}$ против $28 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,025$) [59].

Всего 7 пациентам предшествующий ТПО-РА заменили на аватромбопаг по причине плохой переносимости лечения. Двум пациентам сменили ромиплостим в связи с развитием артралгии и венозной тромбоэмболии. Пяти пациентам заменили элтромбопаг на аватромбопаг в связи с развитием головной боли ($n = 2$), катаракты ($n = 1$), нарушения функции печени по данным лабораторных анализов ($n = 1$) и венозной тромбоэмболии в сочетании с поверхностным тромбофлебитом ($n = 1$). Полный ответ на лечение аватромбопагом отметили у 6 (86 %) из 7 пациентов. Медианный уровень тромбоцитов на фоне лечения аватромбопагом достигал $121 \times 10^9/\text{л}$, что было значимо выше ($p = 0,039$), чем при предшествующей терапии ($56 \times 10^9/\text{л}$). Только 1 пациент прекратил лечение аватромбопагом из-за НЯ (головная боль и тромбофлебит воротной вены), однако у этого пациента в анамнезе

имелось указание на многочисленные тромбоэмболические события, в том числе на фоне предшествующей терапии ТПО-РА [59].

Причинами смены препарата у 23 пациентов были необходимость проведения еженедельных инъекций для ромиплостима и соблюдение особой диеты для элтромбопага (ограничение употребления молочных продуктов и прочих веществ, содержащих поливалентные катионы, из-за снижения всасывания элтромбопага). Клинический ответ в этой группе пациентов был достигнут в 100 % случаев, а полный ответ — в 96 % (у 22 из 23 пациентов). Медианный уровень тромбоцитов на фоне лечения аватромбопагом у таких пациентов достигал $140 \times 10^9/\text{л}$, что было статистически значимо выше ($p = 0,0004$), чем при предшествующей терапии элтромбопагом или ромиплостимом ($70 \times 10^9/\text{л}$) [59].

Таким образом, аватромбопаг был высокоэффективен у пациентов с ИТП, получавших ранее интенсивное лечение, в том числе другими ТПО-РА.

Кроме этого, перевод пациентов на аватромбопаг позволил отменить или сократить дозу ГКС у 18 (96 %) из 19 пациентов, ранее их принимавших. Поскольку лечение аватромбопагом позволило достигнуть клинического ответа у подавляющего большинства пациентов, в том числе у тех, у кого элтромбопаг и ромиплостим ранее были недостаточно эффективны, исследователи пришли к выводу о необходимости более широкого изучения и использования такого подхода у пациентов с рефрактерностью к другим ТПО-РА или плохой переносимостью их применения [59].

В ряде исследований также оценивали возможность применения ТПО-РА в составе терапии ИТП 1-й линии. Y. Arai и соавт. провели систематический обзор и сетевой метаанализ клинических исследований с целью установить эффективность и безопасность ТПО-РА и ритуксимаба в составе терапии впервые диагностированной ИТП. В анализ было включено 21 рандомизированное клиническое исследование ($n = 1898$), во всех исследованиях в качестве ТПО-РА применяли рекомбинантный тромбопоэтин человека. Основной конечной точкой было достижение устойчивого клинического ответа (уровень тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3–6 мес после завершения лечения). Вторичными конечными точками были уровень общего ответа на терапию (достижение концентрации тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ в течение 2–4 нед после начала терапии 1-й линии) и развитие связанных с лечением НЯ. В отношении достижения устойчивого клинического ответа комбинации ТПО-РА + дексаметазон и ритуксимаб + дексаметазон были статистически значимо более эффективны, чем монотерапия дексаметазоном или плацебо, а комбинация ТПО-РА + дексаметазон была эффективнее комбинации ритуксимаб + плацебо (ОР 5,22; 95 % ДИ 1,61–16,9; $p < 0,01$). На фоне использования ТПО-РА в течение 14 дней с последующим применением дексаметазона на протяжении 4 дней уровень сохранения устойчивого от-

