

Обзор экспертного совета
«Множественная миелома: эра
моноклональных антител в терапии
пациентов с множественной миеломой»

Опыт лечения рецидивов лимфомы
Беркитта с применением
таргетных препаратов
и аутологичной/аллогенной
трансплантации гемопоэтических
стволовых клеток

Оценка чувствительности методов
скрининга мутаций в экзоне 12
гена JAK2, основанных
на гетеродуплексном и HRM-анализах

Моноклональный иммуноглобулин –
прогностический фактор тяжести
остеодеструктивного синдрома
при парапротеинемических
гемобластозах и макроглобулинемии
Вальденстрема

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

1
2024
Том 19 /
Volume 19

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 .

1
ТОМ 19
'24

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

Адрес редакции:
115522, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

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

Служба подписки и распространения
И.В. Шуграева, +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. 2024.
Том 19. № 1. 1–124.

© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42167.

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор» 127273,
Москва, Сигнальный пр-д, 19.
Тираж 3000 экз. Бесплатно.

<http://oncohematology.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ларионова Вера Борисовна, д.м.н., профессор, член Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (MASCC), заместитель председателя ассоциации по научному и перспективному развитию региональной общественной организации «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (RASCC) (Москва, Россия)

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)

Грицова 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 кровотока 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)*

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

Рябухина Юлия Евгеньевна, к.м.н., *врач-гематолог, онколог, Онкологический центр Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)*

Снеговой Антон Владимирович, д.м.н., *заведующий отделением амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)*

Усс Анатолий Леонидович, д.м.н., *профессор, главный гематолог Минздрава Республики Беларусь, член Комитета по трансплантологии Совета Европы и Европейской группы по трансплантации костного мозга, руководитель Республиканского центра гематологии и трансплантации костного мозга (Минск, Республика Беларусь)*

Фечина Лариса Геннадиевна, к.м.н., *заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по онкологии и гематологии ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница № 1», руководитель Центра детской онкологии и гематологии (Екатеринбург, Россия)*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Крыжановский Олег Игоревич, к.м.н., *руководитель программы лечения злокачественных гематологических заболеваний медицинского онкологического центра «Alta Bates» (Калифорния, США)*

Лукина Елена Алексеевна, д.м.н., *профессор, руководитель научно-клинического отделения редких заболеваний, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии лейкозов и патологии эритронов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)*

Поддубная Ирина Владимировна, д.м.н., *профессор, академик РАН, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, заведующая кафедрой онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, председатель Российского общества онкогематологов (Москва, Россия)*

Россиен 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 ФGAOU BO «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист-гематолог/онколог Минздрава России, член правления Союза педиатров (Москва, Россия)*

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

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

1
'24
Vol. 19

Founder:
PH "ABV-Press"

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15,
Moscow, 115522.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

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

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

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

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

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

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

The editorial board is not responsible
for advertising content.

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

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

Onkogematologiya. 2024. Volume 19.
No. 1. 1–124.

© Design, layout PH "ABV-Press", 2024
Pressa Rossii catalogue index: 42167.

Printed at the Mediacolor LLC. 19,
Signalnyy Proezd, Moscow, 127273.
3,000 copies. Free distribution.

<http://oncohematology.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES OF EDITOR-IN-CHIEF

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

Klyasova, Galina A., MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory for Clinical Bacteriology, Mycology and Antimicrobial Therapy of the National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ptushkin, Vadim V., MD, PhD, Professor, Deputy Chief Physician for hematology of S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Head of Department of Cooperated Research in Adolescents / Adults Hematology / Oncology of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia; Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Larionova, Vera B., MD, PhD, Professor, Member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), Deputy Chairman for Scientific and Prospective Development of the Regional Public Organization of the Association Russian Society of Supportive care in Oncology (RASSC) (Moscow, Russia)

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)

Parovichenkova, 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)

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА. ОБСУЖДЕНИЕ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА

М.И. Ахмедов, П.А. Зейналова

Обзор экспертного совета «Множественная миелома: эра моноклональных антител в терапии пациентов с множественной миеломой». 14

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич

Как мы лечим истинную полицитемию 21

Т.Т. Валиев, А.А. Хачатрян, С.В. Горячева, Н.А. Батманова,

К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

Опыт лечения рецидивов лимфомы Беркитта с применением таргетных препаратов и аутологичной/аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. 40

А.С. Лучинин, С.В. Семочкин

Очень хорошая частичная ремиссия — предиктор выживаемости без прогрессирования пациентов с множественной миеломой 51

ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И УСПЕХИ ЛЕЧЕНИЯ

О.Н. Писаревская, С.А. Алексеев, О.А. Рукавицын

Моноклональный иммуноглобулин — прогностический фактор тяжести остеодеструктивного синдрома при парапротеинемических гемобластозах и макроглобулинемии Вальденстрема 56

В.В. Черепанова, Г.В. Сиднев, Т.М. Коньшикина, В.И. Борисов, Н.Б. Моисеенко

Ошибки диагностики и лечение анемии, вызванной дефицитом витамина В₁₂ 70

В.Д. Латышев, З.Т. Фидарова, Р.В. Пономарев, Н.В. Цветаева, Е.А. Михайлова,

Е.А. Лукина, Е.Н. Паровичникова

Оценка гематологического ответа на терапию ингибиторами C5-компонента комплемента у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. 83

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Т.Н. Субботина, А.А. Шалёва, А.И. Шевченко, Е.А. Поздышева,

Я.А. Войцеховская, К.О. Миронов

Оценка чувствительности методов скрининга мутаций в экзоне 12 гена JAK, основанных на гетеродуплексном и HRM-анализах. 92

АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

С.С. Андреев, Г.О. Бронин, Н.Ю. Елифанова, О.П. Козлова, Е.А. Пристанскова,

С.Н. Хостелиди, О.В. Шадрикова

Преимущества раннего назначения антимикотической терапии у гематологических пациентов 99

Ю.С. Коркина, М.А. Шервашидзе, Т.Т. Валиев, Н.А. Батманова, Т.Р. Панферова

Успешное лечение панкреатита, инициированного препаратами L-аспарагиназы, в клинической практике 113

MULTIPLE MYELOMA. EXPERT COUNCIL DISCUSSION

M.I. Akhmedov, P.A. Zeynalova

Review of the Expert Council “Multiple myeloma: the era of monoclonal antibodies in the treatment of patients with multiple myeloma” 14

HEMATOLOGIC MALIGNANCIES: TREATMENT

V.A. Shuvaev, I.S. Martynkevich

How we treat polycythemia vera 21

T.T. Valiev, A.A. Khachatryan, S.V. Goryacheva, N.A. Batmanova,

K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva

The experience of relapsed Burkitt lymphoma treatment with targeted drugs and autologous/allogeneic stem cell transplantation 40

A.S. Luchinin, S.V. Semochkin

Very good partial remission predicts progression-free survival in patients with multiple myeloma 51

DIAGNOSTIC OPPORTUNITIES AND TREATMENT ADVANCES

O.N. Pisarevskaya, S.A. Alekseev, O.A. Rukavitsyn

Monoclonal immunoglobulin as a prognostic factor for the severity of bone damage in paraproteinemic hemoblastoses and Waldenström’s macroglobulinemia 56

V.V. Cherepanova, G.V. Sidnev, T.M. Konyshkina, V.I. Borisov, N.B. Moiseenko

Diagnostic errors and treatment of anemia caused by vitamin B₁₂ deficiency 70

V.D. Latyshev, Z.T. Fidarova, R.V. Ponomarev, N.V. Tsvetaeva, E.A. Mikhaylova,

E.A. Lukina, E.N. Parovichnikova

Hematological response in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with C5-inhibitor 83

CURRENT BASIC RESEARCH IN PRACTICAL MEDICINE

T.N. Subbotina, A.A. Shalyova, A.I. Shevchenko, E.A. Pozdysheva,

Ya.A. Voytsekhovskaya, K.O. Mironov

Sensitivity evaluation of methods for screening JAK2 exon 12 mutations based on heteroduplex and HRM analysis 92

SUPPORTIVE THERAPY ASPECTS

S.S. Andreev, G.O. Bronin, N.Yu. Epifanova, O.P. Kozlova, E.A. Pristanskova,

S.N. Khostelidi, O.V. Shadrivova

Benefits of early antifungal therapy in hematology patients 99

Yu.S. Korkina, M.A. Shervashidze, T.T. Valiev, N.A. Batmanova, T.R. Panferova

Successful treatment of pancreatitis caused by L-asparaginase in clinical practice 113

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-14-20>

CC BY 4.0

Для цитирования: Ахмедов М.И., Зейналова П.А. Обзор экспертного совета «Множественная миелома: эра моноклональных антител в терапии пациентов с множественной миеломой». Онкогематология 2024;19(1):14–20. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-14-20>

For citation: Akhmedov M.I., Zeynalova P.A. Review of the Expert Council “Multiple myeloma: the era of monoclonal antibodies in the treatment of patients with multiple myeloma”. Onkogematologiya = Oncohematology 2024;19(1):14–20. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-14-20>

Обзор экспертного совета «Множественная миелома: эра моноклональных антител в терапии пациентов с множественной миеломой»

5 декабря 2023 г., Москва

5 декабря 2023 г. в Москве состоялся экспертный совет «Множественная миелома: эра моноклональных антител в терапии пациентов с множественной миеломой». Мероприятие было организовано Онкологическим центром «Липино 2» группы компаний «Мать и дитя» и Первым Московским государственным медицинским университетом им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). На конференции ведущие специалисты в области гематологии, онкологии, хирургии и кардиологии обсудили актуальные вопросы диагностики и лечения больных множественной миеломой, включая сопроводительную терапию, поделились собственными подходами к терапии этого заболевания. Важным аспектом экспертного совета стало формирование Московской рабочей группы по изучению множественной миеломы (МРГММ), основными целями которой являются создание единой платформы трансляционных исследований для устранения разрыва между фундаментальными учеными и клиницистами и установление взаимодействия, сотрудничества между московскими клиниками для достижения наилучших результатов лечения пациентов с множественной миеломой. Была подписана резолюция о сотрудничестве, в которой были прописаны задачи рабочей группы, такие как:

- создание платформы в виде единого научного, клинического и информационного пространства для научного обмена идеями, знаниями и исследованиями в области множественной миеломы;
- объединение научного потенциала и практического опыта для эффективного дальнейшего развития и улучшения взаимодействия и междисциплинарного сотрудничества;
- создание площадки для формирования единого мнения научно-исследовательского сообщества для внедрения в России клинических, этических и научных стандартов качества оказания медицинской помощи пациентам с множественной миеломой;
- улучшение дизайна и проведение новых клинических исследований в сотрудничестве с отраслевыми партнерами, регулирующими органами и группами защиты прав пациентов.

Открывала экспертный совет д.м.н., профессор Первин Айдыновна Зейналова с докладом, посвященным будущим стратегиям терапии множественной миеломы. Было отмечено, что, несмотря на успехи в терапии множественной миеломы, наблюдаемые в настоящее время, вероятность возникновения рецидивов все еще будет сохраняться, оставляя множественную миелому в категории инкурабельных заболеваний системы крови. Наиболее привлекательными и эффективными опциями терапии рецидивов множественной миеломы являются биспецифические антитела, перенаправляющие Т-лимфоциты к молекулам BCMA (теклистамаб, элрантамаб, линвоселтамаб), GPRC5D (галкветтамаб), FCRH5 (цевостамаб), а также анти-BCMA CAR-T-лимфоциты (цилта-цел, иде-цел). В до-

кладе профессор сделала упор на возможности использования CAR-T в 1-й линии терапии множественной миеломы в рамках проводимых на настоящий момент клинических исследований CARTITUDE-5, CARTITUDE-6. Была дана выборка по результатам исследований использования CAR-T при рецидиве множественной миеломы, в которых CAR-T-терапия продемонстрировала свою высокую эффективность [1, 2]. Появление в арсенале такого метода лечения добавляет вопросы об оптимальной стратегии терапии рецидивов множественной миеломы, которая основывается на ряде параметров, включая соматический статус больного, тяжесть основной и сопутствующей патологии, цитогенетический риск и предшествующую терапию. С появлением таких методов иммунотерапии,

как CAR-T и биспецифические антитела, очевидным становится применение моноклональных антител на более ранних этапах терапии рецидивов множественной миеломы в целях достижения более глубоких и продолжительных ремиссий. В терапии 3-й линии и далее (особенно при тройной рефрактерности) наиболее оправданным является применение биспецифических антител на более ранних этапах, а CAR-T-терапии — на более поздних, что связано с зарегистрированной эффективностью последних, даже после применения биспецифических антител, направленных к той же мишени, что и CAR-T [3].

Далее с докладом о состоянии помощи больным множественной миеломой в Москве выступила **к.м.н. Елена Николаевна Мисюрина**. В 2022 г. в Москве было выявлено 28 045 новых случаев онкогематологической патологии, что составляет 7 % населения города в тот же период. При этом заболеваемость множественной миеломой в Москве составила 3,9 случая на 100 тыс. населения с медианой возраста на момент установления диагноза 68 лет. Отличительной особенностью являлась поздняя диагностика. Так, 71 % всех новых случаев множественной миеломы были диагностированы на поздней стадии (III стадия по классификации Durie—Salmon). По данным Московского канцер-регистра ($n = 1338$), цитогенетическое исследование было выполнено около трети больных множественной миеломой (28 %). Большая часть больных (62 %) получили терапию 1-й линии в режиме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон), при этом 15 % больных лечение проводилось вне программной терапии, одобренной национальными клиническими рекомендациями. Частота достижения полной и очень хорошей частичной ремиссии составила 31 %. Вторая линия терапии реализовывалась преимущественно с применением иммуномодулятора леналидомида (40 %) или анти-CD38-моноклонального антитела даратумумаба (33 %). Было отмечено, что в настоящий момент отсутствует четкое определение последовательности применения различных режимов терапии рецидивов множественной миеломы. В заключение были даны важные предложения по улучшению оказываемой медицинской помощи больным множественной миеломой, такие как необходимость дальнейшего обсуждения с регулирующими органами включения всех недостающих исследований в тарифы обязательного медицинского страхования, что позволило бы верно стратифицировать больных по группам риска на этапе первичной диагностики.

Минимальной остаточной болезни (МОБ) при множественной миеломе как мощному прогностическому фактору беспрогрессивной выживаемости (БПВ) и общей выживаемости был посвящен доклад **д.б.н. Людмилы Юрьевны Гривцовой**. Было отмечено, что критерием достижения МОБ-отрицательной ремиссии является отсутствие клональных плазматических клеток, определяемое методами, чувствительность кото-

рых составляет не менее 1×10^{-5} (1 на 100 тыс. клеток), а анализ необходимо проводить в образце с количеством клеток не менее 2 млн [4]. Возможно дальнейшее улучшение чувствительности за счет применения 8- и 10-параметровой проточной цитометрии. Было продемонстрировано, что включение новых агентов, в том числе моноклональных антител, позволяющих достичь максимально глубоких ответов, в индукционные режимы терапии позволило бы улучшить терапевтические результаты.

Член-корреспондент РАН, профессор Эльмар Расимович Мусаев привел обзор возможностей ортопедического пособия больным множественной миеломой. Было показано, что основными точками применения ортопедии у больных множественной миеломой являются купирование боли, которая возникает у 70 % пациентов, фиксирование патологических переломов, регистрируемых более чем у 50 % больных, и коррекция неврологического дефицита, наблюдаемого у 8–10 % больных. Для решения этих вопросов перед мультидисциплинарной командой, включающей хирурга-ортопеда, стоит ряд задач, в том числе определение наиболее оптимального вида лечения, показаний и объема хирургического лечения, оптимального времени оперативного вмешательства при его необходимости. Профессор продемонстрировал весь спектр возможностей хирургического ортопедического пособия в рамках сопроводительного лечения осложнений множественной миеломы.

Месту хирургического лечения больных экстремальной плазмцитомой с поражением придаточных пазух носа был посвящен доклад **д.м.н., профессора РАН Али Мурадовича Мудунова**. Было показано, что современные методы эндоназального хирургического лечения опухолей полости носа позволяют выполнять практически весь объем оперативных вмешательств в области переднего отдела наружного основания черепа без использования травматических методов доступа, значительно снижать частоту послеоперационных осложнений и избежать сложных реконструктивных этапов.

К.м.н. Евгения Ивановна Желнова поделилась опытом Городской клинической больницы № 52 по терапии больных впервые выявленной множественной миеломой. За период с января 2022 г. по октябрь 2023 г. в условиях Городской клинической больницы № 52 были пролечены 94 пациента с множественной миеломой, из них 76 больных получали терапию по схеме VCD, 18 — VRD (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон). Частота достижения общего ответа составила 58 % при использовании VCD и 83 % при VRD. Более высокая частота достижения ответа на терапию наблюдалась также в подгруппах I/II и III стадий (54 % против 75 % и 56 % и 89 % соответственно), а также при наличии или отсутствии мягкотканного компонента (67 % против 89 %). Особое внимание было уделено проблеме лечения больных множественной миеломой

с почечной недостаточностью. Были продемонстрированы возможности современной лекарственной терапии больных данной группы, а также представлены собственные результаты выполнения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Д.м.н., профессор Татьяна Алексеевна Митина представила доклад о применении моноклональных антител в рамках терапии множественной миеломы в условиях Московской области. Было отмечено, что для лечения рецидивов множественной миеломы доступны и широко применяются режимы программной терапии с инкорпорацией элутузумаба (режим Elo-Pd), даратумумаба и изатуксимаба (Isa-Pd). Даратумумаб использовался как в монорежиме ($n = 46$), так и в комбинации с леналидомидом (Dara-Rd; $n = 8$), помалидомидом (Dara-PomDex; $n = 8$), бортезомибом и мелфаланом (Dara-VMP; $n = 7$), карфилзомибом (Dara-Kd; $n = 3$). Были представлены данные по медианам БПВ и общей выживаемости, которые были сопоставимы с таковыми в международных клинических исследованиях.

Д.м.н., профессор Олег Анатольевич Рукавицын представил результаты исследования ИКЕМА, в котором добавление изатуксимаба к режиму Kd (карфилзомиб, дексаметазон) значительно улучшало показатели БПВ (медиана 35,7 мес против 19,2 мес), что сопровождалось практически двукратным снижением риска развития рецидива (отношение рисков (ОР) 0,58; 95 % доверительный интервал 0,42–0,79) [5]. Частота достижения МОБ-отрицательных ремиссий была также выше в группе Isa-Kd и составила 33,5 % против 15,4 % ОР 2,78; 95 % доверительный интервал 1,55–4,99). Была подчеркнута эффективность триплета на основе изатуксимаба в терапии экстрамедуллярного поражения при множественной миеломе: частота общего ответа составила 50 % против 28,6 % в группе Kd, при этом частота достижения полных ремиссий составила 25 % против 0 % соответственно. Немаловажным аспектом являлось преимущество режима Isa-Kd независимо от группы цитогенетического риска по сравнению с режимом Kd. В заключение профессор представил клинический случай применения подобной схемы в рамках терапии рецидива множественной миеломы.

Доклад **к.м.н. Максима Валерьевича Соловьева** был посвящен роли иммуномодулирующих препаратов в терапии множественной миеломы. Представлен обзор международных клинических исследований по инкорпорации леналидомиды и помалидомиды в различных схемах индукционной, консолидационной и поддерживающей терапии [6, 7]. В ходе доклада была подчеркнута фундаментальная роль иммуномодулирующих препаратов, озвучены изменения в проекте клинических рекомендаций по терапии множественной миеломы (дополнены схемы индукционной терапии как в группе кандидатов, так и в группе не кандидатов

на ауто-ТГСК), отмечена роль помалидомидсодержащих схем в терапии рецидивов с рефрактерностью к леналидомиду.

В Московском клиническом научном центре им. А.С. Логинова, по данным сообщения **д.м.н. Галины Анатольевны Дудиной**, за прошедший год был пролечен 341 пациент как с впервые диагностированной, так и с рецидивирующей множественной миеломой. Особый акцент был сделан на терапии пожилых пациентов. При наличии таких факторов риска, как возраст старше 75 лет, физическая ослабленность разной степени, требующая помощи, наличие сопутствующих заболеваний, рекомендовано снижение дозы препаратов, используемых в программной терапии множественной миеломы. Также были представлены результаты международных клинических исследований по применению даратумумабсодержащих схем. Так, в исследовании CASTOR при рецидивах множественной миеломы было зарегистрировано увеличение БПВ при использовании режима Dara-Vd (даратумумаб, бортезомиб, дексаметазон): медиана 16,7 мес против 7,1 мес в группе Vd ($p < 0,0001$). При этом инкорпорация даратумумаба в режим терапии сопровождалась более чем трехкратным увеличением частоты достижения МОБ-отрицательного статуса по сравнению с дуплетом. В исследовании APOLLO медиана БПВ при использовании режима Dara-Pd (даратумумаб, помалидомид и дексаметазон) составила 12,4 мес против 6,5 мес при использовании дуплета Pd ($p < 0,0001$) [8, 9]. Таким образом, добавление анти-CD38-моноклонального антитела — даратумумаба — значительно увеличивает эффективность терапии в любой комбинации, что позволяет использовать данные режимы для долгосрочной непрерывной терапии и профилактики рецидивов.

Роли лучевой терапии при множественной миеломе был посвящен доклад **д.м.н., профессора Оксаны Петровны Трофимовой**, в котором было подчеркнуто значение лучевой терапии в рамках комплексной терапии экстрамедуллярного поражения и плазмоцитом, а также особое место в лечении болевого синдрома. Было показано, что после проведения 1 фракционного облучения зачастую требуется повторное, которое, в свою очередь, позволяет добиться эффекта в 60–65 % случаев. Также в ходе доклада были сделаны акценты на различных доступных технологиях лучевой терапии, в том числе с охлаждением спинного мозга при необходимости облучения позвонков.

Проблему терапии болевого синдрома у больных множественной миеломой затронула в докладе **д.м.н. Наталья Геннадьевна Чернова**. Было отмечено, что частота развития болевого синдрома при множественной миеломе, требующего назначения анальгетической терапии, довольно высокая и составляет около 69 %. В 2022 г. для терапии хронического болевого синдрома, в том числе при злокачественных новообразованиях, в России был зарегистрирован уникальный отечественный препарат тафалгин (тирозил-D-аргинил-фенил-

аланил-глицин амид), который является высоко-специфичным агонистом $\mu 1$ -опиоидных рецепторов. Высокая специфичность препарата тафалгин к $\mu 1$ -рецепторам обеспечивает отсутствие побочных эффектов, характерных для большинства наркотических опиоидных обезболивающих препаратов [10]. Кроме этого, в отличие от опиатов метаболизм тафалгина не зависит от CYP3A4, что критически важно с точки зрения развития возможных лекарственных взаимодействий.

Проблему инфекционных осложнений осветил в докладе **к.м.н. Мобил Илгарович Ахмедов**. Среди кандидатов на ауто-ТГСК наиболее часто инфекции констатируют в фазу плато и на этапе ауто-ТГСК, в то время как у не кандидатов — в дебюте заболевания. Было показано, что основным фактором, ассоциированным с риском развития инфекционных осложнений, является прежде всего соматический статус больного. На этапе трансплантации инфекции кровотока и пневмонии — основные проявления инфекционных осложнений. При этом основными факторами риска развития инфекционных осложнений в фазу до приживления трансплантата являются нейтропения, мукозиты и наличие постоянного центрального венозного доступа, в то время как в фазу после приживления на первый план выходят реакция «трансплантат против хозяина» в случае аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и нарушения клеточного и гуморального иммунитета [11–16].

Сердечно-сосудистые осложнения у больных множественной миеломой были охарактеризованы **к.м.н. Альбертом Амалиевичем Ахобековым**. Частота развития венозных тромботических осложнений у больных множественной миеломой составляет около 10 %, при этом развитие тромбозов ассоциировано со снижением выживаемости [17]. В связи с этим согласно международным рекомендациям всем больным множественной миеломой рекомендовано проведение профилактики тромбоэмболических осложнений. Противоопухолевая терапия может приводить к непосредственной кардиотоксичности, которую принято делить на 2 категории: кардиотоксичность 1-го типа, при которой происходит необратимое разрушение кардиомиоцитов за счет использования цитостатиков; и кардиотоксичность 2-го типа, связанная с применением новых таргетных препаратов, при которой возникает обратимая потеря сократимости миокарда. Профилактика и терапия кардиотоксичности сводятся к верной оценке инициальных пациент-специфических параметров и факто-

ров риска развития сердечно-сосудистых осложнений в купе с медикаментозной терапией.

Д.м.н., профессор Владислав Олегович Саржевский осветил практические аспекты введения моноклональных антител при терапии множественной миеломы. Было показано, что применение анти-CD38-моноклональных антител может быть ассоциировано с ложноположительными результатами непрямой пробы Кумбса за счет связывания с CD38 на поверхности эритроцитов. При этом моноклональные антитела не искажают результаты тестов на группу крови, резус-принадлежности и генотипирования по антигенам эритроцитов человека, но влияют на тесты определения аллоантител перед трансфузией. Таким образом, важным является фенотипирование антигенов группы крови до начала терапии анти-CD38-моноклональными антителами. В противном случае при экстренной необходимости возможна трансфузия ABO/Rh-совместимых эритроцитов.

Завершающим докладом на тему «Риск-адаптированная стратегия терапии множественной миеломы: проблемы и перспективы» **к.м.н. Сергей Владимирович Волошин** подвел заключительные итоги, приведя данные о современных возможностях терапии множественной миеломы и перспективных направлениях будущего развития медицинской науки в рамках данной нозологии.

В заключение экспертного совета всеми участниками в целях углубления дальнейшего сотрудничества в клинической и научной деятельности была подписана резолюция Московской рабочей группы по изучению множественной миеломы (МРГММ). Резолюция принята единогласно.

Материал подготовили

Ахмедов Мобил Илгарович, к.м.н., доцент кафедры онкологии и онкохирургии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, старший научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

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

Участники экспертного совета:

Ахмедов Мобил Илгарович, к.м.н., доцент кафедры онкологии и онкохирургии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, старший научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Ахобеков Альберт Амалиевич, к.м.н., врач-кардиолог, заведующий отделением кардиологии онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя»

Волошин Сергей Владимирович, к.м.н., доцент, руководитель клинического отделения химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России»

Гривцова Людмила Юрьевна, д.б.н., к.м.н., руководитель отдела лабораторной медицины МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Дудина Галина Анатольевна, д.м.н., заведующая отделением гематологии ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ»

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

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

Мисюрин Елена Николаевна, к.м.н., заведующая кафедрой гематологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), руководитель гематологической службы ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ»

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

Мудунов Али Мурадович, д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий отделением опухолей головы и шеи онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя»

Мусаев Эльмар Расимович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель научно-практического центра опухолей костей и мягких тканей ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ»

Рукавицын Олег Анатольевич, д.м.н., профессор, начальник гематологического центра ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, главный гематолог Минобороны России

Саржевский Владислав Олегович, д.м.н., профессор, заместитель директора по онкологии ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Семочкин Сергей Вячеславович, д.м.н., профессор кафедры онкологии и гематологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель группы высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Соловьев Максим Валерьевич, к.м.н., заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии паранеоплазматических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Трофимова Оксана Петровна, д.м.н., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Чернова Наталья Геннадьевна, д.м.н., заведующая гематологическим центром ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ»

Резолюция по итогу работы Экспертного совета «Эра моноклональных антител в терапии пациентов множественной миеломой»

5 декабря 2023 года состоялся экспертный совет по множественной миеломе. В заседании приняли участие ведущие отечественные исследователи в области терапии множественной миеломы и ее сопроводительной терапии - Московская рабочая группа по изучению множественной миеломы (МРГММ).