вета после такой краткосрочной терапии все еще был высоким даже через 3 мес после окончания лечения (76,7 %). Таким образом, было доказано, что достижение длительного устойчивого ответа было более вероятно, когда в терапию ИТП 1-й линии помимо дексаметазона также включали ТПО-РА или ритуксимаб. Достижение общего ответа (в течение 2–4 нед после начала терапии 1-й линии) также чаще наблюдали у тех пациентов, которые получали ТПО-РА или ритуксимаб в составе терапии 1-й линии, при этом комбинации ТПО-РА + дексаметазон и ТПО-РА + плацебо были значимо более эффективны, чем ритуксимаб + плацебо (ОР 1,39; 95 % ДИ 0,97–2,01; $p = 0,07$ для комбинации ТПО-РА + дексаметазон; ОР 2,56; 95 % ДИ 1,31–5,01; $p < 0,01$ для ТПО-РА + плацебо). При сравнении безопасности не выявили значимого межгруппового различия по частоте возникновения геморрагических событий. По результатам метаанализа исследователи пришли к выводу, что применение ТПО-РА в составе терапии ИТП 1-й линии позволяет достигать более быстрого и более устойчивого клинического ответа, чем стандартная терапия ГКС без ущерба профилю безопасности, в связи с чем требуется изучение эффективности и безопасности таких режимов лечения в реальной практике с возможным последующим пересмотром клинических рекомендаций [60].

Заключение

Таким образом, ИТП — социально значимое заболевание с тенденцией к росту его распространенности, в том числе среди молодого трудоспособного населения. ГКС, являясь терапией 1-й линии, позволяют достигнуть ответа у подавляющего большинства пациентов, однако этот ответ, как правило, непродолжителен, а применение ГКС ассоциировано с развитием большого количества НЯ, в том числе тяжелых и жизнеугрожающих. ТПО-РА — факторы роста уровня тромбоцитов, которые действуют на мегакариocyты и предшественники мегакариocyтов, способствуя их росту и дифференцировке, а также увеличивая продукцию тромбоцитов. Согласно актуальным клиническим рекомендациям, ТПО-РА являются терапией 2-й линии, однако результаты проведенных клинических исследований свидетельствуют о том, что их назначение в составе терапии 1-й линии приводит к более высокой частоте достижения клинического ответа в сочетании с более устойчивым, продолжительным ответом, чем применение только стандартной терапии 1-й линии (ГКС). Доптелет (аватромбопаг) относится к ТПО-РА 2-го поколения, основными преимуществами которого, в отличие от остальных препаратов этого класса, являются возможность перорального приема и отсутствие необходимости в соблюдении строгих пищевых ограничений. Появление аватромбопага существенно расширяет возможности врача в подборе эффективной и безопасной терапии для пациентов с хронической ИТП.