Московская рабочая группа по изучению множественной миеломы (МРГММ) представляет собой сообщество клиницистов, биологов и ученых, которые занимаются изучением прикладных и фундаментальных вопросов диагностики и лечения множественной миеломы. Акцент на семинаре был сделан на коротких презентациях высокого уровня, интерактивных сессиях и дебатах, посвященных современному состоянию диагностики и терапии множественной миеломы и коррекции осложнений, ассоциированных с множественной миеломой или возникающих на фоне ее терапии.

МРГММ сотрудничает с российскими и международными клиниками по изучению ММ.

По итогам заседания принята резолюция и выработаны предложения:

- Создание платформы в виде единого научного, клинического и информационного пространства для научного обмена идеями, знаниями и исследованиями в области множественной миеломы;
- Объединение научного потенциала и практического опыта для эффективного дальнейшего развития и улучшения взаимодействия и междисциплинарного сотрудничества;
- Создание площадки для формирования единого мнения научно-исследовательского сообщества для внедрения в Российской Федерации клинических, этических и научных стандартов качества оказания медицинской помощи пациентам с множественной миеломой;
- Улучшение дизайна и проведение новых клинических исследований в сотрудничестве с отраслевыми партнерами, регулирующими органами и группами защиты прав пациентов.

Состав экспертов:

Ахмедов М. И.

Ахобеков А.А.

Гривцова Л.Ю.

Дудина Г.А.

Желнова Е.И.

Зейналова П.И.

Мисюрина Е.И.

Митина Т.А.

Мудунов А.М.

Мусаев Э.Р.

Саржевский В.О.

Соловьев М.В.

Рукавицын О.А.

Трофимова О.П.

Чернова Н.Г.

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

1. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. NEJM. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2024850> (accessed January 9, 2024).
2. Berdeja J.G., Madduri D., Usmani S.Z. et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet* 2021;398(10297):314–24. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8
3. Cohen A.D., Mateos M.V., Cohen Y.C. et al. Efficacy and safety of cilta-cel in patients with progressive multiple myeloma after exposure to other BCMA-targeting agents. *Blood* 2023;141(3): 219–30. DOI: 10.1182/blood.2022015526
4. 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
5. Moreau P., Dimopoulos M.A., Mikhael J. et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2021;397(10292):2361–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00592-4
6. Davies F.E., Leleu X., Vogel P. et al. A meta-analysis of the efficacy of pomalidomide-based regimens for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma after lenalidomide exposure. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2023;23(11):829–37.e1. DOI: 10.1016/j.clml.2023.07.010
7. Yang B., Yu R., Chi X., Lu X. Lenalidomide treatment for multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8(5):e64354. DOI: 10.1371/journal.pone.0064354
8. Palumbo A., Chanan-Khan A., Weisel K. et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375(8):754–66. DOI: 10.1056/NEJMoa1606038
9. 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
10. Тафалгин. Инструкция по применению, дозы, побочные действия, отзывы о препарате Тафалгин: раствор для подкожного введения, 4 мг/мл. Доступно по: <https://www.rlsnet.ru/drugs/tafalgin-81734> (дата обращения 11.03.2023)
11. Akhmedov M. Infectious complications in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: review of transplant-related risk factors and current state of prophylaxis. *Clin Transplant* 2021;35(2):e14172. DOI: 10.1111/ctr.14172
12. Akhmedov M., Wais V., Sala E. et al. Respiratory syncytial virus and human metapneumovirus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: impact of the immunodeficiency scoring index, viral load, and ribavirin treatment on the outcomes. *Transpl Infect Dis* 2020;22(4):e13276. DOI: 10.1111/tid.13276
13. Akhmedov M., Klyasova G., Kuzmina L. et al. Incidence, etiology, risk factors and outcomes of pre-engraftment bloodstream infections after first and second allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2022;24(3):e13842. DOI: 10.1111/tid.13842
14. Akhmedov M., Klyasova G., Kuzmina L., Parovichnikova E. Recurrent bloodstream infections after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2023;21(1):87–90. DOI: 10.1080/14787210.2023.2151440
15. Akhmedov M., Klyasova G., Kuzmina L. et al. Post-engraftment bloodstream infections after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors and association with mortality. *Infect Chemother* 2023;55(2):204–13. DOI: 10.3947/ic.2022.0146
16. Akhmedov M., Klyasova G., Kuzmina L. et al. Impact of fluoroquinolone administration and gut mucosal colonization on the risk of pre-engraftment bloodstream infections after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2023;64(6):1102–11. DOI: 10.1080/10428194.2023.2197532
17. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European Heart Journal*, Oxford Academic. Available at: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995> (accessed January 9, 2024).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-21-39>

Как мы лечим истинную полицитемию

В.А. Шуваев^{1,2}, И.С. Мартынкевич¹¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 191024 Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16;²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1**Контакты:** Василий Анатольевич Шуваев shuvaev77@mail.ru

Истинная полицитемия – заболевание, известное с античных времен, однако вплоть до последних десятилетий его диагностика осуществлялась методом исключения, а терапия носила симптоматический характер. Открытие патогенетической роли мутаций в гене янус-киназы 2-го типа привело к возможности установления диагноза на основании не только морфологической, но и генетической верификации, и к разработке направленной таргетной терапии, значительно более эффективной, чем ранее использовавшиеся методы. В связи с внедрением молекулярно-генетического скрининга возникла необходимость проведения дифференциальной диагностики с семейными эритроцитозами, а коронавирусная пандемия показала наличие в популяции существенной доли пациентов с эритроцитозами, обусловленными носительством полиморфизма генов, ассоциированных с семейным гемохроматозом. В статье представлены собственные персонализированные алгоритмы диагностики и лечения истинной полицитемии и результаты их использования, демонстрирующие возможность двукратного снижения частоты тромбозов и повышения общей выживаемости.

Ключевые слова: истинная полицитемия, миелопролиферативное новообразование, молекулярно-генетическая диагностика, таргетная терапия, руксолитиниб

Для цитирования: Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Как мы лечим истинную полицитемию. Онкогематология 2024;19(1): 21–39. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-21-39>

How we treat polycythemia vera

V.A. Shuvaev^{1,2}, I.S. Martynkevich¹¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency; 16 2nd Sovetskaya St., Saint Petersburg 191024, Russia;²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia**Contacts:** Vasily Anatolyevich Shuvaev shuvaev77@mail.ru

Polycythemia vera is a disease known since ancient times, however, until recent decades, diagnosis was carried out by exclusion, and therapy was symptomatic. The discovery of the pathogenetic role of mutations in the Janus kinase II gene has led to the possibility of establishing a diagnosis based not only on morphology, but also on genetic verification and to the development of directed targeted therapy, which is much more effective than previously used methods. The introduction of molecular genetic screening led to the need for a differential diagnosis with familial erythrocytosis, and the lessons of the coronavirus pandemic revealed the presence in the population of a significant proportion of patients with erythrocytosis due to the carriage of gene polymorphisms associated with familial hemochromatosis. The article presents our own personalized algorithms for the diagnosis and treatment of polycythemia vera and the results of their use, demonstrating the possibility of a two-fold reduction in the incidence of thrombosis and an increase in overall survival.

Keywords: polycythemia vera, myeloproliferative neoplasm, molecular genetic diagnostics, targeted therapy, ruxolitinib

For citation: Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. How we treat polycythemia vera. Onkogematologiya = Oncohematology 2024;19(1):21–39. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-21-39>

Введение

Истинная полицитемия (ИП) (код D45 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) — миелопролиферативное новообразование (МПН), характеризующееся поражением стволовой клетки, сопровождающееся соматической мутацией в гене янус-киназы (*JAK2*) рецепторов цитокинов, проявляющееся пролиферацией миелоидного ростка кроветворения с возможным развитием экстрамедуллярного кроветворения, тромботическими осложнениями и исходом в постполицитемический миелофиброз или бластную трансформацию [1].

Синонимы, ранее применявшиеся для описания данного заболевания: истинная эритремия, красная эритремия, болезнь Вакеза и др. [2, 3]. Наибольшее распространение получило название «истинная полицитемия», которое указывает на необходимость проведения дифференциальной диагностики с вторичными эритроцитозами.

Истинная полицитемия — редкое заболевание. По данным литературы, заболеваемость составляет приблизительно 1–1,9 случая на 100 тыс. населения. Традиционно считается, что мужчины заболевают чаще, чем женщины (1,5–2,0:1) [4–6]. Классические представления о медиане возраста в дебюте заболевания — 60–70 лет — в настоящее время пересматриваются. Открытие участия в патогенезе заболевания молекулярно-генетических поломок (мутации в гене *JAK2*) значительно улучшило качество диагностики и позволяет выявлять заболевание у больных молодого возраста [2, 7].

Молекулярно-генетические события при ИП приводят к независимой от воздействия внешних стимулов активации сигнального пути JAK-STAT, проявляющейся пролиферацией миелоидных ростков (эритроцитарного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного). В результате повышается количество эритроцитов, гранулоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина в периферической крови, что ведет к сгущению крови и увеличивает риск тромбозов и кровотечений. Наиболее значимыми факторами в патогенезе тромбозов при ИП являются эритроцитоз, тромбоцитоз, нарушения структуры и функции тромбоцитов, активация лейкоцитов [8].

В патогенезе кровотечений при ИП имеет место сочетание таких факторов, как нарушения структуры и функции тромбоцитов и приобретенный вторичный синдром Виллебранда [9]. Причиной последнего является снижение концентрации фактора Виллебранда, обусловленное связыванием с избыточным количеством тромбоцитов [10]. Несмотря на разные причины, клинические проявления вторичного синдрома аналогичны проявлениям при первичной болезни Виллебранда [11].

Общая выживаемость при ИП в среднем составляет около 13–20 лет, таким образом, заболевание не приводит к значительному снижению продолжительности жизни у большинства больных [12, 13]. У

молодых больных (с дебютом заболевания в возрасте <50 лет) при медиане общей выживаемости 23 года по сравнению с популяцией более чем в 3 раза выше общая и обусловленная тромбозами смертность, более чем в 2 раза выше риск летальных исходов от онкологических заболеваний, а смерти от острого лейкоза — в 22 раза [2, 14]. Основной причиной инвалидизации и снижения продолжительности жизни больных является склонность к тромбозам и тромбоэмболиям. Вероятность развития клинически значимых тромбозов реализуется у 1,8–10,9 % пациентов в год в зависимости от количества факторов риска [15]. При этом даже у молодых пациентов кумулятивный риск развития тромбозов составляет 14 % в течение 10 лет [7]. При длительном наблюдении частота развития постполицитемического миелофиброза составляет около 0,5 % в год [16]. Вероятность прогрессирования заболевания в фазу бластной трансформации составляет 0,34 % в год в течение первых 5 лет болезни с увеличением до 1,1–2,9 % в год при продолжительности заболевания >10 лет [15, 17].

Клинические и лабораторно-инструментальные проявления истинной полицитемии. Диагностический процесс

Клиническая картина ИП может быть различной. Часть больных, особенно на начальных стадиях заболевания, не имеют никаких жалоб. Основная симптоматика ИП связана с проявлениями плеторы (полнокровия) и нарушениями кровообращения (расстройствами микроциркуляции и тромбозами). Наиболее частые симптомы заболевания:

- расширение подкожных вен и изменение цвета кожи;
- головная боль, нарушение концентрации внимания, головокружения, слабость;
- повышение артериального давления как компенсаторная реакция сосудистого русла на увеличение объема и вязкости крови, манифестация или ухудшение течения предшествующей кардиальной патологии;
- кожный зуд;
- эритромелалгии;
- артралгии;
- боли в нижних конечностях, обусловленные сосудистой недостаточностью;
- спленомегалия и гепатомегалия, проявляющиеся тяжестью в подреберье, быстрым насыщением после еды;
- развитие язв в двенадцатиперстной кишке и желудке;
- тромбозы и тромбоэмболии сосудов;
- кровотечения.

Тромботическое поражение сосудов до сих пор остается основной причиной летальных исходов у больных ИП. При установлении диагноза наличие

тромбозов отмечается у 12–39 % больных ИП, в последующем на фоне течения ИП тромбозы развиваются еще у 10,3–25 % пациентов. Доля летальных исходов у больных ИП с тромбозами составляет от 11 до 70 % [7, 15, 18, 19].

При ИП артериальные тромбозы развиваются чаще, чем венозные. По сравнению с эссенциальной тромбоцитемией при ИП тромбозы чаще возникают в цереброваскулярном бассейне, коронарных или абдоминальных сосудах, тогда как при эссенциальной тромбоцитемии чаще происходят нарушения микроциркуляции [20]. Тромбозы крупных сосудов, являющиеся ведущими причинами инвалидизации и летальных исходов, по снижению частоты возникновения распределяются следующим образом: наиболее часто происходят нарушения в цереброваскулярном бассейне (инсульты и транзиторные ишемические атаки), затем инфаркты миокарда и окклюзии периферических артерий [19, 21, 22]. Большинство венозных тромбозов при ИП развивается в системах вен нижних конечностей или легких. Кроме того, в структуре венозных тромбозов при ИП гораздо чаще (до 10 %) по сравнению со здоровой популяцией наблюдаются тромбозы абдоминальных сосудов (воротной и печеночных вен), симптоматика которых сложна для диагностики, особенно когда такой тромбоз становится первым клиническим проявлением ранее не диагностированной ИП. В группе пациентов с тромбозами воротной и печеночных вен без явной предшествовавшей причины МПН как причину тромбоза выявляют у 31–53 % больных, при этом более часто это происходит у молодых пациентов [22–26]. В случае отсутствия явной причины (карцинома или цирроз печени) тромбоза абдоминальных вен необходимо проведение скринингового исследования на мутацию *JAK2V617F* и другие драйверные мутации МПН.

В отечественной гематологии традиционно выделяют 4 клинические стадии ИП, отражающие течение заболевания [3, 27].

I стадия — начальная. На этой стадии наблюдается гиперплазия костного мозга без наличия каких-либо признаков фиброза, в периферической крови отмечается преимущественно повышение массы циркулирующих эритроцитов. Характерные клинические проявления — плетора, акроцианоз, эритромелалгии, зуд кожи после водных процедур (мытья рук, душа, ванны). Увеличение вязкости крови приводит к повышению артериального давления — ухудшению течения гипертонической болезни со снижением эффективности антигипертензивных средств или возникновению симптоматической артериальной гипертензии. Также усугубляются течение ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни и другие патологические состояния, связанные с нарушением микроциркуляции. Поводом для обследования у гематолога на этой стадии болезни часто является повышение уровня гемоглобина и числа эритроцитов в клиническом ана-

лизе крови, выполненном по поводу других заболеваний или при профилактическом обследовании.

Стадия IIА — эритремическая (развернутая) без миелоидной метаплазии селезенки. В периферической крови помимо эритроцитоза наблюдаются значимый нейтрофилез, иногда со сдвигом лейкоцитарной формулы до единичных миелоцитов, базофилия, тромбоцитоз. В костном мозге — тотальная гиперплазия всех 3 миелоидных ростков с выраженным мегакариоцитозом, возможно наличие начального ретикулинового фиброза. На этой стадии отсутствуют очаги экстрамедуллярного кроветворения, а гепатоспленомегалия обусловлена секвестрацией избыточной клеточной массы. В связи с более выраженными отклонениями показателей крови частота тромбозов выше, а их характер более тяжелый по сравнению с предыдущей стадией. Нередко диагноз ИП на данной стадии устанавливается уже после произошедших тромботических осложнений.

Стадия IIБ — эритремическая (развернутая) с миелоидной метаплазией селезенки. На этой стадии в печени и селезенке появляются очаги экстрамедуллярного кроветворения, происходит их прогрессивное увеличение на фоне стабильных показателей периферической крови или даже некоторого снижения количества эритроцитов и тромбоцитов в результате вторичного гиперспленизма. В лейкоцитарной формуле постепенно увеличивается сдвиг влево и нарастает доля незрелых клеток гранулоцитарного ряда. В костном мозге нарастает фиброз — до выраженного ретикулинового и очагов коллагенового фиброза. Постепенное снижение показателей крови независимо от влияния лекарственных препаратов свидетельствует о переходе в III стадию ИП.

III стадия — постполицитемического миелофиброза (анемическая). В костном мозге нарастает коллагеновый фиброз с развитием остеосклероза. Депрессия миелопоэза приводит к прогрессирующему снижению уровня гемоглобина, лейкопении, тромбоцитопении. В клинической картине доминируют анемический, геморрагический синдромы, присоединяются инфекционные осложнения, симптомы опухолевой интоксикации.

В 5-й редакции классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в классификацию фаз ИП (как и для эссенциальной тромбоцитемии) предложено ввести новую фазу — акселерации. При этом диагностический критерий данной фазы (10–19 % бластных клеток в крови или костном мозге) выбран умозрительно — по аналогии с фазой акселерации хронического миелолейкоза. Данный критерий, как и в случае с эссенциальной тромбоцитемией, не имеет в настоящее время доказательной базы наличия связи с общей или беспрогрессивной выживаемостью пациентов и нуждается в серьезном обсуждении [28].

Диагностика ИП значительно изменилась в последние годы благодаря широкому внедрению диспансеризации

и молекулярно-генетических методов исследования и повышению информированности врачей смежных специальностей (неврологов, кардиологов, сердечно-сосудистых и гепатохирургов) о возможной роли болезни крови в возникновении тромботических событий.

Как правило, основания для направления к гематологу, приводящие к диагностированию ИП, бывают 2 типов:

- повышение уровней гемоглобина и/или тромбоцитов и лейкоцитов;
- обследование после состоявшихся тромботических осложнений (инфаркты миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения, тромбозы сосудов системы портальной вены, синдром Бадда-Киари и другие атипичные тромбозы) в целях исключения тромбофилических состояний.

Расширение знаний и доступность результатов молекулярно-генетических методов обследования привели к необходимости дифференциальной диагностики ИП с семейными эритроцитозами, носительством полиморфизмов генов, ассоциированных с семейным гемохроматозом (*HFE*), доля которых в популяции превышает степень распространенности ИП [29–33].

Повышение доступности лабораторной диагностики позволило включить в скрининговое обследование определение показателей обмена железа, уровня эритропоэтина крови, молекулярно-генетическое исследование крови на наличие мутаций в генах *JAK2*, *CALR*, *MPL*.

Типичными для впервые выявленной ИП результатами клиничко-лабораторного обследования являются повышение уровня гематокрита и количества эритроцитов с гипохромией и микроцитозом, тромбоцитов, часто — нейтрофильный лейкоцитоз, сниженные или близко к нижней границе нормы уровни эритропоэтина, сывороточного железа и ферритина, нормальный уровень трансферрина с низким процентом насыщения, общая железосвязывающая способность сыворотки — близко к верхней границе нормы или повышена, увеличение уровня витамина B_{12} в крови, наличие мутации *JAK2V617F* или мутации в экзоне 12 гена *JAK2*. Однако следует помнить, что ИП может иметь место и при уровнях в пределах нормы гематокрита (наиболее часто при сопутствующем дефиците железа), лейкоцитов, тромбоцитов и эритропоэтина, а также при отсутствии мутаций в гене *JAK2* (избыточная пролиферация в таких случаях обеспечивается наличием мутаций с потерей функции в генах-супрессорах *LNK/SH2B3*, *SOC3* и др., что может иметь место приблизительно у 1 % пациентов с ИП). Ни один отрицательный результат лабораторно-инструментального обследования не может служить критерием отсутствия ИП, окончательное суждение может быть основано только на соотношении клинической картины с результатами обследования, в первую очередь с морфологической картиной костного мозга.

В собственной клинической практике при подозрении на наличие ИП диагностический процесс включает 2 этапа, которые могут быть выполнены при разных визитах пациента или одновременно (рис. 1).

Первый этап:

- при опросе пациента о жалобах внимание обращается на симптомы, связанные с нарушением микроциркуляции: общая слабость, быстрая и повышенная утомляемость, нарушение четкости и снижение зрения, снижение концентрации внимания, памяти, головные боли, шум в ушах, повышение давления, нарушение ритма сердца, боли в пальцах рук и ног (эритромелалгии), кожный зуд, усиливающийся или ослабевающий после водных процедур (душ, принятие ванны), изменение ногтевых пластин, язвы кожных покровов на конечностях, снижение аппетита, раннее насыщение во время еды, нарушение стула (наиболее часто запоры), приапизм;
- сбор анамнеза: когда впервые было зарегистрировано отклонение показателей крови от нормы; наблюдались ли схожие отклонения у кровных родственников; особенности профессионального анамнеза (работа в условиях с низким содержанием кислорода); спортивные и иные (хобби) увлечения пациента (дайвинг, альпинизм, спелеология, легкая атлетика, посещение бани); сопутствующие заболевания (перенесенные тромбозы любых сосудов, в том числе инфаркты миокарда, нарушения мозгового кровообращения, кровообращения конечностей, варикозное расширение вен с тромбозами, геморрой), артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца, сахарный диабет, нарушения липидного обмена, ожирение, заболевания легких, почек, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; пищевые привычки (употребление большого количества жиров, углеводов); курение никотина и других курительных смесей;
- объективное исследование: наличие симптомов плеторы (полнокровия), застойная, иногда с оттенком синюшности гиперемия кожи и слизистых, двусторонняя инъекция сосудов конъюнктив, симптом Купермана (различие окраски твердого и мягкого нёба с более выраженной гиперемией мягкого нёба), расширение подкожных сосудов с возможными следами тромбозов; следы расчесов кожных покровов; трофические язвы конечностей или рубцы после их заживления; нарушения ритма пульса, ослабление 1-го тона сердца при аускультации над верхушкой и IV ребром, повышение артериального давления, малое пульсовое давление (разница между систолическим и диастолическим), сухие хрипы и жесткое дыхание при аускультации легких; болезненность при пальпации в эпигастральной области и пилорoduоденальной точке, увеличение размеров и консистенции печени и селезенки, изменение положения почек;

- лабораторное исследование: клинический анализ крови с визуальным подсчетом лейкоцитарной формулы и определением уровня тромбоцитов по Фонио, эритропоэтина, лактатдегидрогеназы, сывороточного железа, трансферрина, ферритина, общей железосвязывающей способности сыворотки;
- молекулярно-генетическое исследование крови на наличие мутации *JAK2V617F* (качественное) и слитного гена *BCR::ABL* с молекулярной массой 190, 210 и 230 кДа (p190, p210, p230) (качественное).

Результатом обследования на 1-м этапе могут быть следующие ситуации, определяющие направление диагностического поиска и нюансы 2-го этапа обследования:

- выявлена мутация *JAK2V617F*: вне зависимости от результатов других исследований наличие МПН является высоковероятным, необходимо проведение морфологического (с оценкой степени фиброза по шкале Европейского консенсуса патоморфологов [34]) и цитогенетического исследований костного мозга для верификации диагноза;
- выявлено наличие слитного гена *BCR::ABL*: необходимо цитологическое и цитогенетическое исследования клеток костного мозга для верификации хронического миелолейкоза;
- результат молекулярно-генетического скрининга на наличие *JAK2V617F* и *BCR::ABL* отрицательный, уровень эритропоэтина близок к нижней границы нормы или снижен:
 - при снижении уровней ферритина и/или сывороточного железа возможно как наличие МПН, так и врожденных (семейных) эритроцитозов. Следующим шагом в данном случае должно быть продолжение молекулярно-генетического скрининга крови на наличие мутаций в генах *CALR*, *MPL*, в экзоне 12 гена *JAK2* и проведение морфологического (с оценкой степени фиброза по шкале Европейского консенсуса патоморфологов [34]) и цитогенетического исследований клеток костного мозга для верификации или исключения диагноза МПН;
 - при повышенных значениях ферритина и/или сывороточного железа крови прежде всего вероятно наличие полиморфизма генов, ассоциированных с семейным гемохроматозом (*HFE*), вторичные эритроцитозы на фоне действия лекарственных препаратов, спортивного питания, системного воспаления. Следующим шагом в данном случае также должно быть продолжение молекулярно-генетического скрининга крови — помимо определения мутаций в генах *CALR*, *MPL* и экзоне 12 гена *JAK2* также должно быть проведено исследование на наличие вариантов аллелей в гене семейного гемохроматоза (*HFE*); морфологическое (с оценкой степени фиброза по шкале Европейского консенсуса па-

томорфологов [34]) и цитогенетическое исследование клеток костного мозга для исключения диагноза МПН должны быть выполнены вне зависимости от наличия полиморфизмов генов, ассоциированных с семейным гемохроматозом, что не исключает совместного наличия ИП; также в данном случае необходимо проведение скрининга на онкопатологию и системные аутоиммунные заболевания;

- результат молекулярно-генетического скрининга на наличие *JAK2V617F* и *BCR::ABL* отрицательный, уровень эритропоэтина в середине или выше нормальных значений: наличие ИП маловероятно, в первую очередь необходим поиск причины вторичного эритроцитоза (табл. 1) [35]; вместе с тем наличие МПН и других системных заболеваний крови может быть исключено только после молекулярно-генетического скрининга крови на выявление мутаций в генах *CALR*, *MPL* и экзоне 12 гена *JAK2*, проведения морфологического (с оценкой степени фиброза по шкале Европейского консенсуса патоморфологов [34]) и цитогенетического исследований клеток костного мозга.

Верификация диагноза ИП осуществляется в соответствии с диагностическими критериями ВОЗ 2016 г. [36], которые не претерпели изменений в 2022 г. [28]. Данные критерии разделены на большие и малые.

Большие критерии:

- уровень гемоглобина >165 г/л у мужчин и 160 г/л у женщин, или гематокрит >49 % у мужчин и >48 % у женщин, или увеличение массы циркулирующих эритроцитов >25 % от расчетных значений;
- в трепанобиоптате костного мозга — гиперклеточность (с учетом возраста) с трехлинейной (эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков) гиперплазией костного мозга с плеоморфными зрелыми мегакариоцитами с различиями в размерах;
- обнаружение мутации *JAK2V617F* или мутаций в экзоне 12 гена *JAK2*.

Малый критерий:

- уровень эритропоэтина ниже нормы.

Диагноз ИП верифицируется при наличии 3 больших критериев или первых 2 больших и малого критериев. Второй большой критерий (результат трепанобиопсии костного мозга) может не требоваться в случаях со стойким абсолютным эритроцитозом (уровень гемоглобина >185 г/л (гематокрит >55,5 %) у мужчин или >165 г/л (гематокрит >49,5 %) у женщин), если присутствуют 3-й большой критерий и малый критерий. Однако начальные проявления миелофиброза (до 20 % больных ИП) могут быть обнаружены только при выполнении трепанобиопсии с гистологическим исследованием, данная морфологическая картина может предполагать более быстрое прогрессирование в постполицитемический миелофиброз. В своей собственной практике мы всегда проводим трепанобиопсию

и гистологическую оценку костного мозга при диагностике ИП. Обоснованием является не только необходимость дифференциальной диагностики в группе МПН, но и необходимость однозначного подтверждения наличия новообразования у пациента, который в последующем может подвергаться терапии с доказанным вредом для здоровья (цитостатики и пр.). Мутация *JAK2V617F*, семейные эритроцитозы и полиморфизмы

гена *HFE* могут выявляться у нескольких процентов лиц в популяции, что на несколько порядков превышает заболеваемость МПН и их распространенность [3, 29, 30, 32, 33]. Таким образом, вероятность случайного сочетания признаков (повышение гематокрита, мутации *JAK2V617F*, особенно с учетом возможных ложноположительных результатов при погрешностях в технологии) может иметь место и у пациента с от-

Таблица 1. Причины вторичного эритроцитоза [35]
Table 1. Causes of secondary erythrocytosis [35]

Механизм возникновения Mechanism of occurrence	Состояние/причина Condition/couse
Снижение объема плазмы (относительный эритроцитоз) Reduction of plasma volume (relative erythrocytosis)	Острое состояние: – длительная рвота или диарея, длительная лихорадка; – ожоги тяжелой степени; – диабетический кетоацидоз. Хроническое состояние: – длительное неадекватное использование диуретиков; – синдром Гайсбека (умеренное повышение гематокрита без эритроцитоза у мужчин-курильщиков среднего возраста с ожирением и гипертензией) Acute condition: – prolonged vomiting or diarrhea, prolonged fever; – severe burns; – diabetic ketoacidosis. Chronic condition: – prolonged inadequate use of diuretics; – Gaisbeck syndrome (moderate increase in hematocrit without erythrocytosis in middle-aged male smokers with obesity and hypertension)
Реактивное повышение уровня эритропоэтина Reactive increase in erythropoietin levels	Курение Хроническая обструктивная болезнь легких Сердечно-сосудистые заболевания с недостаточностью кровообращения Проживание в условиях высокогорья Апноэ во время сна Ожирение, сочетанное с апноэ во время сна Побочный эффект лекарств, допинг (андрогены и кортикостероиды, препараты эритропоэтина) Профессиональная деятельность или спортивная активность в условиях гипоксии (летный состав, подводники, аквалангисты, водолазы, альпинисты, горнолыжники, кочегары, персонал криобанков и пр.) Smoking Chronic obstructive pulmonary disease Cardiovascular diseases with circulatory failure Living in high mountains Sleep apnea Obesity combined with sleep apnea Side effect of drugs, doping (androgens and corticosteroids, erythropoietin preparations) Professional activity or sports activity under hypoxia (flight crew, submariners, scuba divers, divers, climbers, skiers, stokers, cryobank personnel, etc.)
Патологическое повышение уровня эритропоэтина Pathological increase in erythropoietin levels	Карцинома почки Неопухолевые заболевания почек (кисты, гидронефроз, выраженный стеноз почечной артерии) Гепатоцеллюлярная карцинома Фибромиома матки Менингиома Гемангиобластома мозжечка Другие опухоли (опухоль Вильмса, рак яичников, карциноид, аденома гипофиза) Kidney carcinoma Non-neoplastic kidney diseases (cysts, hydronephrosis, severe renal artery stenosis) Hepatocellular carcinoma Uterine fibroids Meningioma Cerebellar hemangioblastoma Other tumors (Wilms tumor, ovarian cancer, carcinoid, pituitary adenoma)

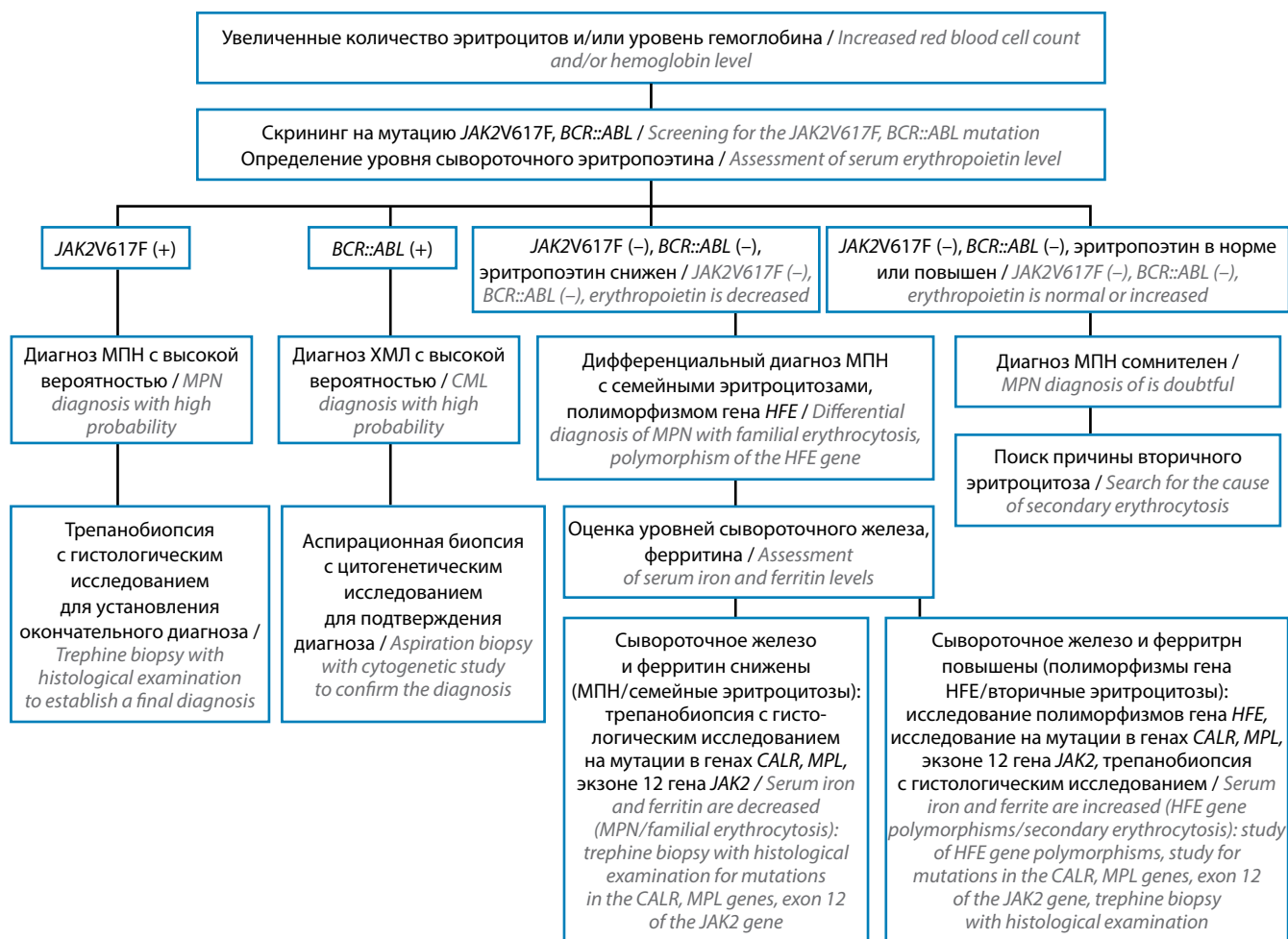


Рис. 1. Алгоритм диагностики истинной полицитемии. МПН – миелопролиферативное новообразование; ХМЛ – хронический миелолейкоз
Fig. 1. Polycythemia vera diagnostic algorithm. MPN – myeloproliferative neoplasm; CML – chronic myeloid leukemia

существом МПН. Гистологическое исследование как метод дополнительного контроля в таких случаях позволит избежать ошибок при первичном обследовании или с помощью пересмотра имеющегося архивного материала скорректировать неверно установленный диагноз.

Течение ИП может осложняться развитием тромбозов и тромбоэмболий, кровотечений, вторичного постполицитемического миелофиброза, бластной трансформации. Тромботические осложнения при ИП имеют свои особенности, обусловленные патогенезом заболевания. Подавляющее большинство данных осложнений происходят в артериальном русле и скорее могут быть обусловлены дисфункцией эндотелия и системы естественных антикоагулянтов, нежели гиперкоагуляцией [2, 17, 37, 38].

Традиционно в качестве факторов риска развития тромбозов при ИП выделяют возраст и наличие тромбозов в анамнезе [39]. Кроме того, в настоящее время накоплена информация о влиянии на частоту развития тромбозов у больных ИП величины аллельной нагрузки *JAK2V617F* [40], лейкоцитоза $>15 \times 10^9/\text{л}$ [41], мужского пола [42], факторов риска сердечно-сосудистых

заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение), повышения уровня острофазовых маркеров воспаления [43], активации лейкоцитов и тромбоцитов, резистентности к протеину С, циркулирующих микрочастиц [43].

В клинической практике проста и удобна в использовании шкала прогноза риска развития тромбозов при ИП PV-thrombosis, разработанная R. Marchioli и соавт. [15]. Шкала включает 2 статистически значимых фактора: возраст >65 лет и наличие тромбозов в анамнезе, определяющие риск развития тромбозов от 2,5 до 10,9 % в год (табл. 2).

Ориентировочная продолжительность жизни больных ИП может быть оценена с помощью прогностической шкалы A. Tefferi и соавт., разработанной по результатам международного многоцентрового исследования исходов при длительном наблюдении за 1545 больными ИП (табл. 3) [44].

Использование данных шкал позволяет выбрать адекватную стратегию для достижения максимальной продолжительности жизни и профилактики тромботических осложнений, составляющих основные риски инвалидизации и смерти больных при ИП.

Таблица 2. Прогностическая шкала риска развития тромбозов при истинной полицитемии [15]

Table 2. Prognostic scale for the risk of thrombosis in polycythemia vera [15]

Фактор Factor	Риск развития тромбозов Risk of thrombosis	Частота развития тромбозов, % в год Frequency of thrombosis, % per year
Возраст <65 лет, отсутствие тромбозов в анамнезе Age <65 years, no history of thrombosis	Низкий Low	2,5
Возраст ≥65 лет, отсутствие тромбозов в анамнезе Age ≥65 years, no history of thrombosis	Промежуточный Intermediate	4,9
Возраст <65 лет, тромбозы в анамнезе Age <65 years, history of thrombosis		5,0
Возраст ≥65 лет, тромбозы в анамнезе Age ≥65 years, history of thrombosis	Высокий High	10,9

Таблица 3. Прогностическая шкала общей выживаемости при истинной полицитемии [44]

Table 3. Prognostic scale for overall survival in polycythemia vera [44]

Группа риска* Risk group*	Медиана общей выживаемости, лет Median overall survival, years
Низкий риск (0 баллов) Low risk (0 points)	27,8
Промежуточный риск (1–2 балла) Intermediate risk (1–2 points)	18,9
Высокий риск (≥3 баллов) High risk (≥3 points)	10,9

*Факторы риска: возраст >67 лет — 5 баллов, 57–66 лет — 2 балла, <57 лет — 0 баллов; уровень лейкоцитов: $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$ — 1 балл, $< 15 \times 10^9/\text{л}$ — 0 баллов; наличие венозных тромбозов в анамнезе — 1 балл, отсутствие венозных тромбозов в анамнезе — 0 баллов.

*Risk factors: age >67 years — 5 points, 57–66 years — 2 points, <57 years — 0 points; leukocyte level: $\geq 15 \times 10^9/\text{L}$ — 1 point, $< 15 \times 10^9/\text{L}$ — 0 points; history of venous thrombosis — 1 point, no history of venous thrombosis — 0 points.

Лечение истинной полицитемии: основные методы и собственный опыт

Целью терапии ИП в настоящее время является профилактика тромботических осложнений заболевания и купирование его симптомов для улучшения качества жизни. Возможность сдерживания прогрессирования заболевания с помощью стандартной терапии в настоящее время не доказана.

Самая важная составляющая лечения ИП — **профилактика тромботических осложнений**. Усилия по профилактике тромбозов и тромбоэмболий при ИП должны быть направлены в первую очередь на уменьшение значимости сердечно-сосудистых рисков: исключение обезвоживания; диета с ограничением животных жиров, углеводов, употреблением листовых овощей (вариантом может быть средиземноморская диета); контроль массы тела, артериального давления, уровней глюкозы, липидов крови; умеренные физические нагрузки (фитнес); отказ от курения; контроль течения сопутствующих заболеваний (гипертензия, диабет).

Применение высокоэффективных гипохолестеринемических препаратов может значительно снизить

проявления атеросклероза — одного из основных факторов тромбообразования.

Медикаментозным методом, достоверно снижающим риск тромбозов, по данным многоцентровых исследований, является применение антиагрегантов, снижающих активность агрегации тромбоцитов; их назначение обязательно для всех больных ИП. Наиболее частый вариант терапии — использование препаратов ацетилсалициловой кислоты в малых дозах (50–300 мг/сут). При наличии противопоказаний или непереносимости ацетилсалициловой кислоты антиагрегантная терапия может проводиться с помощью ее заменителей — клопидогрела (75 мг/сут) и тиклопидина (500–750 мг/сут).

Целью использования циторедуктивной терапии также является профилактика развития тромбозов. Обязательное условие для значимого снижения риска тромбозов — достижение и поддержание уровня гематокрита <45 %. Традиционно используемыми методами циторедукции являются механическое удаление избыточной клеточной массы и лекарственная терапия.

Механическое удаление избыточной клеточной массы. Снижение и поддержание гематокрита в пределах нормы легко достигается с помощью использования гемоэксфузий и/или эритроцитафереза. Данные процедуры могут применяться как основной метод лечения у больных ИП низкого риска, преимущественно молодых, или в комбинации с циторедуктивной медикаментозной терапией у всех больных ИП при отсутствии противопоказаний. Нами применяется следующая методика проведения гемоэксфузий. На фоне приема антиагрегантных препаратов (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тиклопидин) непосредственно перед кровопусканием в 500 мл физиологического раствора добавляется 5000 Ед гепарина (1 мл официального раствора 5000 Ед/мл). В начале процедуры пациенту внутривенно капельно вводится 250 мл приготовленного раствора, после этого проводится удаление до 500 мл (250 мл во время 1-й процедуры) крови пациента, оставшийся объем (250 мл) физиологического раствора с гепарином вводится при завершении процедуры. Объем кровопусканий и их частота выбираются индивидуально в зависимости от возраста больного, сопутствующей патологии и переносимости процедур. В случае проведения эритроцитафереза придерживаются тех же правил. Наиболее часто проводят 2–3 сеанса в неделю. После 1 процедуры гематокрит снижается на 3–5 %. Целевым уровнем снижения гематокрита является его уровень <45 %. Гемоэксфузии и/или эритроцитаферез должны проводиться не после превышения уровня гематокрита >45 %, а при приближении к этому уровню. Цель заключается в том, чтобы уровень гематокрита у пациента с ИП всегда находился в безопасном коридоре, т. е. **всегда <45 %**.

Как правило, 1 курса гемоэксфузий или эритроцитафереза достаточно для нормализации гематокрита на 2–3 мес. Частое проведение гемоэксфузий и эритроцитафереза приводит к рефлекторному гипертромбоцитозу, для его коррекции может быть полезным назначение анагРЕЛИДА или гидроксимочевины. Другим побочным эффектом является железодефицитное состояние, коррекция которого с помощью препаратов железа необходима только при наличии сидеропенического синдрома — тканевого дефицита железа, проявляющегося в виде мышечной слабости, нарушения трофики кожи, волос, слизистых, извращения вкуса, расстройств глотания. Необходимость введения препаратов железа для купирования сидеропенического синдрома является показанием к смене циторедуктивной терапии на медикаментозную.

Циторедуктивная медикаментозная терапия. Традиционными препаратами, применяющимися в целях циторедукции, являются цитостатики, интерфероны, анагРЕЛИД.

Гидроксикарбамид (гидроксимочевина) — наиболее широко используемое для лечения ИП лекарственное средство из группы цитостатиков [45, 46]. Начальная доза гидроксимочевины составляет 15–20 мг/кг/сут

(1000–1500 мг/сут) с постепенным повышением до дозы, позволяющей достичь нормального уровня гематокрита и уровня лейкоцитов $>3,0 \times 10^9/\text{л}$, или максимально переносимой. Контроль показателей клинического и биохимического анализов крови (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, общий билирубин, мочевины, креатинина, мочевины, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, глюкоза) во время приема гидроксикарбамида необходимо осуществлять не реже 1 раза в 2 нед в течение первых 3 мес лечения, затем при достигнутом ответе и стабильной дозе — не реже 1 раза в 3 мес в зависимости от эффективности и наличия нежелательных явлений. Для профилактики осложнений, связанных с синдромом лизиса опухоли в период циторедукции, обязательным является назначение адекватного объема жидкости (до 2–2,5 л/м²/сут при отсутствии сердечной недостаточности) в связи с довольно часто развивающейся в начале терапии гиперурикемией; также целесообразно периодически контролировать уровень мочевины крови и использовать профилактическое назначение аллопуринола в дозе 300–600 мг/сут или фебуксостата 80–120 мг/сут [47]; в случае развития выраженной гиперурикемии возможно использование расбуриказы в дозе 0,2 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии ежедневно в течение до 5 дней [48]. Наиболее частые побочные эффекты гидроксикарбамида — лейкопения и тромбоцитопения, которые можно контролировать путем индивидуального подбора дозы под контролем показателей крови. Менее частые, но более трудно поддающиеся коррекции нежелательные явления, — язвы голеней и полости рта, изменения кожи, пневмонит [45].

Эффективной альтернативой в случае непереносимости и/или недостаточной эффективности гидроксимочевины являются ингибиторы янус-киназы (рук-солитиниб), применение которых позволяет достичь независимости от гемоэксфузий и значительного снижения частоты тромбозов и кровотечений у большинства больных, что приводит к увеличению общей и безтромботической выживаемости, как было показано в клинических исследованиях и при анализе рутинной практики [49–51]. В целях определения показаний к переводу больных ИП с терапии гидроксимочевинной на терапию ингибиторами янус-киназы Европейской организацией по диагностике и лечению лейкозов (European LeukemiaNet, ELN) в 2011 г. были разработаны критерии определения неэффективности (резистентности) и непереносимости гидроксимочевины у больных ИП [52]:

- необходимость проведения гемоэксфузий (эритроцитафереза) для поддержания уровня гематокрита <45 % после 3 мес терапии гидроксимочевинной в дозе не менее 2 г/сут, *или*
- неконтролируемая миелопролиферация (тромбоциты $>400 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $>10 \times 10^9/\text{л}$) после 3 мес терапии гидроксимочевинной в дозе не менее 2 г/сут, *или*

- невозможность уменьшения массивной спленомегалии более чем на 50 % при пальпаторном измерении, *или* невозможность полного купирования симптомов, связанных со спленомегалией, после 3 мес терапии гидроксимочевинной в дозе не менее 2 г/сут, *или*
- абсолютное число нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$, *или* тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$, *или* гемоглобина $<100 \text{ г/л}$ при приеме наименьшей дозы гидроксимочевины, позволяющей достичь полного или частичного клинико-гематологического ответа, *или*
- наличие язв голеней или другой неприемлемой негематологической токсичности, связанной с гидроксимочевинной, например поражения кожи и слизистых, гастроэнтерологические симптомы, пневмонит или лихорадка при любой дозе гидроксимочевины.

В пересмотренных в 2021 г. рекомендациях ELN по циторедуктивной терапии у пациентов с ИП представлена новая версия рекомендаций для 2-й линии терапии при ИП, в том числе новая трактовка показаний к смене гидроксимочевины по причине непереносимости и резистентности [53].

Показания к смене гидроксимочевины (назначению 2-й линии циторедуктивной терапии) у пациентов с ИП (ELN, 2021) [53]:

- по причине непереносимости:
 - негематологическая токсичность III–IV степени или длительная II степени (кожно-слизистые проявления, гастроэнтерологические симптомы, лихорадка или пневмонит) при любой дозе;
 - гематологическая токсичность (гемоглобин $<100 \text{ г/л}$, тромбоциты $<100 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $<1,0 \times 10^9/\text{л}$) при наименьшей дозе гидроксимочевины, необходимой для достижения ответа;
 - развитие непигментного рака кожи;
 - сосудистые события: клинически значимые кровотечения, венозные или артериальные тромбозы;
- по причине резистентности:
 - симптомы, обусловленные заболеванием: общий балл не менее 20 или выраженность зуда 10 баллов в течение 6 мес и более;
 - постоянный тромбоцитоз $>1000 \times 10^9/\text{л}$, симптомы нарушения микроциркуляции на протяжении не менее чем 3 мес;
 - симптоматическая или прогрессирующая спленомегалия (увеличение на 5 см в течение года);
 - лейкоцитоз: постоянный ($>15 \times 10^9/\text{л}$), прогрессирующий ($+100 \%$ при $<10 \times 10^9/\text{л}$ или $+50 \%$ при $>10 \times 10^9/\text{л}$ через 3 мес);
 - недостаточный контроль гематокрита (необходимость проведения 6 или более флеботомий в год для поддержания гематокрита $<45 \%$).

Новая модификация данных критериев не является однозначной. В отношении критериев непереносимости существенных изменений не произошло, включены критерии развития непигментного рака кожи

и сосудистых событий, которые, возможно, имеют более близкое отношение к резистентности, чем к непереносимости. Критерии резистентности изменились гораздо более значимо: вновь включены оценка симптомов и признаки нарушения микроциркуляции, гематологические параметры в виде лейкоцитоза и тромбоцитоза значительно смягчены. Таким образом, число пациентов с ИП, которым показано применение таргетных препаратов, уменьшается. Хотя преимущество руксолитиниба в сравнении с гидроксикарбамидом и другой доступной терапией у пациентов с ИП, имеющих недостаточный контроль показателей крови, было однозначно продемонстрировано в клинических исследованиях RESPONSE, MAJIC-PV и сообщениях по результатам рутинной клинической практики [49–51].

Препараты интерферона α (ИФН- α) у пациентов с ИП подавляют пролиферацию клеток-предшественников миелоидного ряда, а также оказывают прямое ингибирующее действие на фибробласты костного мозга и являются антагонистами цитокинов (фактор роста, продуцируемый тромбоцитами; трансформирующий ростовой фактор β и др.), участвующих в формировании миелофиброза.

Применение ИФН- α наиболее целесообразно у больных моложе 50–60 лет, у которых должен быть принят во внимание возможный лейкозогенный эффект многолетнего использования гидроксимочевины. Кроме того, применение ИФН- α актуально для женщин детородного возраста, планирующих беременность или не желающих использовать адекватные методы контрацепции. Интерферон противопоказан при болезнях щитовидной железы и психиатрической патологии. Начальная доза составляет 1 млн МЕ 3 раза в неделю с постепенным повышением до дозы, позволяющей достигать целевых значений показателей крови (уровень гематокрита $<45 \%$, лейкоциты $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $<400\text{--}600 \times 10^9/\text{л}$) при удовлетворительной переносимости. При достижении контроля показателей крови дозу можно постепенно снизить до минимальной, позволяющей сохранять контроль над гематокритом и другими показателями крови.

Пегилированные интерфероны переносятся гораздо лучше простого ИФН- α . В странах Евросоюза и США официально зарегистрирован для использования при ИП только 1 препарат данной группы — ропегинтерферон (ropегинтерферон α -2b-njft, BESREMi®) [54]. Стартовая доза ропегинтерферона — 100 мкг (или 50 мкг, если пациент получает гидроксикарбамид) подкожно 1 раз в 2 нед с возможным повышением на 50 мкг каждые 2 нед (максимально возможная — 500 мкг) до дозы, позволяющей достигать целевых значений показателей крови (уровень гематокрита $<45 \%$, лейкоциты $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $<400 \times 10^9/\text{л}$) при удовлетворительной переносимости; при достижении целевых показателей крови доза может быть уменьшена до минимальной, позволяющей поддерживать ответ. Также через год терапии при условии стабильных показателей крови и дозы

режим введения может быть изменен на поддерживающий — 1 раз в месяц. При использовании других пегилированных форм ИФН- α (Пегасис, ПегИнtron, Альгерон, ПегАльтевир) начальная доза составляет 0,5 мкг/кг/нед с повышением до дозы, позволяющей достигать целевых значений показателей крови при удовлетворительной переносимости. К сожалению, в настоящее время происходит значительное снижение доступности данных препаратов на фоне сокращения объемов производства в связи с переходом на безинтерфероновые схемы лечения хронических вирусных гепатитов и политической обстановкой.

Преимущества ИФН- α — отсутствие лейкозогенного и тератогенного действия и вероятность получения молекулярных ответов. Наиболее существенными недостатками являются побочные эффекты непосредственно после введения: гриппоподобный синдром, слабость, боли в мышцах, снижение веса, выпадение волос, депрессия, желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые расстройства, которые делают невозможным использование этих препаратов у трети пациентов уже в течение 1-го месяца терапии, еще треть пациентов вынуждена прекращать лечение в связи с непереносимостью в течение 1-го года терапии [45]. При недостаточной эффективности или плохой переносимости возможно сочетанное назначение препаратов ИФН- α с гидроксимочевинной или анагребидом. Эти комбинации могут повышать эффективность и позволяют редуцировать дозы каждого препарата с улучшением переносимости.

При необходимости контроля изолированного тромбоцитоза, что часто требуется при использовании гемоэксфузий/эритроцитафереза, хорошим вариантом дополнительной медикаментозной коррекции является использование анагребида [55].

Ингибитор фосфодиэстеразы III анагребид — специфическое средство для контроля уровня тромбоцитов, вызывающее дозозависимое и обратимое уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови. Анагребид ингибирует фосфодиэстеразу III циклического аденозинмонофосфата, может привести к снижению агрегации тромбоцитов. Рекомендуемая начальная доза анагребида — 0,5 мг 2 раза в сутки. У большинства пациентов адекватный ответ достигается при применении анагребида в дозе 1,5–3,0 мг/сут. Большинство побочных эффектов являются дозозависимыми, слабо выражены и преходящи и не требуют проведения лечебных мероприятий для их устранения. Максимальная разовая доза составляет 2,5 мг, суточная — 5 мг. Количество тромбоцитов начинает уменьшаться через 7–14 дней от начала приема анагребида. Следует использовать минимальную эффективную дозу препарата, которая будет достаточной для поддержания числа тромбоцитов на уровне $<600 \times 10^9/\text{л}$, а в идеале — в пределах нормы. Наиболее частые нежелательные явления — сосудорасширяющий и положительный инотропный эффекты, головная боль, диа-

рея, задержка жидкости, сердечная недостаточность, аритмии. Частота и выраженность побочных реакций снижаются при продолжении терапии [56].

Таргетная терапия. Ингибиторы янус-киназ — лекарственные препараты, блокирующие активность JAK2-киназ, первые препараты прицельного таргетного действия, направленные на ключевое звено патогенеза ИП — сигнальный путь JAK-STAT. Следует учитывать, что эти препараты влияют как на мутантный (*JAK2V617F*), так и на «дикий» тип JAK-киназ, поэтому могут быть эффективны и при лечении больных с отрицательным статусом по наличию мутации *JAK2V617F* [57].