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

- Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T. et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113(11):2386–93. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503
- Terrell D.R., Beebe L.A., Vesely S.K. et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010;85(3):174–80. DOI: 10.1002/ajh.21616
- Doobaree I.U., Conway K., Miah H. et al. Incidence of adult primary immune thrombocytopenia in England – an update. *Eur J Haematol* 2022;109(3):238–49. DOI: 10.1111/ejh.13803
- Adelborg K., Kristensen N.R., Nørgaard M. et al. Cardiovascular and bleeding outcomes in a population-based cohort of patients with chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2019;17(6):912–24. DOI: 10.1111/jth.14446
- Cooper N., Kruse A., Kruse C. et al. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISH): impact of ITP on health-related quality of life. *Am J Hematol* 2021;96(2):199–207. DOI: 10.1002/ajh.26036
- Клинические рекомендации. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых. 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150_2. Clinical recommendations. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in adults. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150_2. (In Russ.).
- Neunert C., Terrell D.R., Arnold D.M. et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3(23):3829–66. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000966
- Liu X.G., Bai X.C., Chen F.P. et al. Chinese guidelines for treatment of adult primary immune thrombocytopenia. *Int J Hematol* 2018;107(6):615–23. DOI: 10.1007/s12185-018-2445-z
- Provan D., Arnold D.M., 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
- Wei Y., Ji X.B., Wang Y.W. et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood J Am Soc Hematol* 2016;127(3):296–302. DOI: 10.1182/blood-2015-07-659656
- Mithowani S., Gregory-Miller K., Goy J. et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2016;3(10):e489–96. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30109-0
- Bhattacharya S., Ray S.S., Chakrabarti P. et al. A study on high-dose dexamethasone versus prednisolone as frontline therapy in newly diagnosed immune thrombocytopenia in children. *J Hematol Allied Sci* 2022;1(3):111–7. DOI: 10.25259/jhas_12_2021
- Cuker A., Liebman H.A. Corticosteroid overuse in adults with immune thrombocytopenia: cause for concern. *Res Pract Thromb Haemost* 2021;5(6):e12592. DOI: 10.1002/rth2.12592
- Chattopadhyay D., Puthalath A.S., Nath U.K. Steroid toxicity in immune thrombocytopenia – a series of unfortunate events: a case report. *Hematology* 2023;11(1):60–8. DOI: 10.33590/emjhematol/10307003
- Alakkas Z., Alzaedi O.A., Somannavar S.S. et al. Steroid-induced diabetes ketoacidosis in an immune thrombocytopenia patient: a case report and literature review. *Am J Case Rep* 2020;21:e923372. DOI: 10.12659/AJCR.923372
- Sari D.A., Samodra G., Kusuma I.Y. Molecular mechanism of glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Pharm Rep* 2021;1(1):1. DOI: 10.51511/pr.1
- Yu S., Meng S., Xiang M. et al. Phosphoenolpyruvate carboxykinase in cell metabolism: roles and mechanisms beyond gluconeogenesis. *Mol Metab* 2021;53:101257. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101257
- Boortz K.A., Syring K.E., Lee R.A. et al. G6PC2 modulates the effects of dexamethasone on fasting blood glucose and glucose tolerance. *Endocrinology* 2016;157(11):4133–45. DOI: 10.1210/en.2016-1678
- Dimitriadis G., Leighton B., Parry-Billings M. et al. Effects of glucocorticoid excess on the sensitivity of glucose transport and metabolism to insulin in rat skeletal muscle. *Biochem J* 1997;321(3):707–12. DOI: 10.1042/bj3210707
- Van Raalte D.H., Nofrate V., Bunck M.C. et al. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of β -cell function in healthy men. *Eur J Endocrinol* 2010;162(4):729–35. DOI: 10.1530/EJE-09-1034
- Tariq H., Malik L.M., Azfar N.A. et al. Frequency of steroid induced hyperglycemia in patients with dermatological disorders. *J Pak Assoc Dermatol* 2018;28(1):69–72.
- Gulliford M.C., Charlton J., Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care* 2006;29(12):2728–9. DOI: 10.2337/dc06-1499
- Campbell J.E., Peckett A.J., D'souza A.M. et al. Adipogenic and lipolytic effects of chronic glucocorticoid exposure. *Am J Physiol-Cell Physiol* 2011;300(1):C198–209. DOI: 10.1152/ajpcell.00045.2010
- Xu C., He J., Jiang H. et al. Direct effect of glucocorticoids on lipolysis in adipocytes. *Mol Endocrinol* 2009;23(8):1161–70. DOI: 10.1210/me.2008-0464
- Brotman D.J., Girod J.P., Garcia M.J. et al. Effects of short-term glucocorticoids on cardiovascular biomarkers. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(6):3202–8. DOI: 10.1210/jc.2004-2379
- Buckley L., Humphrey M.B. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2018;379(26):2547–56. DOI: 10.1056/NEJMcp1800214
- Liu Y., Porta A., Peng X. et al. Prevention of glucocorticoid-induced apoptosis in osteocytes and osteoblasts by calbindin-D28k. *J Bone Miner Res* 2004;19(3):479–90. DOI: 10.1359/JBMR.0301242
- De Vries F., Bracke M., Leufkens H.G.M. et al. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2007;56(1):208–14. DOI: 10.1002/art.22294
- Nicolaides N.C., Pavlaki A.N., Maria Alexandra M.A. et al. Glucocorticoid therapy and adrenal suppression. In: *Endotext* [Internet]. Eds.: K.R. Feingold, B. Anawalt, M.R. Blackman et al. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279156/>.
- Joseph R.M., Hunter A.L., Ray D.W. et al. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46(1):133–41. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.001
- Mortimer K.J., Tata L.J., Smith C.J.P. et al. Oral and inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency: a case-control study. *Thorax* 2006;61(5):405–8. DOI: 10.1136/thx.2005.052456
- Chaudhry H.S., Singh G. Cushing syndrome. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470218/>.
- Youssef J., Novosad S.A., Winthrop K.L. Infection risk and safety of corticosteroid use. *Rheum Dis Clin North Am* 2016;42(1):157. DOI: 10.1016/j.rdc.2015.08.004
- Boumpas D.T., Chrousos G.P., Wilder R.L. et al. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993;119(12):1198–208. DOI: 10.7326/0003-4819-119-12-199312150-00007
- Wu J., Keeley A., Mallen C. et al. Incidence of infections associated with oral glucocorticoid dose in people diagnosed with polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis: a cohort study in England. *CMAJ* 2019;191(25):E680–8. DOI: 10.1503/cmaj.190178
- Hunter R.W., Ivy J.R., Bailey M.A. Glucocorticoids and renal Na⁺ transport: implications for hypertension and salt sensitivity. *J Physiol* 2014;592(Pt 8):1731–44. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.267609