Использование таргетных препаратов — ингибиторов янус-киназ — вариант циторедуктивной терапии, но с механизмом, направленным на противодействие приобретенному генетическому дефекту, обусловливающему проявления ИП. Таргетная терапия в настоящее время является единственным вариантом лечения у больных с непереносимостью и резистентностью к лечению гидроксимочевинной и интерфероном. В настоящее время для применения при ИП зарегистрирован только 1 препарат из данной группы — руксолитиниб (*Ruxolitinib*, Джакави® (*Jakavi*®)) [58]. Начальная доза при ИП составляет 10 мг дважды в день (что ниже, чем при лечении миелофиброза), в последующем проводится ее коррекция в зависимости от оценки переносимости и эффективности препарата. Максимальная доза руксолитиниба — 25 мг дважды в день. Побочные эффекты руксолитиниба при ИП хорошо переносятся и легко контролируются путем модификации дозы; наиболее частые из них — снижение уровня гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов — при ИП являются скорее желанными.

Применение ингибиторов янус-киназ позволяет достичь независимости от гемоэксфузий, уменьшения размеров селезенки и многократного снижения частоты тромбозов и кровотечений у большинства больных даже при резистентности и непереносимости другой терапии, что способствует увеличению общей и безтромботической выживаемости, как было показано в клинических исследованиях (RESPONSE, MAJIC-PV) и рутинной практике [49–51].

В собственной практике мы используем персонализированную программу лечения больных ИП с включением лекарственных препаратов таргетного действия (рис. 2) [4].

Основной целью лечения ИП является повышение общей выживаемости пациентов за счет снижения частоты тромбозов как основной причины неблагоприятных исходов заболевания.

Терапия, направленная на профилактику нарушения микроциркуляции, у больных ИП должна начинаться с момента диагностики. Наиболее часто в целях профилактики сосудистых осложнений используют антиагреганты, вместе с тем необходимо обращать внимание на выявление и коррекцию сопутствующих

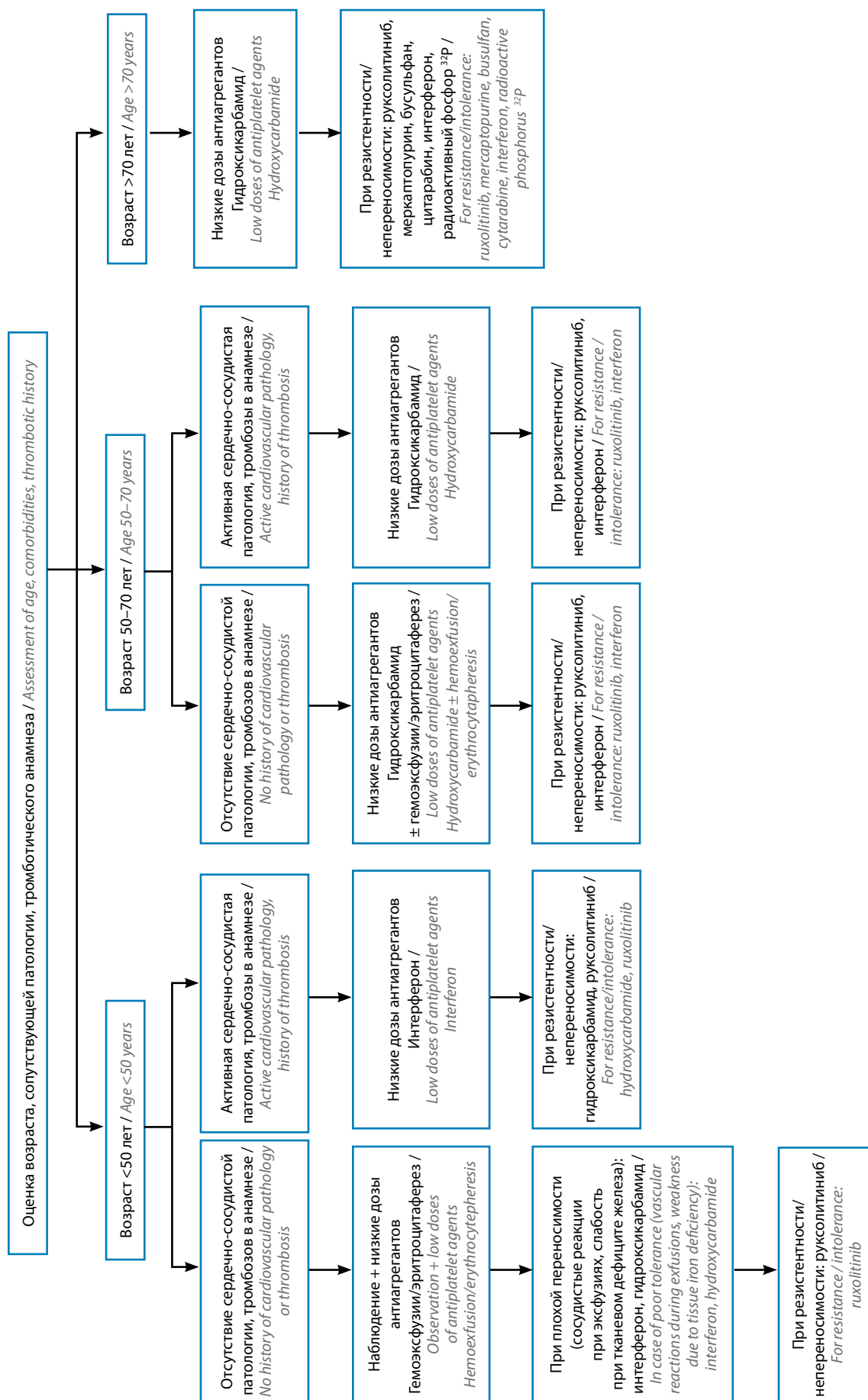


Рис. 2. Алгоритм выбора лечебной тактики при истинной полицитемии
Fig. 2. Polycythemia vera therapeutic options algorithm

заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых, нарушений обмена веществ, образа жизни (курение), усугубляющих риск тромбозов. По неотложным показаниям могут быть проведены гемоэксфузия или эритроцитаферез — при необходимости снижения гематокрита для купирования микроциркуляторных нарушений в жизненно важных органах.

Также по неотложным показаниям, особенно при наличии противопоказаний к методам механического удаления избыточной клеточной массы (гемоэксфузии/эритроцитаферез), может проводиться медикаментозная циторедукция гидроксикарбамидом в стандартной дозировке 15 мг/кг/сут с дальнейшей коррекцией дозы под контролем показателей клинического анализа крови.

После завершения диагностического этапа для каждого пациента с ИП должен быть проведен индивидуализированный выбор постоянной циторедуктивной терапии, позволяющей минимизировать риск развития тромбозов и повысить вероятность длительной выживаемости.

Тип и вид терапии ИП определяются на основе следующих индивидуальных характеристик больного:

- симптоматика и степень ее выраженности;
- возрастная категория пациента;
- ожидаемая продолжительность жизни и вероятность тромботических осложнений;
- сопутствующие заболевания;
- факторы риска тромбозов, обусловленные образом жизни и пр.

Виды терапии и дозы лекарственных препаратов также зависят от результатов лабораторно-инструментального обследования (клинический анализ крови, коагулограмма, ультразвуковое исследование и др.).

Деление на возрастные группы достаточно условное. В настоящее время наблюдается устойчивая тенденция к повышению возрастных границ для более активного применения препаратов ИФН- α (особенно пегилированных форм) в возрасте до 60 лет, более активному применению трансплантационных технологий у немолодых пациентов при развитии постполицистемического миелофиброза и бластной трансформации.

Пациенты возрастной группы до 50 лет. В этой группе чаще всего риск тромбозов низкий, с длительной ожидаемой продолжительностью жизни. Зачастую пациенты не имеют значимых симптомов, и поводом для консультации гематолога становятся изменения показателей анализа крови при профилактическом обследовании или лечении другого заболевания. Лечение пациентов данной категории имеет наибольшую результативность в снижении рисков тромботических осложнений и увеличении продолжительности жизни.

С одной стороны, это обусловлено лучшим общесоматическим статусом и меньшей коморбидностью, с другой — тем, что при лечении этих больных возможно применение наиболее полного спектра методов

терапии и их комбинаций, что позволяет достичь более полных ответов и препятствовать снижению качества жизни пациентов.

Существует традиционное предубеждение против использования у таких больных химиопрепаратов, в частности гидроксикарбамида, так как в связи с длительной продолжительностью жизни возникают опасения по поводу реализации его лейкозогенного действия при длительном приеме. Для лечения пациентов этой группы, особенно молодых, возможно применение гемоэксфузий/эритроцитафереза в виде единственного метода терапии с профилактической антитромботической терапией ацетилсалициловой кислотой и ее аналогами.

Показаниями к циторедукции с помощью лекарственных препаратов у пациентов данной группы являются наличие кардиальной или сосудистой патологии, недостаточная эффективность механического удаления избыточной клеточной массы, признаки тромботических осложнений, выраженные симптомы тканевого дефицита железа, прогрессирование тромбоцитоза, стимулированного кровопусканиями. Препаратом выбора для молодых пациентов может быть ИФН- α , при необходимости дополнительного контроля количества тромбоцитов также возможна комбинация с анагrestiном. Кроме того, использование ИФН- α целесообразно у молодых пациенток при планировании беременности. При неэффективности или выраженных побочных эффектах ИФН- α необходима смена терапии на гидроксикарбамид. В случае резистентности ИП или непереносимости монокимioterapiи в 3-й линии лечения используют таргетную терапию руксолитинибом.

Пациенты возрастной группы 50–70 лет чаще всего имеют промежуточный или высокий риск развития тромбозов и уменьшения ожидаемой продолжительности жизни. Стандартным методом лечения пациентов этой группы признано использование гидроксикарбамида, для которого характерна меньшая по сравнению с ИФН- α частота побочных эффектов, влияющих на самочувствие пациентов. В план лечения пациентов без кардиальной патологии или заболеваний кровеносных сосудов вместе с цитостатиками может также входить механическое удаление избыточной клеточной массы. Проведение гемоэксфузий/эритроцитафереза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или имеющих тромботический анамнез чревато увеличением риска тромбозов после процедуры. При недостаточной эффективности или выраженных побочных эффектах гидроксикарбамида лечение пациентов должно быть изменено на таргетную терапию руксолитинибом или терапию ИФН- α .

Пациенты возрастной категории старше 70 лет наиболее часто имеют высокую вероятность развития тромботических осложнений и самую низкую ожидаемую продолжительность жизни. Снижение длительности общей выживаемости у пациентов старшей возрастной группы обусловлено высоким риском

Таблица 4. Периодичность клинико-лабораторного обследования пациентов с истинной полицитемией
Table 4. Frequency of clinical and laboratory examination of patients with polycythemia vera

Исследование Tests	Периодичность мониторинга Frequency of monitoring
Клинический анализ крови (развернутый) Clinical blood test (detailed)	Не реже 1 раза в 2 нед при начале терапии, при достигнутом ответе — не реже 1 раза в 3 мес At least 1 time every 2 weeks at the initiation of therapy, if a response is achieved — at least 1 time every 3 months
Биохимические показатели крови (билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, мочевая кислота) Biochemical parameters (bilirubin, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, lactate dehydrogenase, uric acid)	Не реже 1 раза в 2 нед при начале терапии, при достигнутом ответе — не реже 1 раза в 3 мес при циторедуктивной терапии At least 1 time every 2 weeks at the initiation of therapy, if a response is achieved — at least 1 time every 3 months during cytoreductive therapy
Определение уровней глюкозы, липидов крови (общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой и низкой плотности) Glucose levels, blood lipids (total cholesterol, triglycerides, high and low density lipoproteins)	Не реже 1 раза в год или чаще при наличии показаний At least once a year or more often if indicated
Коагулограмма (активированное парциальное тромбопластиновое время, тромбиновое время, международное нормализованное отношение, фибриноген, D-димеры, антитромбин III) Coagulogram (activated partial thromboplastin time, thrombin time, international normalized ratio, fibrinogen, D-dimers, antithrombin III)	Не реже 1 раза в год, при наличии тромбозов и терапии антикоагулянтами — не реже 1 раза в 3 мес At least once a year, in the presence of thrombosis and anticoagulant therapy — at least once every 3 months
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости с определением размеров и структуры печени, селезенки, оценкой абдоминальных сосудов Ultrasound examination of the abdominal organs with determination of the size and structure of the liver, spleen, assessment of the abdominal vessels	Не реже 1 раза в год или чаще при наличии показаний At least once a year or more often if indicated
Аспирационная биопсия и трепанобиопсия костного мозга с подсчетом миелограммы, цитогенетическим исследованием, гистологическим исследованием с оценкой степени фиброза Aspiration biopsy and trephine biopsy of the bone marrow with myelogram calculation, cytogenetic examination, histological examination assessing the degree of fibrosis	При развитии лейкоцитоза, сдвига в лейкоцитарной формуле, цитопений, нарастании спленомегалии, появлении симптомов опухолевой интоксикации With the development of leukocytosis, a shift in the leukocyte formula, cytopenias, an increase in splenomegaly, and the appearance of tumor intoxication symptoms

повторных тромбозов и остаточными повреждениями органов после уже случившихся тромботических осложнений (хроническая ишемия головного мозга, постинфарктный кардиосклероз и пр.). В этой группе пациентов важно в первую очередь добиться нормализации гематокрита и устранения других изменений крови (лейкоцитоза, тромбоцитоза). Использование циторедуктивной терапии у пациентов старше 70 лет с ИП обязательно. С учетом возраста и тромботических рисков препаратом выбора является гидроксикарбамид.

При резистентности ИП или непереносимости гидроксикарбамида становится необходимой терапия руксолитинибом. В целях усиления действия гидроксикарбамида возможно дополнительное назначение ИФН-α в малых дозах с учетом переносимости или смена терапии на прием других химиопрепаратов (цитабин, бусульфан, меркаптопурин).

Для определения неэффективности или непереносимости гидроксикарбамида при лечении ИП используют критерии ELN (см. выше) [52, 53].

При развитии постполицитемического миелофиброза и бластного криза обследование и лечение пациентов обычно проводят по программам для хронической фазы и бластной трансформации первичного миелофиброза. Отличием от тактики при первичном миелофиброзе в настоящее время является возможность использования специально разработанных прогностических шкал для постполицитемического и посттромбоцитемического миелофиброза, например MYSEC-PM (<http://www.mysec-pm.eu>) [59, 60].

В ходе наблюдения за пациентом необходима периодическая оценка клинического и биохимического анализов крови, а по дополнительным показаниям — проведение цитогенетического и молекулярно-генетического мониторинга (табл. 4). При наличии побочных эффектов периодичность обследования может быть более частой.

Своевременный мониторинг позволяет минимизировать побочные эффекты с помощью индивидуализации лечения, повысить эффективность и приверженность пациентов к проводимой терапии.

Таблица 5. Критерии клинико-гематологического ответа при лечении истинной полицитемии [46]

Table 5. Criteria for clinical and hematological response in the treatment of polycythemia vera [46]

Ответ Response	Определение Definition
Полный Complete	Гематокрит <45 % без необходимости гемо- эксфузий (эритроцитафереза) Тромбоциты $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$ Лейкоциты $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$ Нормальные размеры селезенки Отсутствие симптомов заболевания* Hematocrit <45 % without the need for hemoexfusion (erythrocytapheresis) Platelets $\leq 400 \times 10^9/\text{L}$ Leukocytes $\leq 10 \times 10^9/\text{L}$ Normal size of the spleen No symptoms of the disease*
Частич- ный Partial	Не соответствует критериям полного ответа Гематокрит <45 % без необходимости гемоэкс- фузий (эритроцитафереза) <i>или</i> ответ по 3 или более критериям (лейкоциты, тромбоциты, размеры селезенки, симптомы заболевания) Does not meet complete response criteria Hematocrit <45 % without the need for hemoexfusion (erythrocytapheresis) <i>or</i> response to 3 or more criteria (white blood cells, platelets, spleen size, disease symptoms)
Отсутст- вие ответа No response	Любой ответ, не соответствующий критериям частичного ответа Any response that does not meet the partial response criteria

*Нарушения микроциркуляции, кожный зуд, головная боль.

*Microcirculation disorders, skin itching, headache.

Результаты терапии у больных ИП в рамках обычной практики оцениваются на основании критериев клинико-гематологического ответа ELN (табл. 5) [46]. Также может быть проведена оценка молекулярно-генетического ответа — уровня аллельной нагрузки *JAK2V617F*, однако в обычной клинической практике ожидать ее динамики можно в первую очередь при использовании таргетной терапии, реже — при применении препаратов ИФН- α , а значение достигнутых молекулярных ответов для клинических исходов требует дальнейших изучения и оценки: пока отмечена только корреляция со снижением частоты миелофиброза вне связи с видом лечения (интерферон или гидроксикарбамид), тогда как наличие связи с вероятностью прогрессии в бластный криз и частотой тромбозов отмечено не было [61].

В настоящее время предлагаются перспективные методы оценки эффекта лечения ИП в клинических исследованиях, включающие оценку симптомов пациентом и гистологический метод, пока не нашедшие широкого применения в клинической практике [62].

Клинико-гематологический ответ оценивается по уровню гематокрита, наличию или отсутствию симптомов недостаточности кровообращения, ишемии, спленомегалии, показателям крови. Он может быть полным или частичным либо отсутствовать [46]. Полный клинико-гематологический ответ определяется при полной нормализации показателей крови (гематокрит, лейкоциты, тромбоциты), нормальных размерах селезенки и отсутствии клинических симптомов заболевания. Частичный ответ устанавливается при неполном соответствии критериям полного ответа, но при этом необходимым является либо нормализация гематокрита без необходимости гемоэксфузий (эритроцитафереза), либо наличие 3 или более критериев

Таблица 6. Оценка молекулярного ответа при лечении истинной полицитемии [46]

Table 6. Evaluation of molecular response in the treatment of polycythemia vera [46]

Ответ Response	Определение Definition
Полный Complete	Снижение аллельной нагрузки молекулярного маркера (<i>JAK2V617F</i> и пр.) до уровня, не поддающегося определению Reducing the allelic burden of a molecular marker (<i>JAK2V617F</i> , etc.) to a level that cannot be determined
Частичный* Partial*	Снижение ≥ 50 % от уровня при первоначальном исследовании у больных с уровнем аллельной нагрузки <50 % при первоначальном исследовании <i>или</i> снижение ≥ 25 % от уровня при первоначальном исследовании у больных с уровнем аллельной нагрузки >50 % при первоначальном исследовании Reduction ≥ 50 % from the initial level in patients with an initial allelic burden level <50 % <i>or</i> reduction ≥ 25 % from the initial level in patients with an initial allelic burden level >50 %
Отсутствие ответа No response	Любой ответ, не соответствующий критериям полного или частичного ответа Any response that does not meet complete or partial response criteria

*Может применяться только для больных с уровнем аллельной нагрузки >10 % при первоначальном исследовании.

*Can only be used for patients with an initial allelic burden level >10 %.

(нормализация показателей лейкоцитов, тромбоцитов, отсутствие спленомегалии и других симптомов ИП). Отсутствие ответа на лечение констатируют при несоответствии оценки полному или частичному клинико-гематологическому ответам.

Молекулярный ответ оценивается при молекулярно-генетическом исследовании периферической крови в динамике. Уровень ответа может быть полным и частичным. Критерии молекулярного ответа приведены в табл. 6 [46].

При недостаточном ответе на лечение целесообразна смена терапии в соответствии с алгоритмом (см. рис. 2).

Собственный опыт. Программа лечения ИП была апробирована нами ранее у 185 пациентов, вошедших в группу исследования; сравнение проводилось с результатами лечения 265 больных ИП, составивших группу сравнения. Группы исследования и сравнения не различались по гендерному соотношению пациентов, в группе исследования пациенты были несколько старше, чем в группе сравнения (медиана возраста 63,2 и 58,6 года соответственно), клинические симптомы в момент диагностики заболевания были схожими в обеих группах. Клинические характеристики пациентов, результаты обследования, используемые виды терапии и достигнутые результаты были опубликованы ранее [38]. Использование риск-адаптированного подхода позволило в группе исследования статистически значимо гораздо чаще (12 %) не применять циторедукцию с помощью механических методов или лекарственных препаратов, чем в группе сравнения (2 %). Гемоэкспузии и/или эритроцитаферез в качестве единственного метода снижения избыточной клеточной массы при ИП одинаково часто (12–18 %) применялись в группе сравнения и группе исследования. Циторедуктивное лечение (как лекарственными препаратами, так и механическими способами и их сочетаниями) значимо реже ($p = 0,0001$) использовалось в группе исследования (88 %), чем в группе сравнения (98 %).

Медикаментозная терапия также значимо реже ($p = 0,0001$) назначалась при использовании программы диагностики и лечения ИП в группе исследования (70 %), чем в группе сравнения (87 %). Гидроксикарбамид назначался значимо чаще ($p = 0,0001$) в группе сравнения (83 %), чем в группе исследования (67 %). Назначение гидроксикарбамида в качестве монотерапии наблюдалось значимо чаще ($p = 0,0001$) в группе исследования (25 %), чем в группе сравнения (11 %). Наиболее часто применялась комбинированная терапия с использованием гидроксикарбамида и гемоэкспузий/эритроцитафереза, при этом необходимость ее применения в группе исследования (39 %) возникала значимо реже ($p = 0,0001$), чем в группе сравнения (58 %). Несмотря на более редкое использование циторедукции (механической и медикаментозной), благодаря применению разработанной программы диагностики и лечения в группе исследования достижение полных ответов на терапию наблюдалось почти

в 2 раза статистически значимо чаще ($p = 0,04$), чем в группе сравнения: 20 и 12 % соответственно.

Таргетная терапия ингибиторами янус-киназ проводилась у 16 больных ИП с резистентностью к гидроксикарбамиду: в 11 случаях был достигнут частичный ответ, в 3 случаях, несмотря на предшествующую резистентность, — полный клинико-гематологический ответ.

Выживаемость до развития тромбозов и общая выживаемость также были статистически значимо выше в группе исследования, чем в группе сравнения: $p = 0,01$ и $p = 0,02$ соответственно.

Пятилетняя выживаемость без развития тромбозов составила в группе исследования 83 %, в группе сравнения — 74 %. Таким образом, кумулятивная частота развития тромботических осложнений составила 17 % в группе исследования и 26 % — в группе сравнения. Использование разработанной программы позволило добиться снижения относительного риска тромбозов в 2 раза: с 0,067 случая/лет наблюдения в группе сравнения до 0,033 случая/лет наблюдения в группе исследования.

Общая 5-летняя выживаемость была также выше в группе исследования — 95 %, чем в группе сравнения — 84 %. Эффект использования разработанной программы отражается в двукратном снижении относительного риска смерти с 0,041 случая/лет наблюдения в группе сравнения до 0,022 случая/лет наблюдения в группе исследования.

Заключение

В последние годы достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов патогенеза ИП, установлена роль сигнального пути JAK-STAT. Существенно улучшилось качество диагностики, разработаны новые диагностические критерии заболевания, мониторинга и оценки ответа на лечение. В настоящее время выявлены молекулярные мишени для направленной патогенетической терапии и получены доказательства эффективности и безопасности таргетных препаратов нового класса для лечения ИП.

Типичное течение заболевания связано с возникновением симптомов нарушений микроциркуляции. Выявление заболевания происходит при направлении к гематологу по поводу отклонений в клиническом анализе крови при профилактическом обследовании или уже после состоявшихся тромбозов и тромбоэмболий.

Диагноз ИП устанавливают по совокупности клинических данных и результатов лабораторных и инструментальных исследований. Дифференциальная диагностика должна учитывать в первую очередь вторичные эритроцитозы, включая семейные эритроцитозы и носительство полиморфизмов генов, ассоциированных с первичным гемохроматозом. Расшифровка молекулярно-генетического патогенеза заболевания и внедрение в практику

определения мутаций в гене *JAK2* позволило значительно повысить точность диагностики. Для верификации диагноза разработаны диагностические критерии, утвержденные ВОЗ.

При своевременной диагностике и адекватном лечении с профилактикой сосудистых осложнений и уровня гематокрита проявления заболевания могут не беспокоить больных в течение многих лет. Основными факторами риска развития тромбозов являются возраст и наличие тромбозов в анамнезе. При длительном течении заболевания у части больных может наступить исход в постполицитемический миелофиброз или прогрессирование в фазу бластной трансформации.

Таким образом, целью терапии ИП в настоящее время является сдерживание прогрессирования заболевания и купирование его симптомов для улучшения качества жизни больных. При правильном подходе к лечению и контролю его результатов продолжительность жизни больных ИП не должна отличаться от таковой в популяции. Лечение больных ИП должно осуществляться под наблюдением врача-гематолога с мониторингом его результатов в соответствии со стандартными критериями оценки ответов. Выбор метода лечения должен быть основан на оценке возможной пользы и рисков побочных эффектов терапии для конкретного больного.

Полученные новые данные о патогенезе ИП послужили основой для разработки и внедрения в практику новых классов препаратов (ингибиторов янус-киназ), показавших безопасность и высокую эффективность даже при резистентности к предшествующему лечению.

Используемая в нашей практике персонализированная программа лечения больных ИП с включением лекарственных препаратов таргетного действия продемонстрировала высокую эффективность в увеличении частоты ответов на лечение, снижении риска тромбозов и повышении общей выживаемости больных. Применение таргетных препаратов позволяет добиться клинко-гематологического ответа у большинства больных даже при резистентности к предшествующей терапии.

Однако, несмотря на достигнутые успехи, в изучении ИП остаются нерешенными некоторые проблемы. Одна из них — расшифровка патогенеза развития тромботических осложнений при ИП с подавляющим преобладанием артериальных тромбозов над венозными. Кроме того, до сих пор не разработаны патогенетические программы лечения, исключающие не только развитие специфических тромботических осложнений, но и переход заболевания в фазу постполицитемического миелофиброза и бластной трансформации.

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

1. Шуваев В.А., Мартынкевич И.С., Сидоркевич С.В. Миелопролиферативные новообразования. М., 2023. 336 с. Shuvaev V.A., Martynkevich I.S., Sidorkevich S.V. Myeloproliferative neoplasms. Moscow, 2023. 336 p.
2. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Что мы знаем об истинной полицитемии (обзор литературы и собственные данные). Онкогематология 2015;10(3):28–42. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-28-42 Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. All we know about polycythemia vera: literature review and own experience. Onkogematologiya = Oncohematology 2015;10(3):28–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-28-42
3. Демидова А.В., Коцюбинский Н.Н., Мазуров В.И. Эритремия и вторичные эритроцитозы. СПб.: Изд-во СПбМАПО, 2001. 228 с. Demidova A.V., Kotsubinsky N.N., Mazurov V.I. Erythremia and secondary erythrocytosis. Saint Petersburg: Izd-vo SPbMAPO, 2001. 228 p. (In Russ.).
4. Ania B.J., Suman V.J., Sobell J.L. et al. Trends in the incidence of polycythemia vera among Olmsted County, Minnesota residents, 1935–1989. Am J Hematol 1994;47(2):89–93. DOI: 10.1002/ajh.2830470205
5. Rollison D.E., Howlader N., Smith M.T. et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs. Blood 2008;112(1):45–52. DOI: 10.1182/blood-2008-01-134858
6. Shuvaev V., Martynkevich I., Abdulkadyrova A. et al. Ph-negative chronic myeloproliferative neoplasms — population analysis, a single center 10-years' experience. Blood 2014;124(21):5556.
7. Passamonti F., Malabarba L., Orlandi E. et al. Polycythemia vera in young patients: a study on the long-term risk of thrombosis, myelofibrosis and leukemia. Haematologica 2003;88(1):13–8.
8. Elliott M.A., Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. Br J Haematol 2005;128(3):275–90. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05277.x
9. Jensen M.K., De Nully Brown P., Lund B.V. et al. Increased platelet activation and abnormal membrane glycoprotein content and redistribution in myeloproliferative disorders. Br J Haematol 2000;110(1):116–24. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02030.x
10. Budde U., van Genderen P.J.J. Acquired von Willebrand disease in patients with high platelet counts. Semin Thromb Hemost 1997;23(5):425–31. DOI: 10.1055/s-2007-996119
11. Michiels J.J., Budde U., van der Planken M. et al. Acquired von Willebrand syndromes: clinical features, aetiology, pathophysiology, classification and management. Best Pract Res Clin Haematol 2001;14(2):401–36. DOI: 10.1053/beha.2001.0141
12. Passamonti F., Rumi E., Pungolino E. et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. Am J Med 2004;117(10):755–61. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.06.032
13. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol 2019;94(1):133–43. DOI: 10.1002/ajh.25303
14. Abu-Zeinah K., Saadeh K., Silver R.T. et al. Excess mortality in young patients with myeloproliferative neoplasms. Blood 2021;138(Suppl 1):235. DOI: 10.1182/blood-2021-146029

15. Marchioli R., Finazzi G., Landolfi R. et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2224–32. DOI: 10.1200/jco.2005.07.062
16. 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
17. Szuber N., Mudireddy M., Nicolosi M. et al. 3023 Mayo Clinic patients with myeloproliferative neoplasms: risk-stratified comparison of survival and outcomes data among disease subgroups. *Mayo Clin Proc* 2019;94(4):599–610. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.08.022
18. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2020;95(12):1599–613. DOI: 10.1002/ajh.26008
19. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Polycythemia. *Ann Intern Med* 1995;123(9):656–64. DOI: 10.7326/0003-4819-123-9-199511010-00003
20. Landolfi R., Rocca B., Patrono C. Bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders: mechanisms and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995;20(3):203–22. DOI: 10.1016/1040-8428(94)00164-O
21. Landolfi R., Marchioli R. European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP): a randomized trial. *Semin Thromb Hemost* 1997;23(5):473–8. DOI: 10.1055/s-2007-996124
22. Танащян М.М., Кузнецова П.И., Ладога О.В. и др. Миелопротрофиеративные заболевания и ишемический инсульт. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2014;8(2):41–5. Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Ladoga O.V. et al. Myeloproliferative diseases and ischemic stroke. *Annaly klinicheskoy i experimental'noy neurologii* = *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2014;8(2):41–5. (In Russ.).
23. Anger B., Haug U., Seidler R., Heimpel H. Polycythemia vera. A clinical study of 141 patients. *Blut* 1989;59(6):493–500. DOI: 10.1007/bf00329494
24. Anger B.R., Seifried E., Scheppach J., Heimpel H. Budd-Chiari syndrome and thrombosis of other abdominal vessels in the chronic myeloproliferative diseases. *Klin Wochenschr* 1989;67(16):818–25. DOI: 10.1007/bf01725198
25. Cardin F., Graffeo M., McCormick P.A. et al. Adult “idiopathic” extrahepatic venous thrombosis. Importance of putative “latent” myeloproliferative disorders and comparison with cases with known etiology. *Dig Dis Sci* 1992;37(3):335–9. DOI: 10.1007/bf01307724
26. Denninger M.-H., Chait Y., Casadevall N. et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000;31(3):587–91. DOI: 10.1002/hep.510310307
27. Абдулкадыров К.М. Клиническая гематология: справочник. СПб.: Питер-Принт СПб, 2006. 447 с. Abdulkadyrov K.M. Clinical hematology: a handbook. Saint Petersburg: Piter-Print SPb, 2006. 447 p. (In Russ.).
28. 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;36:1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1
29. McMullin M.F. Diagnostic workflow for hereditary erythrocytosis and thrombocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019;2019(1):391–6. DOI: 10.1182/hematology.2019000047
30. Rumi E., Passamonti F., Della Porta M.G. et al. Familial chronic myeloproliferative disorders: clinical phenotype and evidence of disease anticipation. *J Clin Oncol* 2007;25(35):5630–5. DOI: 10.1200/jco.2007.12.6896
31. Katsarou M.S., Latsi R., Papasavva M. et al. Population-based analysis of the frequency of HFE gene polymorphisms: correlation with the susceptibility to develop hereditary hemochromatosis. *Mol Med Rep* 2016;14(1):630–6. DOI: 10.3892/mmr.2016.5317
32. Ribeiro T.F., Rios J.O., Domingos C.R.B. Differences in the frequency of polymorphisms in the *HFE* gene (H63D and C282Y) in a population group from Northwest São Paulo, Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther* 2022;44:S2. DOI: 10.1016/j.htct.2022.09.004
33. Mikhailova S.V., Kobzev V.F., Kulikov I.V. et al. Polymorphism of the *HFE* gene associated with hereditary hemochromatosis in populations of Russia. *Russian Journal of Genetics* 2003;39(7):828–35. DOI: 10.1023/A:1024765406867
34. Thiele J., Kvasnicka H.M., Facchetti F. et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica* 2005;90(8):1128–32.
35. Vannucchi A.M. How I treat polycythemia vera. *Blood* 2014;124(22):3212–20. DOI: 10.1182/blood-2014-07-551929
36. 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
37. Le Calloch R., Lacut K., Le Gall-Ianotto C. et al. Non-adherence to treatment with cytoreductive and/or antithrombotic drugs is frequent and associated with an increased risk of complications in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia (OUEST study). *Haematologica* 2018;103(4):607–13. DOI: 10.3324/haematol.2017.180448
38. Шуваев В.А. Оптимизация программ диагностики и лечения больных миелопротрофиеративными новообразованиями. Дис. ... д-ра мед наук. СПб., 2021. 279 с. Shuvaev V.A. Optimization of diagnostic and treatment programs for patients with myeloproliferative neoplasms. Dis. ... doctor of medical sciences. Saint Petersburg, 2021. 279 p.
39. Marchioli R., Finazzi G., Specchia G. et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013;368(1):22–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1208500
40. Vannucchi A.M., Antonioli E., Guglielmelli P. et al. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on *JAK2*(V617F) allele burden. *Leukemia* 2007;21(9):1952–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2404854
41. Landolfi R., Di Gennaro L., Barbui T. et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood* 2007;109(6):2446–52. DOI: 10.1182/blood-2006-08-042515
42. Stein B.L., Rademaker A., Spivak J.L., Moliterno A.R. Gender and vascular complications in the *JAK2* V617F-positive myeloproliferative neoplasms. *Thrombosis* 2011;2011:874146. DOI: 10.1155/2011/874146
43. Barbui T., Carobbio A., Finazzi G. et al. Inflammation and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: different role of C-reactive protein and pentraxin 3. *Haematologica* 2011;96(2):315–8. DOI: 10.3324/haematol.2010.031070
44. Tefferi A., Rumi E., Finazzi G. et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia* 2013;27(9):1874–81. DOI: 10.1038/leu.2013.163
45. Finazzi G., Barbui T. How I treat patients with polycythemia vera. 2007;109(12):5104–11. DOI: 10.1182/blood-2006-12-038968
46. Barosi G., Birgegard G., Finazzi G. et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood* 2009;113(20):4829–33. DOI: 10.1182/blood-2008-09-176818
47. Азурикс® (Azurix). Инструкция по применению. 2023. Доступно по: <https://www.vidal.ru/drugs/azurix> (дата обращения 27.08.2023). Azurix® (Azurix). Instructions for use. 2023. Available from: <https://www.vidal.ru/drugs/azurix> (accessed 27.08.2023).
48. Расбурисек. Инструкция по применению, дозировки. 2022. Доступно по: <https://pillintrip.com/ru/medicine/rasburicase> (дата обращения: 27.08.2023). Rasburicase. Instructions for use, dosages. 2022. Available at: <https://pillintrip.com/ru/medicine/rasburicase> (accessed 27.08.2023).
49. Verstovsek S., Kiladjan J.-J., Mesa R. et al. Ruxolitinib efficacy by hematocrit control in patients with polycythemia vera: an analysis of the RESPONSE trial. *Blood* 2014;124(21):3201. DOI: 10.1182/blood.V124.21.3201.3201

50. Harrison C.N., Nangalia J., Boucher R. et al. Ruxolitinib *versus* best available therapy for polycythemia vera intolerant or resistant to hydroxycarbamide in a randomized trial. *J Clin Oncol* 2023;41(19):3534–44. DOI: 10.1200/JCO.22.01935
51. Verstovsek S., de Stefano V., Heidel F.H. et al. US Optum database study in polycythemia vera patients: thromboembolic events (TEs) with hydroxyurea (HU) *vs* ruxolitinib switch therapy and machine-learning model to predict incidence of Tes and HU failure. *Blood* 2019;134(Suppl 1):1659. DOI: 10.1182/blood-2019-126410
52. Barbui T., Barosi G., Birgegard G. et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011;29(6):761–70. DOI: 10.1200/jco.2010.31.8436
53. Marchetti M., Vannucchi A.M., Griesshammer M. et al. Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. *Lancet Haematol* 2022;9(4):e301–11. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00046-1
54. BESREMi® (ropeginterferon alfa-2b-njft). Official Website. 2021 Available from: <https://www.besremi.com/> (accessed 27.08.2023).
55. Fruchtman S.M., Pettitt R.M., Gilbert H.S. et al. Anagrelide: analysis of long-term efficacy, safety and leukemogenic potential in myeloproliferative disorders. *Leuk Res* 2005;29(5):481–91. DOI: 10.1016/j.leukres.2004.10.002
56. Harrison C.N., Campbell P.J., Buck G. et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005;353(1):33–45. DOI: 10.1056/NEJMoa043800
57. Quintás-Cardama A., Verstovsek S. Spleen deflation and beyond: the pros and cons of Janus kinase 2 inhibitor therapy for patients with myeloproliferative neoplasms. *Cancer* 2012;118(4):870–7. DOI: 10.1002/cncr.26359
58. FDA approves Jakafi to treat patients with a chronic type of bone marrow disease. Available from: <https://www.fiercepharma.com/regulatory/fda-approves-jakafi-to-treat-patients-a-chronic-type-of-bone-marrow-disease> (accessed 06.01.2021).
59. Passamonti F., Giorgino T., Mora B. et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia* 2017;31:2726–31. DOI: 10.1038/leu.2017.169
60. Passamonti F., Alessandro V., Domenica C. et al. A new international multicenter-based model to predict survival in myelofibrosis secondary to polycythemia and thrombocythemia: the Mysec Prognostic Model (MYSEC-PM). *Blood* 2014;124(21):1826. DOI: 10.1182/blood.V124.21.1826.1826
61. Castillo Tokumori F., Scandura J., Abu-Zeinah G. Polycythemia vera molecular response and its correlation with disease progression: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2022;140(Suppl 1):3993–4. DOI: 10.1182/blood-2022-170731
62. Barosi G., Mesa R., Finazzi G. et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood* 2013;121(23):4778–81. DOI: 10.1182/blood-2013-01-478891

Вклад авторов

В.А. Шуваев: разработка дизайна исследования, сбор информации, анализ полученных данных, написание текста статьи;
И.С. Мартынкевич: сбор информации, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors contribution

V.A. Shuvaev: research design development, collection of information, analysis of the data obtained, article writing;
I.S. Martynkevich: collecting information, analyzing the data obtained, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Шуваев / V.A. Shuvaev: <https://orcid.org/0000-0003-3536-0770>
И.С. Мартынкевич / I.S. Martynkevich: <https://orcid.org/0000-0001-5958-0490>

Конфликт интересов. Авторы получали гонорары за лекции от ООО «Новартис Фарма».

Conflict of interest. The authors received royalties for lectures from Novartis Pharma LLC.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-40-50>

Опыт лечения рецидивов лимфомы Беркитта с применением таргетных препаратов и аутологичной/аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Т.Т. Валиев, А.А. Хачатрян, С.В. Горячева, Н.А. Батманова, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Тимур Теймурович Валиев timurvaliev@mail.ru

Применение высокоэффективных многокомпонентных риск-адаптированных схем химиоиммунотерапии у детей с лимфомой Беркитта позволило добиться многолетней выживаемости без прогрессирования, превышающей 90 % даже у пациентов группы высокого риска. Единая тактика терапии рецидивирующих/рефрактерных форм заболевания не принята, а результаты использования карбоплатин- и гемцитабинсодержащих схем остаются неудовлетворительными.

В статье приводится описание опыта использования ритуксимаба, ибрутиниба, ниволумаба в сочетании с полихимиотерапией и клинического наблюдения успешного лечения рецидивирующего течения лимфомы Беркитта с применением таргетных агентов, аутологичной и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Предложенная тактика терапии позволила получить полную ремиссию лимфомы Беркитта, но развившийся в короткие сроки после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток Т-линейный острый лимфобластный лейкоз стал фатальным для больного.

Ключевые слова: лимфома Беркитта, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, рецидив, терапия 2-й линии, таргетная терапия

Для цитирования: Валиев Т.Т., Хачатрян А.А., Горячева С.В. и др. Опыт лечения рецидивов лимфомы Беркитта с применением таргетных препаратов и аутологичной/аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Онкогематология 2024;19(1):40–50. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-40-50>

The experience of relapsed Burkitt lymphoma treatment with targeted drugs and autologous/allogeneic stem cell transplantation

T. T. Valiev, A. A. Khachatryan, S. V. Goryacheva, N. A. Batmanova, K. I. Kirgizov, S. R. Varfolomeeva

Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

The use of high-effective, multicomponent, risk-adopted chemoimmunotherapy schemes in children with Burkitt lymphoma reached advanced long-term progression-free survival over 90 % even for high risk patients. Unfortunately, conventional therapeutic strategy for relapsed/refractory disease is not accepted, and the effectiveness of carboplatin- and gemcitabine-containing regimens is unsatisfactory.

Clinical experience of rituximab, ibrutinib and nivolumab in combination with polychemotherapy and own clinical case of successful relapsed Burkitt lymphoma treatment with targeted therapy and following autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation are presented. Proposed program could achieve a complete remission of Burkitt lymphoma, but short-term after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation diagnosed T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia became fatal for the patient.

Keywords: Burkitt lymphoma, hematopoietic stem cell transplantation, relapse, second-line therapy, targeted therapy

For citation: Valiev T. T., Khachatryan A. A., Goryacheva S. V. et al. The experience of relapsed Burkitt lymphoma treatment with targeted drugs and autologous/allogeneic stem cell transplantation. Onkogematologiya = Oncohematology 2024;19(1):40–50. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-40-50>

Введение

Лимфома Беркитта (ЛБ) является наиболее распространенным вариантом среди агрессивных неходжкинских лимфом из зрелых В-клеток (В-НХЛ) у детей. Результаты химиотерапии улучшались на протяжении десятилетий, и в настоящее время интенсивные (блоковые) программы лечения в комбинации с ритуксимабом демонстрируют общую выживаемость (ОВ) более 90 % даже при III и IV стадиях заболевания. Педиатрические протоколы лечения были адаптированы для взрослых больных, у которых также удалось повысить показатели 5-летней ОВ при ЛБ до 85 % [1].

Менее чем у 10 % больных ЛБ наблюдается рецидивирующее/рефрактерное (р/р) течение заболевания, для лечения которого эффективные методы достижения 2-й полной ремиссии не разработаны [2]. Результаты терапии р/р ЛБ неудовлетворительные, показатели ОВ в разных исследованиях колеблются от 10 до 30 % и зависят от сроков развития рецидива, распространенности опухолевого процесса и ответа на химиотерапию 2-й линии. В настоящее время в качестве терапии спасения при р/р ЛБ используется сочетание ритуксимаб + ифосфамид, карбоплатин, этопозид (схема R-ICE) или ритуксимаб + высокие дозы цитарабина (суммарная курсовая доза 12 000 мг/м²),

этопозид (суммарная курсовая доза 800 мг/м²) (схема R-CYVE). Эти схемы позволяют достичь ответа на лечение у 72 % больных, но показатели полного противоопухолевого ответа и многолетней ОВ остаются существенно ниже (см. таблицу).

Современные возможности клеточных технологий в лечении рецидивирующих/рефрактерных форм неходжкинских лимфом из зрелых В-клеток

Группой BFM (Berlin–Frankfurt–Munster) были представлены результаты современной программной терапии р/р В-НХЛ по схеме R-ICE, преимуществами которой являются отсутствие антрациклинов, обладающих выраженной кардиотоксичностью, и приемлемая гематологическая токсичность. Консолидация повторной ремиссии проводилась высокодозной химиотерапией с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Подобный подход способствовал достижению 3-летней ОВ в 67 % [2]. Эффективность и безопасность схемы R-ICE была доказана и ранее в исследовании Т.С. Griffin и соавт. У 20 детей с р/р В-НХЛ на фоне терапии R-ICE частота общих ответов достигла 60 % [3]. Японская группа по изучению детских лейкозов/лимфом представила

Результаты ответа на режимы химиотерапии спасения у детей и подростков с рецидивирующими/рефрактерными формами агрессивных В-НХЛ

Response to salvage chemotherapy regimens in children and adolescents with relapsed/refractory forms of aggressive B-NHL

Автор, год Author, year	Научная группа Research group	Возраст, лет Age, years	Вариант В-НХЛ B-NHL variant	Число больных Number of patients	Схема полихимиотерапии 2-й линии 2 nd line polychemo-therapy regimen	Частота достижения полного ответа, % Complete response rate, %	Частота общих ответов, % Overall response rate, %
Т.С. Griffin и соавт., 2009 [3] T.C. Griffin et al., 2009 [3]	COG	<21	В-НХЛ/ОЛЛЗВ B-NHL/ALMB	20	R-ICE	Н/д N/d	60
Т. Osumi и соавт., 2016 [4] T. Osumi et al., 2016 [4]	JPLSG	<17	В-НХЛ B-NHL	22	R-ICE	Н/д N/d	72
С. Rigaud и соавт., 2019 [5] C. Rigaud et al., 2019 [5]	SFOP	<18	ЛБ/ОЛЛЗВ, ДВККЛ, ПМВККЛ BL/ALMB, DLBCL, PMBCL	18	R-CYVE	56	72
С. Rigaud и соавт., 2019 [5] C. Rigaud et al., 2019 [5]	SFOP	<18	ЛБ/ОЛЛЗВ, ДВККЛ, ПМВККЛ BL/ALMB, DLBCL, PMBCL	7	R-ICE	43	57

Примечание. В-НХЛ — неходжкинские лимфомы из зрелых В-клеток; SFOP — Французское общество детской онкологии; COG — Детская онкологическая группа США; JPLSG — Японская исследовательская группа по изучению детских лейкозов/лимфом; ОЛЛЗВ — острый лейкоз со зрелым В-линейным иммунофенотипом (лейкоз Беркитта); ЛБ — лимфома Беркитта; ДВККЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; ПМВККЛ — первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома; CYVE — цитарабин, этопозид; ICE — ифосфамид, карбоплатин, этопозид; R — ритуксимаб; н/д — нет данных.

Note. B-NHL — non-Hodgkin lymphomas of mature B-cells; SFOP — French Society of Pediatric Oncology; COG — US Children's Oncology Group; JPLSG — Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group; ALMB — acute leukemia with a mature B-linear immunophenotype (Burkitt's leukemia); BL — Burkitt's lymphoma; DLBCL — diffuse large B-cell lymphoma; PMBCL — primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma; CYVE — cytarabine, etoposide; ICE — ifosfamide, carboplatin, etoposide; R — rituximab; n/d — no data.

результаты, согласно которым частота общих ответов при использовании схемы R-ICE у больных р/р В-НХЛ составила 72 % [4]. Однако долгосрочная выживаемость у пациентов с р/р В-НХЛ без проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) составляет <10 %, поэтому аутологичная (ауто-ТГСК) или алло-ТГСК в настоящее время считается оптимальной тактикой консолидации ремиссии при химиочувствительном варианте р/р ЛБ.

Использование немиелоаблативных режимов кондиционирования при ТГСК сопряжено со снижением системной токсичности, что является основополагающим при лечении р/р В-НХЛ, поскольку больные уже получили достаточно большой объем предшествовавшей высокотоксичной терапии. При проведении ауто-ТГСК основной акцент в достижении противоопухолевого эффекта делается на режим предтрансплантационного кондиционирования, тогда как при алло-ТГСК — на предтрансплантационное кондиционирование и эффект «трансплантат против лимфомы». Авторы, занимающиеся изучением эффективности ТГСК, согласны с тем, что вероятность достижения противоопухолевого ответа особенно низкая у пациентов с первично рефрактерным течением ЛБ, а также у пациентов, не являющихся кандидатами на проведение ТГСК [6–9]. Тем не менее получить достоверные данные о преимуществах одной схемы 2-й линии терапии перед другой и алло-ТГСК перед ауто-ТГСК достаточно сложно в связи с небольшим числом больных в анализируемых группах, применением разных критериев р/р, включением в исследование различных нозологических форм в рамках В-НХЛ [10].

Среди неблагоприятных факторов прогноза при р/р В-НХЛ следует выделить первично-рефрактерное течение заболевания, ранний срок возникновения рецидива (менее 6 мес после завершения терапии), 3–4-ю прогностические группы риска при постановке диагноза, морфоиммуногистохимический вариант В-НХЛ — ЛБ, мультисистемный и многоочаговый характер рецидива, поражение костного мозга. Так, из 28 больных с прогрессией В-НХЛ на фоне терапии 1-й линии летальный исход зарегистрирован у 25. Характер инициального статуса центральной нервной системы (ЦНС) также определял прогноз при рецидиве В-НХЛ. При рецидиве у больных с инициальным поражением ЦНС ОВ составила 10 ± 7 %, тогда как при отсутствии поражения ЦНС в дебюте заболевания — 33 ± 6 % ($p = 0,13$). В случаях инициально 1–2-й прогностических групп риска и последующего развития рецидива В-НХЛ ОВ составила 50 ± 13 % по сравнению с 21 ± 5 % у пациентов 3–4-й групп риска ($p < 0,02$) [11].

Крупнейший ретроспективный анализ результатов лечения 639 детей и подростков с р/р НХЛ был представлен В. Burkhardt и соавт. на 6-м Международном симпозиуме по неходжкинским лимфомам у детей, подростков и молодых взрослых (ISCAYANHL). У па-

циентов с р/р В-НХЛ 8-летняя ОВ составила 35 %, с ЛБ — 29 %, с диффузной В-крупноклеточной лимфомой — 50 % и с первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой — 41 % [12].

Факторами, снижающими показатели выживаемости при р/р ЛБ, являются не только рефрактерное течение ЛБ, раннее развитие рецидива, инициальное поражение ЦНС и 3–4-я группы риска, но и биологические особенности опухоли. Так, обнаружение гиперактивации гена *TP53* при ЛБ ассоциировано с плохим прогнозом и высокой вероятностью рецидива или рефрактерного течения заболевания [13, 14].

В проспективном исследовании Детской онкологической группы США (COG) 7 из 20 пациентов с рецидивами В-НХЛ достигли повторной ремиссии при использовании схемы R-ICE, ауто- или алло-ТГСК и живы [3]. В ретроспективном исследовании, проведенном в Великобритании, выжили только 9 из 27 больных р/р В-НХЛ — все, кому была проведена ТГСК (8 — аутологичная, 1 — аллогенная) при достижении полного противоопухолевого ответа [10]. По данным французского ретроспективного исследования, включившего 33 пациентов с р/р В-НХЛ, 5-летняя ОВ у больных с полным ответом перед ТГСК составила 75 % (95 % доверительный интервал 46,8–91,1 %), тогда как при частичном ответе — 33,3 % (95 % доверительный интервал 9,7–70 %) [5]. Кроме того, в этом исследовании не выявлены различия в выживаемости в зависимости от вида ТГСК. Преимущества алло-ТГСК по сравнению с аутологичной ТГСК при лечении р/р В-НХЛ в настоящее время не показаны. Эффект «трансплантат против лимфомы» был уравновешен более высокой смертностью, связанной с трансплантацией при алло-ТГСК (16 %) по сравнению с ауто-ТГСК (7 %). Смертность от рефрактерного течения В-НХЛ после ТГСК оставалась одинаково высокой, без различий между алло- и ауто-ТГСК (34 и 31 % соответственно) [15].

Нет однозначного ответа на вопрос, имеет ли преимущество выполнение тандемной ТГСК при р/р В-НХЛ. Тем не менее в 2 исследованиях, включивших небольшое число пациентов, было показано повышение показателей выживаемости пациентов с р/р В-НХЛ при проведении миелоаблативного предтрансплантационного кондиционирования с последующей ауто-ТГСК, а затем — режима кондиционирования сниженной интенсивности и алло-ТГСК [5, 16, 17].

Весьма перспективным направлением клеточной терапии при лечении р/р В-НХЛ является применение CAR-T-клеток (CAR — химерный антигенный рецептор). Создаются CD19⁺-CAR-T, CD20⁺-CAR-T, CD22⁺-CAR-T. Опыт их использования при р/р ЛБ весьма обнадеживает. Так, выживаемость в течение 18 мес после инфузии CAR-T-клеточного продукта составила 78 %, но частота осложнений и развития жизнеугрожающих состояний оказалась весьма высокой. Синдром выброса цитокинов III–IV степеней отмечался

у 34,8 % детей, нейротоксичность — у 21,7 % и наиболее выраженными токсическими проявлениями были на 6–11-й день после введения CAR-T-клеточного продукта [18].

Современные возможности таргетной терапии в лечении рецидивирующих/рефрактерных форм неходжкинских лимфом из зрелых В-клеток

В целях достижения более высоких показателей выживаемости при р/р В-НХЛ изучаются новые подходы с использованием таргетной терапии [19]. Первым таргетным препаратом, включенным в режимы полихимиотерапии (ПХТ) при лечении В-НХЛ у детей, стал ритуксимаб. Несмотря на отсутствие сравнительных исследований по анализу эффективности ритуксимаба в терапии 2-й линии В-НХЛ у пациентов, ранее получавших ритуксимаб, данный препарат включается в схему ICE, демонстрируя свои эффективность и безопасность при лечении р/р В-НХЛ [20].

Относительно новой мишенью для действия таргетных препаратов стала тирозинкиназа Брутона, которая обеспечивает выживаемость и деление В-клеток. Ибрутиниб является ингибитором тирозинкиназы Брутона и в комбинации с ритуксимабом или леналидомидом хорошо зарекомендовал себя в лечении диффузной В-крупноклеточной лимфомы у взрослых [21, 22].

Биспецифические антитела (анти-CD19/CD3 — блинатумомаб и анти-CD20/CD3 — одронекстамаб) против антигенов зрелых В-клеток начинают активно использоваться в лечении р/р В-НХЛ, демонстрируя противоопухолевую эффективность и приемлемый профиль токсичности (низкая частота развития синдрома выброса цитокинов и нейротоксичности) [23].