37. Brotman D.J., Girod J.P., Posch A. et al. Effects of short-term glucocorticoids on hemostatic factors in healthy volunteers. *Thromb Res* 2006;118(2):247–52. DOI: 10.1016/j.thromres.2005.06.006
38. Maxwell S.R.J., Moots R.J., Kendall M.J. Corticosteroids: do they damage the cardiovascular system? *Postgrad Med J* 1994;70(830):863–70. DOI: 10.1136/pgmj.70.830.863
39. Shinton R.A., Maxwell S.R.J., Sagar G. et al. Corticosteroids, hypertension and stroke: the West Birmingham Stroke Project. *J Hypertens* 1990;8(11):1063–4. DOI: 10.1097/00004872-199011000-00026
40. Schäcke H., Döcke W.D., Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002;96(1):23–43. DOI: 10.1016/s0163-7258(02)00297-8
41. Fardet L., Flahault A., Kettaneh A. et al. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. *Br J Dermatol* 2007;157(1):142–8. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.07950.x
42. Waljee A.K., Rogers M.A.M., Lin P. et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017;357:j1415. DOI: 10.1136/bmj.j1415
43. Curtis J.R., Westfall A.O., Allison J. et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum* 2006;55(3):420–6. DOI: 10.1002/art.21984
44. Pizzuto J., Ambriz R. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: multicentric trial of the Co-operative Latin American group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood* 1984;64(6):1179–83. DOI: 10.1182/blood.V64.6.1179.1179
45. Kuter D.J. The treatment of immune thrombocytopenia (ITP) – focus on thrombopoietin receptor agonists. *Ann Blood* 2021;6(7):10–21037. DOI: 10.21037/aob-21-23
46. Imbach P., Crowther M. Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2011;365(8):734–41. DOI: 10.1056/NEJMct1014202
47. Debili N., Wendling F., Cosman D. et al. The Mpl receptor is expressed in the megakaryocytic lineage from late progenitors to platelets. *Blood* 1995;85(2):391–401. DOI: 10.1182/blood.V85.2.391.391
48. Zauli G., Vitale M., Falcieri E. et al. *In vitro* senescence and apoptotic cell death of human megakaryocytes. *Blood J Am Soc Hematol* 1997;90(6):2234–43. DOI: 10.1182/blood.v90.6.2234
49. Al-Samkari H., Kuter D.J. Optimal use of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol* 2019;10:2040620719841735. DOI: 10.1177/2040620719841735
50. Солодовников А.Г., Сорокина Е.Ю., Морковин Е.И. Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов: клиническое применение и оценка эффективности терапии. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2020;10(4):236–43. Solodovnikov A.G., Sorokina E.Yu., Morkovin E.I. Thrombopoietin receptor agonists: clinical use and evaluation of treatment efficacy. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2020;10(4):236–43. (In Russ.).
51. Song A.B., Goodarzi K., Karp Leaf R. et al. Thrombopoietin level predicts response to treatment with romiplostim in chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2021;96(12):1563–8. DOI: 10.1002/ajh.26338
52. Kuter D.J., Bussel J.B., Newland A. et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol* 2013;161(3):411–23. DOI: 10.1111/bjh.12260
53. Saleh M.N., Bussel J.B., Cheng G. et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 2013;121(3):537–45. DOI: 10.1182/blood-2012-04-425512
54. Kuter D.J., Mathias S.D., Rummel M. et al. Health-related quality of life in nonsplenectomized immune thrombocytopenia patients receiving romiplostim or medical standard of care. *Am J Hematol* 2012;87(5):558–61. DOI: 10.1002/ajh.23163
55. Mageau A., Terriou L., Ebbo M. et al. Splenectomy for primary immune thrombocytopenia revisited in the era of thrombopoietin receptor agonists: new insights for an old treatment. *Am J Hematol* 2022;97(1):10–7. DOI: 10.1002/ajh.26378
56. Bussel J.B., Kuter D.J., Aledort L.M. et al. A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin-receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia. *Blood J Am Soc Hematol* 2014;123(25):3887–94. DOI: 10.1182/blood-2013-07-514398
57. Jurczak W., Chojnowski K., Mayer J. et al. Avatrombopag, a novel oral thrombopoietin receptor agonist, demonstrates superiority to placebo for the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura in a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Blood* 2017;130:17. DOI: 10.1111/bjh.15573
58. Al-Samkari H., Nagalla S. Efficacy and safety evaluation of avatrombopag in immune thrombocytopenia: analyses of a phase III study and long-term extension. *Platelets* 2022;33(2):257–64. DOI: 10.1080/09537104.2021.1881952
59. Al-Samkari H., Jiang D., Gernsheimer T. et al. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: a multicentre US study. *Br J Haematol* 2022;197(3):359–66. DOI: 10.1111/bjh.18081
60. Arai Y., Jo T., Matsui H. et al. Comparison of up-front treatments for newly diagnosed immune thrombocytopenia – a systematic review and network meta-analysis. *Haematologica* 2018;103(1):163–71. DOI: 10.3324/haematol.2017.174615