Рецептор программированной клеточной гибели PD-1 и его лиганды PD-L1/PD-L2 наряду с CTLA4 — представители иммунологических контрольных точек. Опухолевые клетки способны использовать PD-L1-сигнальный путь для предотвращения активации опухолевых Т-лимфоцитов и таким образом уклоняются от распознавания иммунной системой. В настоящее время одним из перспективных методов иммунотерапии опухолей является применение анти-PD-L1-моноклональных антител, приводящих к реактивации специфического противоопухолевого иммунного ответа. Оценка уровня экспрессии молекулы PD-L1 рассматривается как потенциальный биомаркер прогноза на анти-PD-1-/PD-L1-иммунотерапию. PD-L1 aberrантно экспрессируется при некоторых эпителиальных злокачественных новообразованиях и лимфомах, например при лимфоме Ходжкина и В-НХЛ [24]. Считается, что добавление ингибитора иммунных контрольных точек усиливает эффект антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности ритуксимаба [25]. При анализе иммуногистохимических образцов опухоли при ЛБ экспрессия PD-L1

отмечалась в небольшом количестве случаев. Чаше PD-L1 экспрессировался в инфильтрирующих опухоли лимфоцитах, а также отмечался в макрофагах — от 35 до 70 % от общего количества макрофагов, составляющих микроокружение опухоли [26]. Изучение опухолевого клеточного микроокружения позволило подтвердить его роль в прогрессии злокачественной опухоли, ответе на противоопухолевое лечение и уклонении от иммунного надзора. В связи с полученными данными таргетное воздействие на клеточное окружение при лимфомах является перспективным и многообещающим направлением современной фундаментальной и клинической онкогематологии [27].

Клинический случай

Пациент М., 18.12.2014 года рождения, впервые был направлен в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в августе 2019 г., когда при обследовании по месту жительства по поводу абдоминального болевого синдрома по данным инструментальных обследований были обнаружены конгломерат лимфатических узлов в средостении, а также очаговые изменения в почках и печени. Наследственность в отношении злокачественных опухолей у ребенка и его родителей не отягощена.

В условиях НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина пациент был комплексно обследован (рис. 1). Данные компьютерной томографии (КТ) позволили заподозрить лимфому. Больному 10.08.2019 была проведена лапароскопическая биопсия сегмента S6 печени. Результат гистологического исследования: в печени картина бластного варианта лимфомы из клеток среднего размера с пиронинофильным ободком узкой цитоплазмы и многочисленными макрофагами, нагруженными клеточным детритом, создающими эффект «звездного неба». При проведении полимеразной цепной реакции клональность по α/β - и γ/δ -цепям Т-клеточного рецептора не обнаружена. Результаты иммуногистохимического и цитогенетического исследований (обнаружение транслокации $t(8;14)(q24;q32)$) позволили установить диагноз ЛБ.

Установлен клинический диагноз: ЛБ с поражением почек, печени, поджелудочной железы, лимфатических узлов брюшной полости, забрюшинных лимфатических узлов, легких, бронхопульмональных лимфатических узлов справа, III стадия, 4-я группа риска.

Больной был включен в протокол rB-NHL-BFM 95red [28]. После 2 блоков AA + R, BB + R по данным рентгеновской КТ с внутривенным контрастированием достигнут полный противоопухолевый эффект, что позволило проводить дальнейшее лечение без ритуксимаба и редуцировать общее число блоков ПХТ с 6 до 5. Программное блоковое противоопухолевое лечение больного завершено в ноябре 2019 г. При контрольных динамических обследованиях до апреля 2021 г. сохранялась полная ремиссия ЛБ.

Однако в начале октября 2021 г. у больного появились жалобы на увеличение шейных лимфатических узлов,

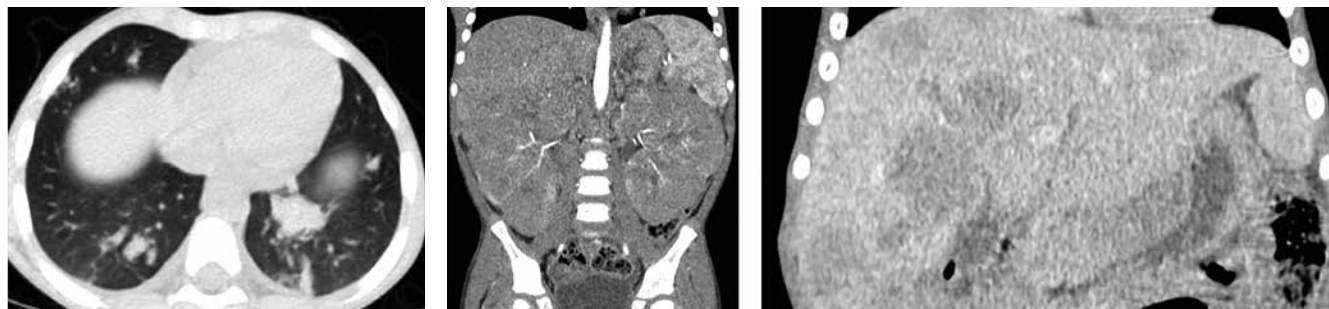


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием (09.08.2019): в легких определяются множественные очаги и фокусы уплотнения размерами от 0,3 до 2,0 см, увеличенные лимфатические узлы в корне правого легкого. Почки увеличены в размерах за счет многоузловых образований от 0,8 до 1,5 см. Печень увеличена, структура неоднородна за счет очаговых изменений от 0,6 до 3,0 см, в брюшной полости и забрюшинно определяются конгломераты лимфатических узлов размерами 3 × 5 см. Поджелудочная железа неоднородная за счет очаговых изменений 3,0 × 1,6 × 2,3 см в области хвоста

Fig. 1. Computed tomography of the chest and abdomen with intravenous contrast (09.08.2019): in the lungs multiple foci of consolidation measuring from 0.3 to 2.0 cm are detected, enlarged lymph nodes in the right pulmonary hilum. The kidneys are enlarged in size due to multinodular formations from 0.8 to 1.5 cm. The liver is enlarged, the structure is heterogeneous due to focal formations from 0.6 to 3.0 cm. In the abdominal cavity and retroperitoneum there are conglomerates of lymph nodes measuring 3 × 5 cm. The pancreas is heterogeneous due to focal formations measuring 3.0 × 1.6 × 2.3 cm in the tail area



Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием (01.11.2021): определяется увеличение размера переднего средостения за счет конгломерата лимфатических узлов с вовлечением вилочковой железы, легких, опухолевые очаги в обеих почках

Fig. 2. Computed tomography of the chest and abdomen with intravenous contrast (01.11.2021): an increase in anterior mediastinum size is determined due to a conglomerate of lymph nodes involving the thymus, lungs; tumor foci in both kidneys

кашель. Пациент получал антибактериальную и симптоматическую терапию по месту жительства, на фоне которой уменьшился кашель, но лимфатические узлы оставались без динамики. По месту жительства 20.10.2021 была выполнена КТ органов грудной клетки, при которой обнаружен конгломерат лимфатических узлов в средостении размером 2,9 × 3,6 см.

В целях исключения рецидива ЛБ пациент был направлен в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где на основании данных КТ с внутривенным контрастированием были выявлены множественные шейные лимфатические узлы с обеих сторон размерами до 2,0 × 1,4 см с нарушенной структурой, в легких — множественные очаги размерами от 0,3 до 0,7 см (рис. 2). Средостение увеличено в передневерхних отделах за счет лимфатических узлов всех групп. Вилочковая железа не дифференцируется. Общий размер опухолевого конгломерата 10,3 × 7,0 × 12,0 см. Почки значительно деформированы с множественными очагами пониженной плотности.

В целях морфологической верификации выявленных при КТ изменений пациенту 01.11.2021 была проведена биопсия шейного лимфатического узла. Результат гистологического исследования: ЛБ. При иммуногистохимическом исследовании в клетках лимфомы обнаружена экспрессия CD20, CD79a, CD10, Vcl-6, Ki-67 в 100 % клеток. Не выявлена экспрессия Vcl-2, TP53. Методом полимеразной цепной реакции клональность по цепям Т-клеточного рецептора не обнаружена. Полученные данные позволили констатировать рецидив I с поражением лимфатических узлов шеи с обеих сторон, средостения, легких, обеих почек.

В связи с хорошим ответом на проводимую в дебюте заболевания терапию и поздним сроком развития рецидива (более 21 мес от завершения терапии I-й линии) принято решение начать лечение по протоколу B-NHL-BFM 95 с включением комбинации таргетных препаратов: ритуксимаба и ибрутиниба. Полный эффект был достигнут после 2 курсов ПХТ, в связи с чем пациенту был выполнен аферез гемопоэтических стволовых клеток

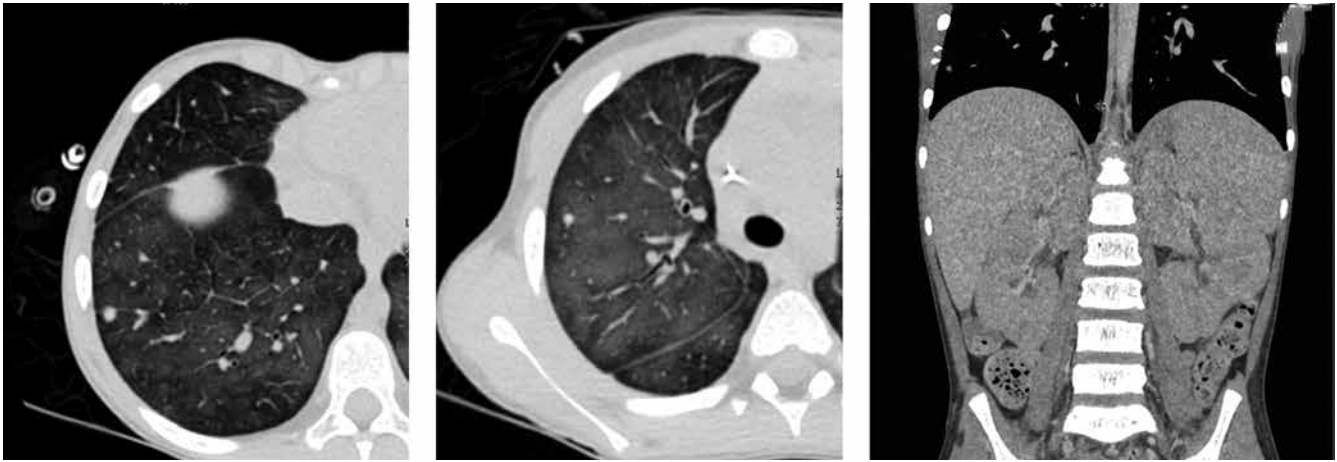


Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием (14.06.2022): картина двустороннего полисегментарного специфического (опухолевого?) поражения легочной ткани, нельзя исключить интерстициальный отек легких. Паренхима неоднородная за счет очаговых изменений размерами до 0,6 см. На уровне ворот печени и паракавально — увеличенные до 1,0 см лимфатические узлы. Почки увеличены (правая 10,6 × 5,6 × 5,0 см, левая 10,5 × 5,5 × 6,5 см), структура неоднородная с включениями повышенной плотности

Fig. 3. Computed tomography of the chest and abdomen with intravenous contrast (14.06.2022): bilateral polysegmental specific (tumor?) lung tissue damage; interstitial pulmonary edema cannot be excluded. The parenchyma is heterogeneous due to focal formations measuring up to 0.6 cm. At the level of the porta hepatis and paracavally there are enlarged lymph nodes up to 1.0 cm. The kidneys are enlarged (right 10.6 × 5.6 × 5.0 cm, left 10.5 × 5.5 × 6.5 cm), heterogeneous structure with increased density inclusions

для выполнения последующей ауто-ТГСК. Полный эффект сохранялся после 4 курсов терапии и 28.02.2022 пациенту была проведена ауто-ТГСК, чему предшествовал режим кондиционирования в составе ломустина, мелфалана, этопозиды, цитарабина.

Приживление трансплантата по лейкоцитарному росту отмечено на +12-е сутки на фоне стимуляции гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (в общем анализе крови количество лейкоцитов $1,9 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $0,6 \times 10^9/\text{л}$), по тромбоцитарному росту — на +32-е сутки (в общем анализе крови количество тромбоцитов $39 \times 10^9/\text{л}$, без заместительных трансфузий тромбоконцентратом). Наблюдались осложнения терапии: медикаментозно-индуцированная аплазия костного мозга, нейтропенический энтероколит I степени, орофарингеальный мукозит I степени, токсидермия II степени. Осложнения были успешно разрешены на фоне проводимой сопроводительной терапии.

При плановом обследовании в общем анализе крови 10.06.2022 отмечались лейкоцитоз до $31 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения $117 \times 10^9/\text{л}$, бластные клетки 69 %. По данным цитологического исследования костного мозга 14.06.2022 подтвержден рецидив ЛБ — пунктат костного мозга мономорфный, бластные клетки составляют 86,8 %, в основном мезоформы с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, округлыми ядрами, выраженной базофилией цитоплазмы и умеренной вакуолизацией. Результат цитохимических исследований: миелопероксидаза — отрицательно, липиды — отрицательно, PAS-реакция отрицательная, неспецифическая эстераза — отрицательно. По морфологическим данным бластные клетки можно отнести к лимфобластам типа L3. По данным иммунофенотипирования бластных

клеток костного мозга (патологический опухолевый клон $\text{CD}19^+/\text{CD}20^+/\text{CD}10^+/\text{IgM}^+/\text{CD}3^-/\text{TdT}^-/\text{CD}34^-$) и цитогенетического исследования (обнаружена транслокация $t(8;14)(q24;q32)$) констатирован рецидив ЛБ. Дополнительные патологические клоны опухолевых клеток, цитогенетические aberrации и клональность по цепям T-клеточного рецептора не выявлены.

Полученные лабораторные и инструментальные (рис. 3) данные позволили констатировать рецидив П с поражением легких, лимфатических узлов брюшной полости, почек, костного мозга. По жизненным показаниям было решено начать попытку терапии 3-й линии: ниволумаб 1,8 мг/кг в сочетании с курсом ПХТ по схеме R-ICE на фоне профилактики синдрома острого лизиса опухоли.

С 15.06.2022 по 24.08.2022 пациенту была проведена терапия 3-й линии: 2 курса по схеме R-ICE + ниволумаб. После первого введения ниволумаба (15.06.2022) и ритуксимаба (17.06.2022) у пациента 18.06.2022 отмечалось развитие синдрома острого лизиса опухоли с повышением уровня мочевой кислоты до 415 мкмоль/л, уровни мочевины — 30,19 ммоль/л, креатинина — 160 мкмоль/л, фосфора — 5,67 ммоль/л, лактатдегидрогеназы — 1623,3 Ед/л. Состояние потребовало проведения 1 сеанса гемодиализа.

Первое введение ниволумаба осложнилось развитием иммуноопосредованного пневмонита. Проведенная терапия дексаметазоном оказалась эффективной. При последующих введениях ниволумаба осложнений не зафиксировано [29].

При контрольных обследованиях после 1 курса противоопухолевого лекарственного лечения отмечена санация костного мозга, а по данным КТ с внутривенным контрастированием — частичный регресс опухоли в виде

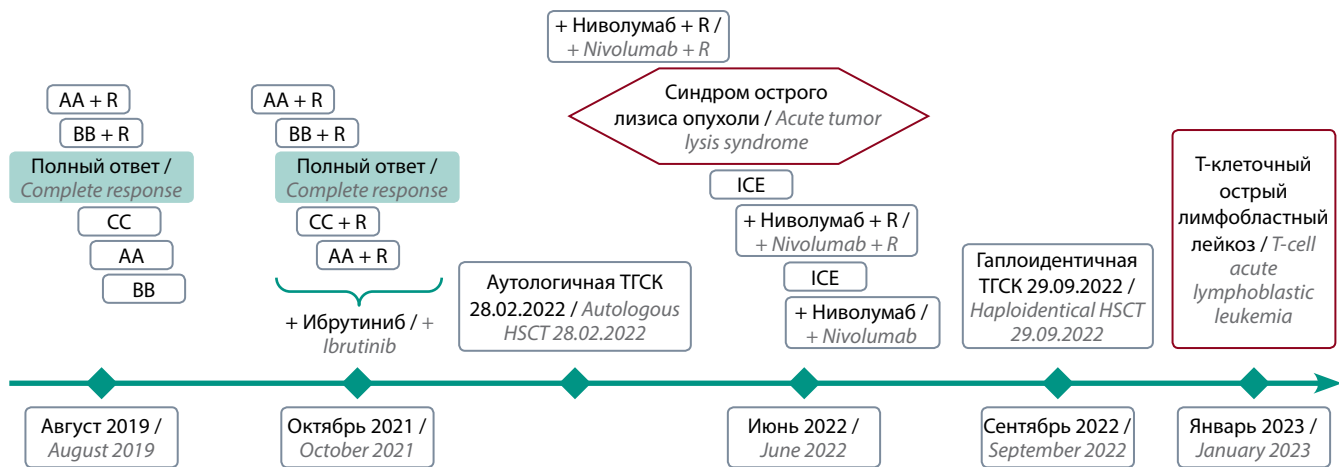


Рис. 4. Схема терапии лимфомы Беркитта у пациента М. R — ритуксимаб; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ICE — ифосфамид, карбоплатин, этопозид

Fig. 4. Treatment regimen for Burkitt's lymphoma in patient M. R — rituximab; HSCT — hematopoietic stem cell transplantation; ICE — iphosphamide, carboplatin, etoposide

нормализации структуры почек, отсутствия признаков их опухолевого поражения. Со стороны легочной ткани сохранялись признаки опухолевого поражения.

В связи с положительной динамикой было принято решение продолжить терапию по схеме R-ICE + ниволумаб. После 2-го курса данной терапии констатирован полный противоопухолевый эффект. Изменения в легочной ткани уменьшились, но по-прежнему присутствовали и для уточнения их природы была выполнена биопсия легкого. При гистологическом исследовании биоптата выявленные при КТ изменения соответствовали фиброзу.

Пациенту 29.09.2022 была проведена гаплоидентичная ТГСК от матери (в режиме кондиционирования использовались бендамустин, флударабин, ритуксимаб). Приживление лейкоцитарного ростка зафиксировано на +16-е сутки на фоне стимуляции гранулоцитарным колониестимулирующим фактором в дозе 5 мкг/кг в сроки 11.10.2022–16.10.2022 (в общем анализе крови количество лейкоцитов $1,6 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $0,5 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитарного — на +22-е сутки (в общем анализе крови количество тромбоцитов $35 \times 10^9/\text{л}$, без заместительных трансфузий тромбоконцентратом). Донорский химеризм на +30-й день ТГСК (01.11.2022) 99 % донорских клеток, на +90-й день (22.12.2022): CD3 — 99 % донорских клеток, CD34 — 10,3 % собственных клеток, химеризм общий — не менее 99 % донорских клеток.

Таким образом, окончательный клинический диагноз пациента М.: ЛБ с поражением почек, печени, поджелудочной железы, лимфатических узлов брюшной полости, забрюшинных лимфатических узлов, легких, бронхопульмональных лимфатических узлов справа, III стадия, 4-я группа риска; состояние после терапии по протоколу rB-NHL-BFM 95red; ремиссия I от декабря 2019 г.; рецидив I от октября 2021 г.; состояние после терапии по протоколу B-NHL-BFM 95 с ритуксимабом и ибрутинибом; ремиссия II от января 2022 г.; ауто-ТГСК от 28.02.2022; рецидив II от июня 2022 г.; состояние

после терапии по схеме ниволумаб + R-ICE; ремиссия III от августа 2022 г.; алло-ТГСК от HLA-гаплоидентичного донора (матери) от 29.09.2022 (рис. 4).

Через 4 мес после проведения гаплоидентичной ТГСК при плановом обследовании пациента 20.01.2023 в общем анализе крови отмечены признаки анемии, тромбоцитопении, в лейкоцитарной формуле выявлены бластные клетки 12,6 %.

Данные миелограммы (20.01.2023): пунктат костного мозга клеточный, мезоморфный. Бластные клетки составляют 76,0 %, в основном мезоформы с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, округлыми ядрами, умеренной базофилией и умеренной вакуолизацией цитоплазмы. По морфологическим признакам бластные клетки можно отнести к лимфобластам. При проведении иммунофенотипирования бластной популяции клеток выявлена экспрессия следующих маркеров: CD13 — 53 %; CD1a — 100 %; CD2 — 100 %; CD4 — 100 %; CD5 — 100 %; CD7 — 100 %; CD8 — 100 %; HLA-DR — 25 %; iCD3 (цитоплазматический) — 58 %; iCD79a (цитоплазматический) — 78 %; CD117 — 0 %; CD11b — 0 %; CD14 — 0 %; CD16 — 0 %; CD19 — 0 %; CD33 — 0 %; CD34 — 0 %; CD3 — 3 %; CD45 — 100 %; CD56 — 0 %; TcR-ab — 2 %; TcR-gd — 0 %; iMPO (цитоплазматический) — 0 %.

Иммунофенотип бластной популяции $CD1a^+/CD2^+/CD4^+/CD5^+/CD7^+/CD8^+/CD13^+/CD45^+/HLA-DR^+/iCD3^+/iCD79a^+$ соответствовал острому лимфобластному лейкозу, вариант Т-III (кортикальный) с коэкспрессией CD13, iCD79a.

Методом полимеразной цепной реакции обнаружена клональность по γ -цепи Т-клеточного рецептора.

По данным КТ с внутривенным контрастированием (исследованы брюшная полость, грудная клетка) признаков поражения органов и систем не выявлено.

Родители пациента приняли решение о продолжении лечения ребенка в другой клинике. Медицинскую документацию о проводимой терапии получить не удалось, но

по доступной информации течение Т-линейного острого лимфобластного лейкоза было рефрактерным и летальный исход констатирован 12.05.2023.

Обсуждение

Результаты лечения р/р ЛБ в настоящее время остаются неудовлетворительными. В целях повышения показателей выживаемости больных ведется поиск новых препаратов, влияющих на молекулярно-биологические основы лимфомагенеза. Убедительных данных о преимуществе одного режима перед другим в настоящее время в детской когорте больных нет, но имеются сведения о некотором повышении показателей ОВ при использовании схемы терапии R-VIC с включением идарубина [9]. Представленный наш клинический опыт является первым в России примером высокой эффективности режима терапии R-B-NHL-BFM 95 с ибрутинином у ребенка с поздним рецидивом ЛБ. При развившемся 2-м рецидиве полный противоопухолевый эффект был получен на фоне лечения по схеме ниволумаб + R-ICE. В настоящее время в литературе представлены единичные клинические случаи использования ниволумаба у пациентов с ЛБ.

Первый опыт использования ниволумаба у взрослого пациента описан в 2020 г. в University of California (Лос-Анджелес, США) [30]. Пациент 72 лет с ЛБ получал противоопухолевое лечение по схемам R-CODOX-M и R-IVAC с плохим ответом. Клетки опухоли характеризовались слабой экспрессией PD-L1, но небольшое количество макрофагов и лимфоцитов в ткани опухоли оказались PD-L1⁺. С учетом плохого ответа на лечение была проведена смена терапии на новую комбинацию препаратов: ритуксимаб, ниволумаб (480 мг 1 раз в 4 нед), леналидомид (был отменен после 10 дней в связи с плохой переносимостью). После 4 мес терапии у пациента не отмечалось признаков заболевания.

Первое применение ниволумаба при ЛБ у детей представлено в 2019 г. в University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University (Чехия) [31]. Пациент 7 лет с ЛБ III стадии получил полный объем терапии, предусмотренной протоколом BFM B-NHL Registry 2012 с добавлением ритуксимаба. Через 6 нед после завершения программного лечения констатирован рецидив ЛБ. Противорецидивная терапия включала обинутузумаб 550 мг/м², ибрутиниб 140 мг/м² и 2 цикла химиотерапии по схеме ICE. Ответа на противорецидивную терапию не было, и с учетом выявленной мутации в гене *PI3K* был назначен специфический ингибитор *PI3K* иделалисиб в дозе 200 мг/м²/сут, а также ибрутиниб 140 мг/м²/сут. На основании результатов транскрипционного анализа опухолевой ткани были добавлены вальпроевая кислота для ингибирования деацетилазы гистонов (HDAC) в дозе 80 мг, ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждую 2-ю неделю курса терапии и циклофосфамид в дозе 25 мг/м² (в течение 7 дней) в сочетании с противоопухолевыми дендритными вакци-

нами (37 введений). Больной жив в течение 46 мес без признаков ЛБ.

Другой пациент в возрасте 12 лет по поводу ЛБ получал лечение по протоколу BFM B-NHL Registry 2012 с добавлением ритуксимаба, но после 2 курсов ПХТ был достигнут лишь частичный ответ. При контроле полноты противоопухолевого эффекта после 4 курсов лечения по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой выявлена остаточная опухоль с высокой метаболической активностью. Полученные данные стали показанием для перевода больного на 2-ю линию ПХТ в режиме R-ICE в сочетании с ниволумабом. Пациент достиг частичной ремиссии после 3-го цикла терапии, а затем продолжил лечение ниволумабом в монорежиме. После 12 нед приема ниволумаба констатирована 1-я полная ремиссия. На момент описания данного клинического наблюдения пациент жив без признаков ЛБ в течение 14 мес.

В представленном нами клиническом наблюдении полученная 2-я полная ремиссия была консолидирована ауто-ТГСК, а 3-я полная ремиссия — алло-ТГСК. Тем не менее через 4 мес после алло-ТГСК развился Т-линейный острый лимфобластный лейкоз. Проведение исследования методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) позволило бы выявить мутации в генах, определяющих и предрасполагающих развитие вторых злокачественных опухолей: *TP53*, *ETV6*, *PAX5*, *CEBPA*, *PTEN*, *BRIPI* и др. Описаны случаи вторичных лейкозов у пациентов с обнаружением герминальных мутаций в генах *CEBPA*, *GATA2*, *RUNX1* [32]. Поэтому всем пациентам с вторичными лейкозами в обязательном порядке необходимо проведение исследования данных генов. Но наличие лишь данных мутаций не является достаточным для возникновения вторичных лейкозов. К дополнительным факторам может относиться противоопухолевое лекарственное лечение, большой объем которого получил наш пациент.

Другим источником развившегося в посттрансплантационном периоде Т-линейного острого лимфобластного лейкоза могли стать донорские стволовые клетки. Лейкоз из донорских клеток (ЛДК) — очень редкое явление, возникающее менее чем в 0,1 % всех случаев алло-ТГСК. В центрах Европейской группы по трансплантации костного мозга (ЕВМТ) был проведен анализ, включивший 10 489 алло-ТГСК в период с декабря 1982 г. по сентябрь 2003 г. Было выявлено 14 случаев ЛДК, большинство с миелоидным фенотипом (7 случаев острого миелоидного лейкоза, 3 — острого лимфобластного лейкоза, 3 — миелодиспластического синдрома, 1 — хронического миелоидного лейкоза) [33]. Частота, потенциальные патогенетические факторы, терапевтические возможности и прогноз пациентов, страдающих ЛДК, а также риск лейкоза у их доноров четко не определены [34]. Было предложено несколько сценариев для объяснения

патофизиологии ЛДК, но механизмы остаются в значительной степени неизвестными. Дефектное микроокружение реципиента, вызванное химиотерапевтическими и/или лучевыми повреждениями, дефекты иммунного надзора, вирусная трансфекция, укорочение теломера, скрытый лейкоз в донорских клетках, предлейкемические мутации в донорских клетках — вот лишь некоторые предположения о возникновении ЛДК. Вариант возникшего ЛДК, отмеченные в лейкоэмических клетках цитогенетические аберрации не зависели от исходного заболевания реципиента. Среднее время развития ЛДК после алло-ТГСК составляет 17 (4–164) мес. Не доказано влияние того или иного режима предтрансплантационного кондиционирования, типа донора, проведения манипуляции с трансплантатом, особенностей профилактики реакции «трансплантат против хозяина» или последующих осложнений в развитии ЛДК. Ни у одного из доноров стволовых клеток не развились гематологические злокачественные новообразования (средний период наблюдения 9 (6–30) лет).

Заключение

Изучение молекулярно-биологических основ лимфомагенеза открывает перспективы применения таргетных и иммунных препаратов. Примерами таких противоопухолевых агентов, которые могут использоваться при лечении р/р ЛБ, являются ибрутиниб и ниволумаб, наряду с ритуксимабом и схемами терапии 2-й линии (R-ICE). Последующая ауто-/алло-ТГСК при достижении полного противоопухолевого ответа является эффективным методом консолидации ремиссии. Пациенты после ТГСК подвержены повышенному риску вторичных злокачественных новообразований, а также редкой, но описанной возможности развития ЛДК. В связи с этим наблюдение за больными в посттрансплантационном периоде должно включать не только оценку функции трансплантата, коррекции дозы иммуносупрессантов, инструментальные исследования, направленные на контроль полноты ремиссии, но и мониторинг в отношении развития других опухолей, в ряде случаев с проведением NGS.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Барях Е.А., Тюрина Н.Г., Воробьев В.И. и др. Двенадцатилетний опыт терапии лимфомы Беркитта по протоколу ЛБ-М-04. Терапевтический архив 2015;87(7):4–14. Baryakh E.A., Tyurina N.G., Vorobiev V.I. et al. Twelve years of experience in Burkitt's lymphoma treatment using LB-M-04 protocol. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive 2015;87(7):4–14. (In Russ.).
2. Woessmann W., Zimmermann M., Meinhardt A. et al. Progressive or relapsed Burkitt lymphoma or leukemia in children and adolescents after BFM-type first-line therapy. Blood 2020;135(14):1124–32. DOI: 10.1182/blood.2019003591
3. Griffin T.C., Weitzman S., Weinstein H. et al. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 2009;52(2):177–81. DOI: 10.1002/pbc.21753
4. Osumi T., Mori T., Fujita N. et al. Relapsed/refractory pediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with rituximab combination therapy: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Pediatr Blood Cancer 2016;63(10):1794–9. DOI: 10.1002/pbc.26105
5. Rigaud C., Auperin A., Jourdain A. et al. Outcome of relapse in children and adolescents with B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature acute leukemia: a report from the French LMB study. Pediatr Blood Cancer 2019;66(9):e27873. DOI: 10.1002/pbc.27873
6. Philip T., Hartmann O., Pinkerton R. et al. Curability of relapsed childhood B-cell non-Hodgkin's lymphoma after intensive first line therapy: a report from the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. Blood 1993;81(8):2003–6.
7. Atra A., Gerrard M., Hobson R. et al. Outcome of relapsed or refractory childhood B-cell acute lymphoblastic leukaemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma treated with the UKCCSG 9003/9002 protocols. Br J Haematol 2003;112(4):965–8. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02647.x
8. Attarbaschi A., Dworzak M., Steiner M. et al. Outcome of children with primary resistant or relapsed non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia after intensive first-line treatment: a population-based analysis of the Austrian Cooperative Study Group. Pediatr Blood Cancer 2005;44(1):70–6. DOI: 10.1002/pbc.20121
9. Fujita N., Mori T., Mitsui T. et al. Lymphoma Committee of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. The role of hematopoietic stem cell transplantation with relapsed or primary refractory childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia: a retrospective analysis of enrolled cases in Japan. Pediatr Blood Cancer 2008;51(2):188–92. DOI: 10.1002/pbc.21585
10. Anoop P., Sankpal S., Stiller C. et al. Outcome of childhood relapsed or refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma and acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma 2012;53(10):1882–8. DOI: 10.3109/10428194.2012.677534
11. Kim H., Park E.S., Lee S.H. et al. Clinical outcome of relapsed or refractory Burkitt lymphoma and mature B-cell lymphoblastic leukemia in children and adolescents. Cancer Res Treat 2014;46(4):358–65. DOI: 10.4143/crt.2013.047
12. Burkhardt B., Taj M., Garnier N. et al. Treatment and outcome analysis of 639 relapsed non-hodgkin lymphomas in children and adolescents and resulting treatment recommendations. Cancers 2021;13(9):2075. DOI: 10.3390/cancers13092075
13. Zhang Q., Zhu X., Liu B. et al. Case report: sandwich therapy of CAR-T combined with ASCT: sequential CAR-T cell therapy with ASCT after remission with CAR-T therapy caused long-term survival in a patient with relapsed/refractory Burkitt's lymphoma with TP53 mutations. Front Immunol 2023;14:1127868. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1127868

14. Newman A.M., Zaka M., Zhou P. et al. Genomic abnormalities of TP53 define distinct risk groups of paediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 2022;36(3):781–9. DOI: 10.1038/s41375-021-01444-6
15. Giulino-Roth L., Ricafort R., Kernan N.A. et al. Ten-year follow-up of pediatric patients with non-Hodgkin lymphoma treated with allogeneic or autologous stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(12):2018–24. DOI: 10.1002/pbc.24722
16. Gardenswartz A., Mehta B., El-Mallawany N. et al. Safety and efficacy of myeloablative conditioning autologous stem cell transplantation, targeted immunotherapy, and reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in children, adolescents, and young adults with relapsed/refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma [abstract]. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(Suppl):S412.
17. Herrera A.F., Chen L., Khajavian S. et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable remission in patients with primary mediastinal large B cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(12):2383–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.07.041
18. Liu Y., Deng B., Hu B. et al. Sequential different B-cell antigen-targeted CAR T-cell therapy for pediatric refractory/relapsed Burkitt lymphoma. *Blood Adv* 2022;6(3):717–30. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004557
19. Moleti M.L., Testi A.M., Foà R. Treatment of relapsed/refractory paediatric aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2020;189(5):826–43. DOI: 10.1111/bjh.16461
20. Frazer J.K., Li K.J., Galaray P.J. et al. Excellent outcomes in children and adolescents with CNS+ Burkitt lymphoma or other mature B-NHL using only intrathecal and systemic chemoimmunotherapy: results from FAB/LMB96 and COG ANHL01P1. *Br J Haematol* 2019;185(2):374–7. DOI: 10.1111/bjh.15520
21. Goy A., Ramchandren R., Ghosh N. et al. Ibrutinib plus lenalidomide and rituximab has promising activity in relapsed/refractory non-germinal center B-cell-like DLBCL. *Blood* 2019;134(13):1024–36. DOI: 10.1182/blood.2018891598
22. Younes A., Sehn L.H., Johnson P. et al. Randomized phase III trial of ibrutinib and rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in non-germinal center B-cell diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37(15):1285–95. DOI: 10.1200/JCO.18.02403
23. Bock A.M., Nowakowski G.S., Wang Y. Bispecific antibodies for non-Hodgkin lymphoma treatment. *Curr Treat Options Oncol* 2022;23(2):155–70. DOI: 10.1007/s11864-021-00925-1
24. Fisher K.E., Ferguson L.S., Coffey A.M. et al. Programmed cell death ligand 1 expression in aggressive pediatric non-Hodgkin lymphomas: frequency, genetic mechanisms, and clinical significance. *Haematologica* 2022;107(8):1880–90. DOI: 10.3324/haematol.2021.280342
25. Smith S.D., Till B.G., Shadman M.S. et al. Pembrolizumab with R-CHOP in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: potential for biomarker driven therapy. *Br J Haematol* 2020;189(6):1119–26. DOI: 10.1111/bjh.16494
26. Granai M., Mundo L., Akarca A.U. et al. Immune landscape in Burkitt lymphoma reveals M2-macrophage polarization and correlation between PD-L1 expression and non-canonical EBV latency program. *Infect Agent Cancer* 2020;15:28. DOI: 10.1186/s13027-020-00292-w
27. Liu Y., Zhou X., Wang X. Targeting the tumor microenvironment in B-cell lymphoma: challenges and opportunities. *J Hematol Oncol* 2021;14(1):125. DOI: 10.1186/s13045-021-01134-x
28. Валиев Т.Т. Лимфома Беркитта у детей: 30 лет терапии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2020;99(4):35–41. Т.Т. Валиев. Burkitt lymphoma in children: 30 year treatment experience. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics n.a. G.N. Speransky* 2020;99(4):35–42. (In Russ.).
29. Утешева К.И., Валиев Т.Т., Игнатенко О.А. и др. Клинический случай иммуноопосредованного пневмонита после терапии ниволумабом у пациента с лимфомой Беркитта. *Онкогематология* 2023;18(1):121–5. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-121-125
30. Colton B.S., Hornstein N., Timmerman J. et al. Nivolumab treatment of Burkitt lymphoma: a case report. *Ann Intern Med* 2021;174(4):567–8. DOI: 10.7326/L20-1090
31. Polaskova K., Merta T., Martincekova A. et al. Comprehensive molecular profiling for relapsed/refractory pediatric Burkitt lymphomas-retrospective analysis of three real-life clinical cases-addressing issues on randomization and customization at the bedside. *Front Oncol* 2020;9:1531. DOI: 10.3389/fonc.2019.01531
32. Brown A.L., Hahn C.N., Scott H.S. Secondary leukemia in patients with germline transcription factor mutations (*RUNX1*, *GATA2*, *CEBPA*). *Blood* 2020;136(1):24–35. DOI: 10.1182/blood.2019000937
33. Hertenstein B., Hambach L., Bacigalupo A. et al. Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Development of leukemia in donor cells after allogeneic stem cell transplantation – a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2005;90(7):969–75.
34. Wiseman D.H. Donor cell leukemia: a review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(6):771–89. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.10.010

Вклад авторов

Т.Т. Валиев, А.А. Хачатрян, С.В. Горячева, Н.А. Батманова, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, окончательное одобрение статьи.

Все авторы внесли равный вклад.

Authors' contributions

T.T. Valiev, A.A. Khachatryan, S.V. Goryacheva, N.A. Batmanova, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva: concept and design development, provision of research materials, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval.

All authors contributed equally to the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

А.А. Хачатрян / A.A. Khachatryan: <https://orcid.org/0000-0002-5803-3863>

С.В. Горячева / S.V. Goryacheva: <https://orcid.org/0000-0001-5136-9172>

Н.А. Батманова / N.A. Batmanova: <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

К.И. Киргизов / K.I. Kirgizov: <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

С.Р. Варфоломеева / S.R. Varfolomeeva: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-51-55>

Очень хорошая частичная ремиссия – предиктор выживаемости без прогрессирования пациентов с множественной миеломой

А.С. Лучинин¹, С.В. Семочкин^{2,3}

¹ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 610027 Киров, ул. Красноармейская, 72;

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

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

Контакты: Александр Сергеевич Лучинин glivec@mail.ru

Цель исследования – изучение достижения очень хорошей частичной ремиссии или лучшего ответа на лечение (ОХЧР+) в качестве суррогатного предиктора выживаемости без прогрессирования (ВБП) у больных множественной миеломой.

Материалы и методы. Выполнен систематический обзор литературы в базе данных MEDLINE (2010–2023 гг.) и среди материалов гематологических и онкологических конгрессов (2020–2022 гг.) для выявления исследований, в которых сообщалось о медиане ВБП и частоте ОХЧР+. Взаимосвязь между медианой ВБП и частотой ОХЧР+ анализировалась с помощью взвешенной корреляции Спирмена и методом линейной регрессии. В анализе использовали данные из 182 оригинальных исследований, включая реальную клиническую практику, в которых приняли участие 34 443 пациента.

Результаты. Корреляция частоты ОХЧР+ с медианой ВБП была низкой, но статистически значимой (взвешенный по числу пациентов или по году публикации коэффициент Спирмена $r = 0,61$). В то же время в отдельных когортах пациентов сила корреляции частоты ОХЧР+ с ВБП была выше (для рефрактерной/рецидивирующей множественной миеломы $r = 0,69$, при терапии моноклональными антителами $r = 0,81$). Важными факторами, влияющими на ВБП, кроме достижения ОХЧР+, также являются линия терапии и аутологичная трансплантация стволовых клеток. Согласно финальной скорректированной модели линейной регрессии, с учетом названных факторов увеличение частоты ОХЧР+ на 1 процентный пункт прогнозирует прирост медианы ВБП на 0,21 мес.

Заключение. Полученные результаты подтверждают, что достижение ОХЧР+ является предиктором ВБП, который можно рассматривать в качестве универсальной ранней контрольной точки, определяющей прогноз течения множественной миеломы независимо от вида терапии.

Ключевые слова: множественная миелома, выживаемость без прогрессирования, очень хорошая частичная ремиссия, прогноз

Для цитирования: Лучинин А.С., Семочкин С.В. Очень хорошая частичная ремиссия – предиктор выживаемости без прогрессирования пациентов с множественной миеломой. Онкогематология 2024;19(1):51–5. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-51-55>

Very good partial remission predicts progression-free survival in patients with multiple myeloma

A.S. Luchinin¹, S.V. Semochkin^{2,3}

¹Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological Agency; 72 Krasnoarmeyskaya St., Kirov 610027, Russia;

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

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

Contacts: Aleksandr Sergeevich Luchinin glivec@mail.ru

Aim. To examine the role of very good partial response or better (VGPR+) as a surrogate predictor of progression-free survival (PFS) in multiple myeloma (MM) patients.

Materials and methods. A systematic literature review of MEDLINE database (2010–2023) and materials presented at hematology and cancer congresses (2020–2022) was performed to identify studies reporting median progression-free survival (PFS) and the rate of very good partial response (VGPR+). The study used Spearman's weighted correlation and linear regression methods to analyze the association between median PFS and VGPR+. A total of 34,443 patients were involved in 182 original studies that included real-world clinical practice data.

Results. Based on the number of patients or year of publication, the correlation between VGPR+ and median PFS was statistically significant (Spearman coefficient $r = 0.61$), but low. For refractory/recurrent MM ($r = 0.69$) and for monoclonal antibody therapy ($r = 0.81$), the correlation between VGPR+ and PFS was stronger. In addition to achieving VGPR+, the line of therapy and autologous stem cell transplantation also played an important role in determining PFS. Based on these factors, an increase of one percentage point in VGPR+ predicted a 0.21-month increase in median PFS in the final adjusted linear regression model.

Conclusion. In this study, VGPR+ was found to predict PFS, making it a universal early point of reference for MM prognosis regardless of the treatment type.

Keywords: multiple myeloma, progression-free survival, very good partial response, prognosis

For citation: Luchinin A.S., Semochkin S.V. Very good partial remission predicts progression-free survival in patients with multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(1):51–5. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-51-55>

Введение

Множественная миелома (ММ) — 2-я по распространенности гематологическая злокачественная опухоль. Ежегодно диагноз ММ ставят примерно 140 тыс. пациентам во всем мире [1]. Терапия ММ включает различные комбинированные схемы лечения с большим числом лекарственных препаратов из разных фармакологических групп: ингибиторов протеасом (бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб), иммуномодуляторов (леналидомид, помалидомид), моноклональных антител и их конъюгатов (даратумумаб, изатуксимаб, элотузумаб, белантамаб мафодотин) и др. Активно применяется высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией стволовых клеток (ауто-ТГСК), развивается направление CAR-T-клеточной терапии (CAR — химерный антигенный рецептор) [2]. Быстро увеличивающийся спектр терапевтических опций предоставляет возможность для широкого выбора методов терапии пациентов как с впервые диагностированной, так и с рефрактерной и рецидивирующей формами ММ.

Одобрение новых методов лечения основано на достижении конечных контрольных точек (end-points) в клинических исследованиях, таких как выживаемость без прогрессирования (ВБП) или общая выживаемость (ОВ). Ускоренное одобрение от регуляторных органов в некоторых случаях можно получить досрочно, используя более ранние контрольные точки, например ответ на лечение с последующим предоставлением дополнительных доказательств по выживаемости [3].

Поскольку продление жизни больных ММ является основным приоритетом для самих пациентов и врачей, важно изучать и понимать характер взаимосвязи между ранними и конечными точками, достигаемыми в процессе терапии. Например, ВБП можно считать суррогатным предиктором ОВ, а достижение отрицательного статуса минимальной остаточной болезни (МОБ) — суррогатным предиктором ВБП [4, 5]. В то же время количество исследований, посвященных

изучению корреляции первичного ответа на лечение больных ММ с ВБП и ОВ, остается малочисленным [6, 7]. Озвученная проблема требует более глубокого изучения, особенно на фоне активно меняющегося ландшафта клинических исследований. Очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) является одним из наиболее широко используемых критериев эффективности терапии больных ММ в реальной клинической практике (РКП). Согласно критериям Международной группы по изучению ММ, ОХЧР определяется как снижение уровня М-протеина в крови или моче на 90 % и более от исходного [8]. В отличие от МОБ и полного ответа, для подтверждения которого требуется выполнение теста иммунофиксации, правильная и своевременная диагностика ОХЧР доступна во всех гематологических отделениях и центрах с использованием электрофореза белков сыворотки и/или мочи.

Цель исследования — изучение достижения очень хорошей частичной ремиссии или лучшего ответа на лечение (ОХЧР+) в качестве суррогатного предиктора ВБП у больных ММ в интервенционных исследованиях, включая опубликованные данные РКП.

Материалы и методы

В процессе набора данных выполнен систематический обзор научных медицинских статей, связанных с лечением больных ММ, опубликованных в период с 2010 по 2023 г. в национальной медицинской библиотеке США MedLine (поисковая система PubMed). Также просмотрены рефераты гематологических конгрессов с 2020 по 2022 г. Найденные публикации подлежали включению в анализ, если они представляли собой интервенционные исследования (рандомизированные клинические испытания или РКП), в которых сообщалось о частоте ОХЧР+ и медиане ВБП у больных ММ независимо от линии и вида терапии, в том числе экспериментальные методы лечения. Извлеченные из публикаций данные, включая информацию о дизайне исследования, числе и профиле пациентов

записывали в заранее подготовленный табличный шаблон Excel для дальнейшего статистического анализа.

Для оценки взаимосвязи между частотой ОХЧР+ и ВБП применяли корреляцию Спирмена, взвешенную по размеру выборки в каждой группе исследования и по другим характеристикам. Согласно критериям Института качества и эффективности в здравоохранении (IQWiG), сила корреляционной взаимосвязи классифицировалась как низкая ($r \leq 0,7$), средняя ($0,7 < r < 0,85$) или высокая ($r \geq 0,85$) [9].

Для оценки прироста ВБП использовали нескорректированные и скорректированные модели линейной регрессии:

$$\text{медиана ВБП (в месяцах)} = \beta_0 + \beta_1 \times k,$$

где β_0 — интерсепт, β_1 — коэффициент для каждой единицы измерения предиктора k , например для ОХЧР+ — для каждого процентного пункта.

Допущения линейных регрессионных моделей были проверены с помощью диаграмм рассеяния. Корректирующие ковариаты включали линию терапии (1 или 2+), ауто-ТГСК, применение моноклональных антител.

Прогностическую ценность моделей определяли на основании таких критериев, как информационный критерий Акаике (AIC), байесовский информационный критерий (BIC), скорректированный коэффициент детерминации R^2 , а также среднеквадратичная ошибка.

Статистический анализ выполняли с использованием программного обеспечения R (версия 4.1.2; <https://www.R-project.org>) и RStudio.

Результаты

В процессе поиска литературы найдено 182 оригинальных исследования, в которых суммарно приняли участие 34443 пациента. Из них: рандомизированные клинические исследования — 67, нерандомизированные исследования — 74, данные РКТ — 41. В 59 исследованиях описывались результаты 1 линии терапии, в 124 — лечение рефрактерной/рецидивирующей ММ. Общее число уникальных терапевтических опций равнялось 102.

Корреляция частоты ОХЧР+ с медианой ВБП в общей группе была низкой (взвешенный по числу пациентов или по году публикации коэффициент Спирмена $r = 0,61$; $p < 0,0001$). Нескорректированный коэффициент корреляции частоты ОХЧР+ с медианой ВБП у пациентов в 1-й линии равнялся 0,4 ($p = 0,0001$), на 2+ линиях лечения — 0,69 ($p < 0,0001$) (рис. 1).

Значение коэффициента корреляции оставалось аналогичным по данным как клинических исследований, так и РКТ ($r = 0,61$; $p < 0,0001$). Исключение из выборки исследований, в которых для лечения пациентов с ММ применяли ауто-ТГСК, не влияло на результат. В то же время взвешенная корреляция Спир-

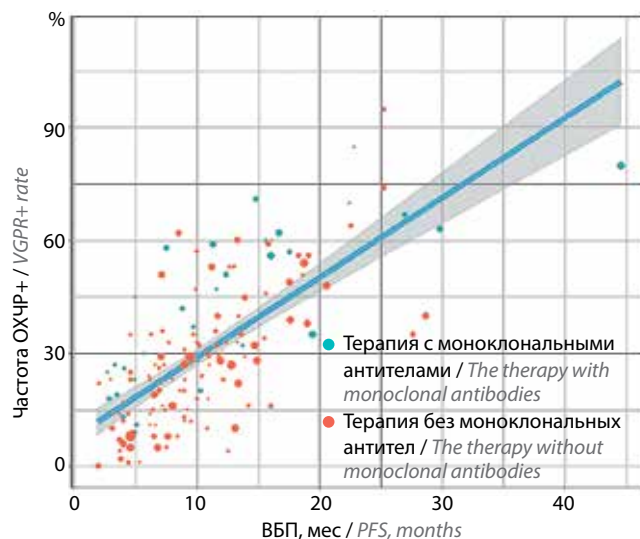


Рис. 1. Взаимосвязь между частотой ОХЧР+ и медианой ВБП по результатам интервенционных исследований у пациентов с множественной миеломой в 1-й линии терапии. Здесь и на рис. 2, 3: ОХЧР+ — очень хорошая частичная ремиссия или лучший ответ; ВБП — выживаемость без прогрессирования. На диаграмме рассеяния изображена линейная модель (центральная синяя линия), наложенная на исходные данные, а размер точек указывает на относительный размер выборки в каждом из исследований. Линия регрессии отражает направление и тенденцию распределения и взаимосвязи данных

Fig. 1. Data correlation between VGPR+ rate and median PFS in patients with multiple myeloma based on the results of interventional studies in the 1st line therapy patients. Here and in Fig. 2, 3: VGPR+ — very good partial response or better; PFS — progression-free survival. The scatterplot depicts a linear model (central blue line) overlaid on the original data, and the size of the dots indicates the relative sample size of each study. The regression line reflects the direction and trend of the data distribution and association

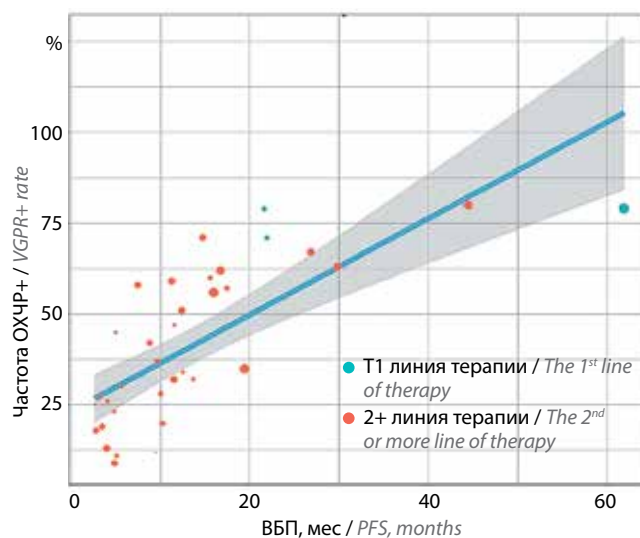


Рис. 2. Взаимосвязь между частотой ОХЧР+ и медианой ВБП у пациентов с множественной миеломой по результатам интервенционных исследований с применением моноклональных антител

Fig. 2. Data correlation between VGPR+ rate and median PFS in patients with multiple myeloma based on the results of interventional studies with using of monoclonal antibodies

мена с учетом применения в терапии моноклональных антител была средней ($r = 0,81$; $p < 0,0001$) (рис. 2).

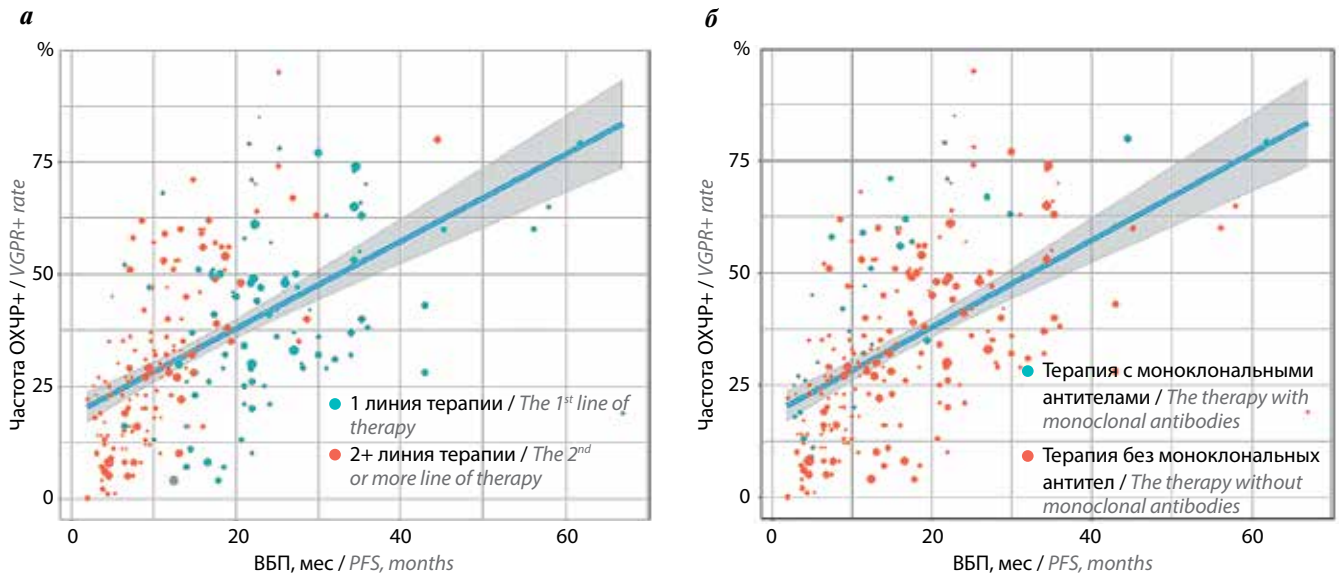


Рис. 3. Взаимосвязь между частотой ОХЧР+ и медианой ВБП у пациентов с множественной миеломой по результатам всех интервенционных исследований: а – стратификация по линиям терапии; б – стратификация по терапии с моноклональными антителами и без них
Fig. 3. Data correlation between VGPR+ rate and median PFS in patients with multiple myeloma based on the results of all interventional studies: а – stratification by therapy lines; б – stratification by therapy with or without monoclonal antibodies

Согласно общей линейной модели линейная взаимосвязь между частотой ОХЧР+ и ВБП была статистически значимой ($p < 0,0001$), при этом каждый процентный пункт увеличения частоты ОХЧР+ прогнозировал прирост медианы ВБП на 0,29 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,24–0,35) (рис. 3, а). Характеристики общей модели: AIC = 1689, BIC = 1699, $R^2 = 0,326$, среднеквадратичная ошибка на исходной выборке 65 (средняя ошибка предсказания ВБП ± 8 мес).