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 и проверка критически важного интеллектуального содержания;

А.В. Захарова, Р.В. Варданыан: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;

Е.В. Катаева, Л.В. Иванецкий, О.П. Мадзяра, Н.В. Горгун: подготовка статьи;

Ю.Б. Черных, Л.Л. Высоцкая, И.Н. Контневский, О.Р. Журавлев, З.М. Харасова: сбор и обработка данных, 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;

A.V. Zakharova, R.V. Vardanyan: data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing;

E.V. Kataeva, L.V. Ivanitsky, O.P. Madzyara, N.V. Gorgun: article writing;

Yu.B. Chernykh, L.L. Vysotskaya, I.N. Kontievskiy, O.R. Zhuravlev, Z.M. Kharasova: data collection and processing, 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>
А.В. Захарова / A.V. Zakharova: <https://orcid.org/0009-0008-0134-1049>
Р.В. Варданян / R.V. Vardanyan: <https://orcid.org/0000-0003-3842-4709>
Е.В. Катаева / E.V. Kataeva: <https://orcid.org/0000-0003-2650-7646>
Ю.Б. Черных / Yu.B. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0002-7271-1560>
Л.Л. Высоцкая / L.L. Vysotskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4604-2842>
Л.В. Иваницкий / L.V. Ivanitskiy: <https://orcid.org/0000-0002-5761-7891>
И.Н. Контиевский / I.N. Kontievskiy: <https://orcid.org/0000-0001-9337-6784>
О.П. Мадзяра / O.P. Madzyara: <https://orcid.org/0009-0007-6243-1884>
О.Р. Журавлев / O.R. Zhuravlev: <https://orcid.org/0000-0002-8457-2537>
Н.В. Горгун / N.V. Gorgun: <https://orcid.org/0009-0006-4201-3071>
З.М. Харасова / Z.M. Kharasova: <https://orcid.org/0009-0005-5304-874X>

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.