Когда к модели добавили линию терапии ММ, а также учли проведенную ауто-ТГСК, результат изменился и модель стала более точной. Каждый процентный пункт увеличения частоты ОХЧР+ предсказывал прирост медианы ВБП на 0,21 мес (95 % ДИ 0,17–0,25; $p < 0,0001$), 1 линия терапии – на 9,7 мес (95 % ДИ 8,1–11,4; $p < 0,0001$), ауто-ТГСК – на 8,4 мес (95 % ДИ 5,5–11,3; $p < 0,0001$). Характеристики модели: AIC = 1532, BIC = 1549, $R^2 = 0,652$, среднеквадратичная ошибка на исходной выборке 33 (средняя ошибка предсказания ВБП $\pm 5,7$ мес). Добавление к модели фактора назначения моноклональных антител не улучшило ее свойства (рис. 3, б).

Обсуждение

Ответ на лечение является ключевым суррогатным фактором прогноза ВБП и, как следствие, ОВ больных ММ. Чем эффективнее лечение и чем глубже ответ на терапию, тем более благоприятным выглядит прогноз заболевания. Использование МОБ с данной целью в условиях РКП не всегда возможно из-за технических и финансовых ограничений. В то же время ОХЧР+ – простой и доступный метод оценки эффективности ответа на лечение больных ММ независимо от вида применяемой терапии. Таким образом, анализ

взаимосвязи между частотой ОХЧР+ и ВБП являлся актуальной целью.

В представленном исследовании выявлена корреляционная и линейная регрессионная взаимосвязь между значениями ОХЧР+ и медианой ВБП. Важными факторами, влияющими на ВБП, также являются линия терапии и ауто-ТГСК. Согласно финальной скорректированной модели с учетом линии терапии и консолидации с ауто-ТГСК, увеличение ОХЧР+ на один процентный пункт прогнозирует прирост медианы ВБП на 0,21 мес.

Важно отметить, что этот анализ включал как РКИ, так и данные РКП, доказательную силу последних часто недооценивают. Согласно диаграммам рассеяния и коэффициентам корреляции линейная взаимосвязь между частотой ОХЧР+ и ВБП в общей группе является слабой с большой дисперсией (см. рис. 1, 2). Это обусловлено высокой гетерогенностью исследований, из которых получены данные. В отдельных когортах пациентов сила корреляционной взаимосвязи между ОХЧР+ и медианой ВБП является средней или близкой к таковой (для рефрактерной/рецидивирующей ММ $r = 0,69$, при терапии моноклональными антителами $r = 0,81$) (см. рис. 3).

Заключение

Лечение ММ крайне разнообразно, пациенты имеют различный клинический профиль, могут получать широкий спектр терапевтических опций и быть рефрактерными к разному количеству и классам лекарственных препаратов. Достижение ОХЧР+ является предиктором ВБП по данным как РКИ, так и РКП, что можно рассматривать в качестве универсальной ранней контрольной точки, определяющей прогноз течения ММ в целом.

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

1. Hemminki K., Försti A., Houlston R., Sud A. Epidemiology, genetics and treatment of multiple myeloma and precursor diseases. *Int J Cancer* 2021;149(12):1980–96. DOI: 10.1002/ijc.33762
2. Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2022;97(8):1086–107. DOI: 10.1002/ajh.26590
3. Daniele P., Mamolo C., Cappelleri J.C. et al. Overall and complete response rates as potential surrogates for overall survival in relapsed/refractory multiple myeloma. *Fut Oncol* 2023;19(6):463–71. DOI: 10.2217/fon-2022-0932
4. Perrot A., Lauwers-Cances V., Corre J. et al. Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood* 2018;132(23):2456–64. DOI: 10.1182/blood-2018-06-858613
5. Ficek J., Kalaitzaki E., Yuan S.S. et al. Association of minimal residual disease negativity rates with progression free survival in frontline therapy trials for newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2023;23(5):e213–21. DOI: 10.1016/j.clml.2023.02.005
6. Goldschmidt H., Dimopoulos M.A., Rajkumar S.V. et al. Deepening responses associated with improved progression-free survival with ixazomib *versus* placebo as posttransplant maintenance in multiple myeloma. *Leukemia* 2020;34(11):3019–27. DOI: 10.1038/s41375-020-0819-8
7. Daniele P., Mamolo C., Cappelleri J.C. et al. Response rates and minimal residual disease outcomes as potential surrogates for progression-free survival in newly diagnosed multiple myeloma. *PLoS One* 2022;17(5):e0267979. DOI: 10.1371/journal.pone.0267979
8. 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
9. Kemp R., Prasad V. Surrogate endpoints in oncology: when are they acceptable for regulatory and clinical decisions, and are they currently overused? *BMC Med* 2017;15(1):134. DOI: 10.1186/s12916-017-0902-9

Вклад авторов

А.С. Лучинин: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

С.В. Семочкин: участие в разработке дизайна исследования, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.S. Luchinin: data collection for analysis, statistical data analysis, the article writing;

S.V. Semochkin: the study design development, the article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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 research study was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-56-69>

Моноклональный иммуноглобулин – прогностический фактор тяжести остеодеструктивного синдрома при парапротеинемических гемобластозах и макроглобулинемии Вальденстрема

О.Н. Писаревская, С.А. Алексеев, О.А. Рукавицын

ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России; Россия, 105094 Москва, Госпитальная пл., 3

Контакты: Ольга Николаевна Писаревская sefeta@rambler.ru

Цель исследования – выявить факторы риска развития остеодеструктивного синдрома. Определить взаимосвязь между типом секретируемого моноклонального иммуноглобулина (парапротеина) и степенью тяжести остеодеструктивного синдрома у пациентов с парапротеинемическими гемобластозами (ПГ) и макроглобулинемией Вальденстрема (МВ).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 116 пациентов с ПГ и МВ. У 104 (89,6 %) больных диагностирована множественная миелома. Реже наблюдались МВ (у 8 (6,8 %) больных), плазмноклеточный лейкоз (у 2 (1,8 %)), солитарная плазмцитомы и моноклональная гаммапатия неясного значения (по 1 (0,9 %) случаю). По степени тяжести остеодеструктивного синдрома все пациенты были распределены на 4 группы. В 1-ю группу включены больные, не имеющие остеодеструктивных изменений в костях (0 степень). У пациентов 2-й группы наблюдался остеодеструктивный процесс легкой (I) степени, у больных 3-й и 4-й групп – средней (II) и тяжелой (III) степеней соответственно.

Всем пациентам был выполнен электрофорез белка с последующей иммунофиксацией в целях определения типа парапротеина и его концентрации в сыворотке крови и моче.

Результаты. У большинства пациентов в крови определялись парапротеины – Гк (35,1 %), ГЛ (24,6 %), белок Бенс-Джонса λ-типа (ВЛλ) (14,9 %); в моче – белок ВЛλ (14,9 %) и белок Бенс-Джонса κ-типа (ВЛκ) (28,1 %). Реже определялась секреция в крови парапротеинов других типов – Ак (9,6 %), АЛ (7,0 %), Мк (3,5 %), МЛ (3,5 %), ДЛ (2,6 %), ВЛκ (4,4 %).

Остеодеструктивный синдром I и II степеней тяжести диагностирован у 43 (37,1 %) и 40 (34,5 %) больных соответственно, реже выявлялась литическая деструкция III степени – у 20 (17,2 %) больных, у 13 (11,2 %) больных остеодеструкции не определялись (0 степень).

Более высокая степень деструкции (II, III) наблюдалась у больных множественной миеломой, протекающей с парапротеинемией ДЛ и ВЛλ в крови, а также с гиперкальциемией. Остеодеструктивный синдром более низкой степени (0, I) диагностирован у больных с секрецией моноклональных белков Ак и МЛ.

Статистически значимой взаимосвязи между типом секреции парапротеинов Гк, ГЛ, АЛ, Мк, ВЛκ в крови, а также белков ВЛκ и ВЛλ в моче и степенью тяжести остеодеструктивного процесса не получено.

Заключение. Тип секретируемого парапротеина и гиперкальциемия могут рассматриваться как факторы прогноза при оценке степени тяжести остеодеструктивного синдрома у больных ПГ и МВ.

Ключевые слова: парапротеинемический гемобластоз, макроглобулинемия Вальденстрема, парапротеин, остеодеструкция

Для цитирования: Писаревская О.Н., Алексеев С.А., Рукавицын О.А. Моноклональный иммуноглобулин – прогностический фактор тяжести остеодеструктивного синдрома при парапротеинемических гемобластозах и макроглобулинемии Вальденстрема. Онкогематология 2024;19(1):56–69. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-56-69>

Monoclonal immunoglobulin as a prognostic factor for the severity of bone damage in paraproteinemic hemoblastoses and Waldenström's macroglobulinemia

O.N. Pisarevskaya, S.A. Alekseev, O.A. Rukavitsyn

Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko, Ministry of Defense of Russia; 3 Gospital'naya Ploshchad', Moscow 105094, Russia

Contacts: Ol'ga Nikolaevna Pisarevskaya sefeta@rambler.ru

Aim. Identify risk factors for the development of osteodestructive syndrome. To determine the relationship between the types of secreted monoclonal immunoglobulin (paraprotein) and the severity of osteodestructive syndrome in patients with paraproteinemic hemoblastoses (PH) and Waldenström's macroglobulinemia (WM).

Materials and methods. A retrospective analysis of data from 116 patients with PH and WM was performed. 104 patients (89.6 %) were diagnosed with multiple myeloma. Less commonly observed were WM (in 8 patients – 6.9 %), plasma cell leukemia (in 2 patients – 1.8 %), solitary plasmacytoma and monoclonal gammopathy of unknown significance were diagnosed in one case (0.9 %) each.

According to the severity of osteodestructive syndrome, all patients were divided into 4 groups. The first group (0) included patients who did not have osteodestructive changes in the bones. In patients of the second group, a mild degree (I) osteodestructive process was observed, and in patients from the third and fourth groups – moderate (II) and severe (III) degrees, respectively.

All patients underwent protein electrophoresis followed by immunofixation to determine the type of paraprotein and its concentration in serum and urine.

Results. In the majority of patients, paraproteins were detected in the blood – Gκ (35.1 %), Gλ (24.6 %), Bence Jones protein λ-type (BJλ) (14.9 %); in urine – BJλ protein (14.9 %) and Bence Jones protein κ-type (BJκ) (28.1 %). Secretion of other types of paraproteins in the blood was less frequently detected – Aκ (9.6 %), Aλ (7.0 %), Mκ (3.5 %), Mλ (3.5 %), Dλ (2.6 %), BJκ (4.4 %).

Osteodestructive syndrome of I and II severity was diagnosed in 43 (37.1 %) and 40 (34.5 %) patients, respectively; lytic destruction of III degree was less frequently detected in 20 (17.2 %) patients, in 13 (11.2 %) patients osteodestruction was not detected (degree 0).

It was noted that a higher degree of destruction (II, III) was observed in patients with multiple myeloma occurring with paraproteinemia Dλ and BJλ in the blood, as well as hypercalcemia. Osteodestructive syndrome of the lowest degree (0, I) was diagnosed in patients with the secretion of monoclonal proteins Aκ and Mλ.

There was no statistically significant relationship between the type of secretion of paraproteins Gκ, Gλ, Aλ, Mκ, BJκ in the blood, as well as proteins BJκ and BJλ in the urine and the severity of the osteodestructive process.

Conclusion. The results obtained in the study make it possible to identify risk groups, and parameters such as the type of paraprotein, the concentration of calcium in the blood serum can be considered as prognostic factors when assessing the severity of osteodestructive syndrome in patients with PH and WM.

Keywords: paraproteinemic hemoblastosis, Waldenström's macroglobulinemia, paraprotein, osteodestruction

For citation: Pisarevskaya O.N., Alekseev S.A., Rukavitsyn O.A. Monoclonal immunoglobulin as a prognostic factor for the severity of bone damage in paraproteinemic hemoblastoses and Waldenström's macroglobulinemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(1):56–69. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-56-69>

Введение

Парапротеинемические гемобластозы (ПГ) – В-клеточные лимфопролиферативные заболевания, которые характеризуются клональной пролиферацией плазматических клеток, продуцирующих моноклональные иммуноглобулины (парапротеины) и/или их фрагменты (свободные легкие цепи). Согласно классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани, принятой Всемирной организацией здравоохранения в 2017 г., к плазмоклеточным опухолям относят моноклональную гаммапатию неясного генеза (не IgM тип) (MGUS), плазмоклеточную (множественную) миелому и ее клинические варианты (тлеющая миелома, несекретирующая миелома, плазмоклеточный лейкоз), плазмцитому (солитарную костную и экстрамедуллярную), болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов (первичный AL-амилоидоз, болезнь отложения легких и/или тяжелых цепей), а также плазмклеточные опухоли с ассоциированным паранеопластическим синдромом (POEMS-синдром, TEMPI-синдром) [1].

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) – зрелое В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, определяемое, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2017 г., как лимфоплазмочитарная лимфома. При МВ преимущественно в костном мозге выявляется инфильтрация малыми лимфоцитами, плазмочитоидными и плазматическими клетками, а в крови определяется секреция моноклонального иммуноглобулина М [1, 2]. Длительное время МВ рассматривалась в клинической практике как родственное плазмклеточным опухолям новообразование.

Парапротеинемические гемобластозы и МВ характеризуются цитогенетическим разнообразием, различной пролиферативной активностью, а гетерогенное клиническое течение обусловлено опухолевой инфильтрацией органов и систем [2–6].

Среди ПГ множественная миелома (ММ) встречается наиболее часто.

Парапротеины, состоящие из тех же структурных единиц, что и нормальные иммуноглобулины, отличаются от них физико-химическими свойствами,

антигенным строением, электролитической подвижностью и отсутствием свойств антител. Известно, что плазматические клетки синтезируют 5 изотипов тяжелых цепей (A, G, D, M, E) и 2 типа легких цепей — κ - и λ -свободные легкие цепи, при этом клеток, продуцирующих κ -свободные легкие цепи, в 2 раза больше [7, 8]. В ряде случаев опухолевые плазматические клетки не секретируют ни тяжелых, ни легких цепей.

В зависимости от типа секретируемого парапротеина выделяют иммунохимические варианты ММ: G (55–65 %), A (20–25 %), D (2–5 %), E (0,5 %), M (0,5 %), миелому Бенс-Джонса (12–20 %), биклональную (1–2 %) и несекретирующую (1–4 %) [3–8].

Одним из симптомов ПГ является поражение костей, которое наиболее часто наблюдается при ММ и значимо реже диагностируется у больных МВ. При обследовании выявляют литическую деструкцию, патологические переломы, остеопороз, сопровождаемые болевым синдромом различной интенсивности [3–6, 9].

В процессе костного ремоделирования происходят устранение микроповреждений, сохранение костной архитектуры и поддерживается прочность костей. Образование, минерализация и резорбция костной ткани осуществляются в отдельных единицах костной структуры (базисной многоклеточной единице — basic multicellular unit (BMU)), представленной остеобластами и остеокластами. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG — ключевое звено гомеостаза костной ткани, непосредственно регулирующее дифференцировку остеокластов и остеоллиз [10, 11]. Основой этой системы является рецептор-активатор ядерного транскрипционного фактора NF- κ B (receptor activator of NF- κ B, RANK), который экспрессируется на поверхности активированных Т-клеток, стромальных клеток костного мозга, остеобластов и связывается с внеклеточным доменом RANKL. В результате такого взаимодействия через различные сигнальные пути NF- κ B инициируется остеокластогенез. Остеопротегерин (OPG) ингибирует взаимодействие RANK-RANKL, вследствие чего остеокластогенез и резорбция кости подавляются. Дисбаланс в системе RANK/RANKL/OPG лежит в основе многих патологических процессов и является ведущим не только при лизисе кости, обнаруживаемом при ПГ, но и при прогрессии опухолей негемопоэтической природы [12–14]. Предположение о том, что злокачественные плазматические клетки секретируют фактор (макрофагальный воспалительный белок 1 α), активирующий остеокластогенез, вследствие чего наблюдаются остеодеструктивные изменения, было высказано в более ранних исследованиях. Показано, что степень резорбции кости коррелирует с объемом опухоли [15–19]. Идентифицированы белки (ферменты, гликопротеины внеклеточного матрикса и компоненты системы комплемента), выявление которых у больных ММ определяет степень тяжести костных поражений. Продemonстрирована

взаимосвязь между высокой концентрацией компонента C4, сывороточной параоксоназой/арилэстеразой 1, а также гликопротеином YKL-40, присутствующим в микроокружении костного мозга, и большей степенью остеодеструктивного процесса [20, 21].

Наличие повреждения структуры костей определяет стадию ММ согласно классификации, предложенной B. Durie и S. Salmon в 1975 г. [22]. При рентгенологическом исследовании выявляют множественно-очаговые, диффузно-поротические, остеосклеротические, изолированные (солитарные) поражения [23].

Использование рентгенологического метода исследования для уточнения степени поражения костей важно не только на этапе установления диагноза ПГ, но и в целях оценки противоопухолевого эффекта. Из-за более высокой чувствительности в последние годы применяются компьютерная томография (КТ), позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ), и магнитно-резонансная томография (МРТ) всего тела. В клинической практике рекомендовано использовать такие методы, как МРТ всего тела с диффузионно-взвешенными изображениями, МРТ с динамическим контрастным усилением и позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с МРТ [24].

По данным P. Moreau и соавт., различий между ПЭТ/КТ и МРТ в обнаружении костных поражений в дебюте заболевания не выявлено [25], однако очаги небольшого размера могут не визуализироваться в процессе выполнения ПЭТ/КТ. Кроме этого, ПЭТ/КТ обладает меньшей чувствительностью по сравнению с МРТ при выявлении опухолевой инфильтрации костного мозга. Преимущество МРТ перед другими рентгенологическими методами в визуализации поражения костного мозга позволило включить это исследование в обновленные критерии диагностики Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG) в целях определения показаний к началу терапии [26].

Магнитно-резонансная томография всего тела с диффузионно-взвешенными изображениями обеспечивает получение дополнительной прогностической информации о наличии опухолевого поражения костного мозга на этапах диагностики заболевания и последующего лечения. Особенно актуальным представляется применение этого метода у пациентов с ММ после проведенной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, поскольку позволяет выявить остаточную опухолевую ткань и прогнозировать длительность выживаемости без прогрессирования. Данный диагностический метод также рекомендован IMWG для применения в клинической практике [27–30].

В связи с тем что патогенез остеодеструктивного синдрома обусловлен взаимодействием многих параметров, а правильная интерпретация полученных результатов рентгенологических и магнитно-резонансных методов исследования обеспечивает выбор

дифференцированной лечебной тактики, то поиск прогностических факторов развития костных повреждений при ПГ и МВ является актуальной задачей.

В настоящей статье представлены результаты ретроспективного анализа историй болезни 116 пациентов с ПГ и МВ. В исследовании выявлены факторы риска развития остеодеструктивного синдрома у больных ПГ и МВ. Определена взаимосвязь между типом, уровнем секреции парапротеина и степенью костных повреждений.

Цель исследования — выявить факторы риска развития остеодеструктивного синдрома. Определить взаимосвязь между типом секретируемого моноклонального иммуноглобулина (парапротеина) и степенью тяжести остеодеструктивного синдрома у больных ПГ и МВ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 116 пациентов (33 (28,4 %) женщин, 83 (71,6 %) мужчин), которые наблюдались в отделении лимфопролиферативных заболеваний гематологического центра Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко в период с 2013 по 2023 г.

Диагностику заболеваний проводили в соответствии с рекомендациями IMWG [5] и Российскими клиническими рекомендациями [6]. Из 116 пациентов, включенных в исследование, у 104 (89,6 %) была диагностирована ММ, у 8 (6,8 %) — МВ, у 2 (1,8 %) — плазмоклеточный лейкоз. Солитарная плазмоцитома и MGUS выявлены по 1 (0,9 %) случаю соответственно (рис. 1).

Возраст пациентов составил от 35 до 86 лет, медиана возраста — 65 лет, среднее значение — 63 года (табл. 1).

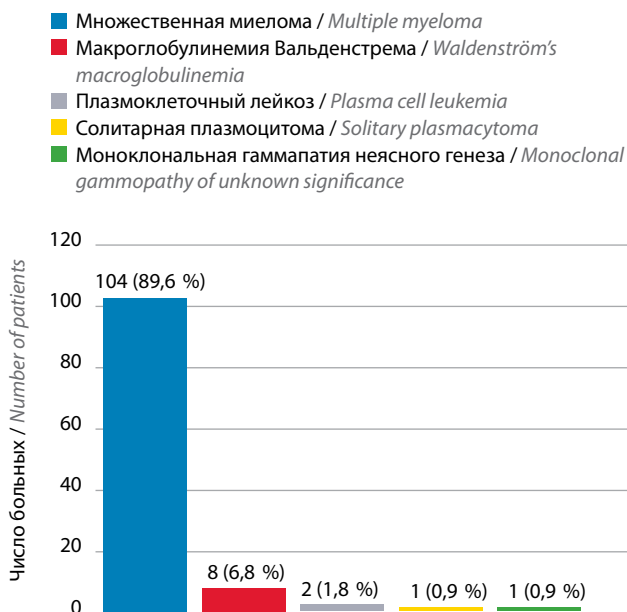


Рис. 1. Распределение пациентов по нозологиям (n = 116)

Fig. 1. Distribution of patients by nosology (n = 116)

Таблица 1. Основные демографические характеристики пациентов (n = 116)

Table 1. Basic demographic characteristics of patients (n = 116)

Показатель Parameter	Значение Value
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	83 (71,6) 33 (28,4)
Возраст, лет: Age, years: минимальный min максимальный max медиана возраста median	35 86 65

У всех пациентов с ММ определена стадия по классификации Durie–Salmon. При этом стадия IA диагностирована у 5 (4,8 %) из 104 больных, IB — у 4 (3,8 %), IIA — у 9 (8,7 %), IIIA — у 55 (52,9 %), IIIB — у 31 (29,8 %), IIIB стадия ни у одного пациента не установлена.

Стадирование ММ по Международной системе стадирования (International Staging System, ISS) выполнено у 98 из 104 пациентов. В 21 (21,4 %) наблюдении установлена I стадия, в 25 (25,5 %) — II стадия, в 52 (53,1 %) — III стадия (табл. 2). Стадирование по пересмотренной Международной системе стадирования (R-ISS) не определялось.

Таблица 2. Стадия по классификации Durie–Salmon и ISS у пациентов с множественной миеломой (n = 104)

Table 2. Durie–Salmon and ISS stage in patients with multiple myeloma (n = 104)

Стадия Stage	n	%
По классификации Durie–Salmon: According to Durie–Salmon classification:		
IA	5	4,8
IB	4	3,8
IIA	9	8,7
IIIB	—	—
IIIA	55	52,9
IIIB	31	29,8
По ISS: According to ISS:		
I	21	21,4
II	25	25,5
III	52	53,1

Примечание. ISS — Международная система стадирования.

Note. ISS — International Staging System.

По типу секретируемого моноклонального иммуноглобулина и белка Бенс-Джонса (BJ) больные ММ были распределены следующим образом. У 39 (37,5 %)

из 104 пациентов выявлен парапротеин Гк. Парапротеин Gλ определен у 28 (27,0 %) больных, Ак – у 11 (10,6 %), Аλ – у 7 (6,7 %), Dλ – у 3 (2,9 %), ВJк – у 7 (6,7 %), ВJλ – у 7 (6,7 %). Отсутствие секретиции моноклонального белка отмечено у 2 (1,9 %) больных (табл. 3, рис. 2).

Таблица 3. Варианты множественной миеломы в зависимости от типа секретиции парапротеина (n = 104)

Table 3. Multiple myeloma variants depending on the type of paraprotein secretion (n = 104)

Секретиция парапротеина Paraprotein secretion	n	%
Гк	39	37,5
Gλ	28	27
Ак	11	10,6
Aλ	7	6,7
Dλ	3	2,9
ВJк	7	6,7
ВJλ	7	6,7
Отсутствие секретиции (несекретирующая множественная миелома) No secretion (nonsecreting multiple myeloma)	2	1,9

Примечание. ВJ – белок Бенс-Джонса.

Note. BJ – Bence Jones protein.

Среди пациентов с другими нозологиями выявлено, что у 4 из 8 больных МВ в сыворотке крови определялась секретиция Мк, у остальных 4 больных – Мλ. У пациента с MGUS обнаружена секретиция Аλ, а у больного с солитарной плазмцитомой – биклональная секретиция Аλ и Гк в следовом количестве.

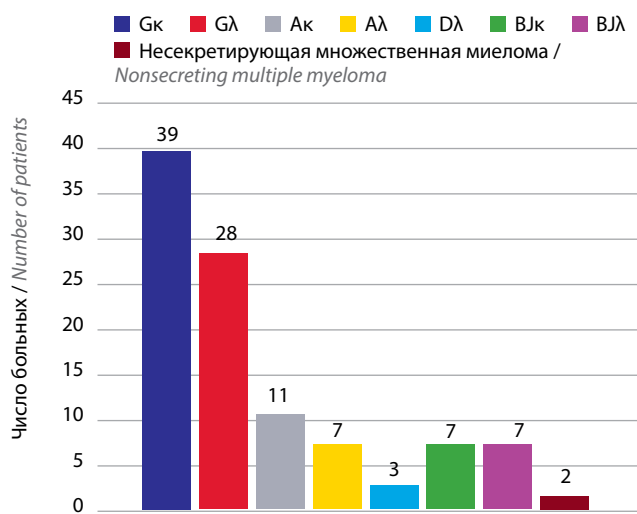


Рис. 2. Варианты множественной миеломы в зависимости от типа секретиции парапротеина (n = 104). ВJ – белок Бенс-Джонса

Fig. 2. Multiple myeloma variants depending on the type of paraprotein secretion (n = 104). BJ – Bence Jones protein

В ряде случаев в процессе выполнения иммунохимического исследования отмечена одновременная секретиция парапротеинов G, A, D и BJ, определяемая либо в сыворотке крови, либо в моче. Так, из 39 больных ММ, секретирующей парапротеин Гк, у 23 пациентов наблюдалась одновременная секретиция ВJк. У 12 из 28 пациентов с секретицией Gλ обнаружен Jλ. У 7 из 11 пациентов с секретицией Ак выявлен ВJк. У 2 из 7 больных с секретицией Аλ обнаружен ВJλ. У всех 3 пациентов с секретицией Dλ наблюдалось сочетание с секретицией ВJλ.

У 103 (88,8 %) из 116 больных, включенных в исследование, диагностированы деструкции костей черепа, ключиц, грудины, лопаток, плечевых костей, позвоночника (шейного, грудного, поясничного, крестцового отделов), ребер, таза, бедренных костей (табл. 4).

У 83 (80,6 %) из 103 пациентов остеодеструкции сочетались с патологическими переломами различных костей, в 20 (19,4 %) наблюдениях патологические переломы не определялись (соответственно группы В и А в табл. 5).

Таблица 4. Частота встречаемости остеодеструкций костей (n = 103)

Table 4. Incidence of bone osteodestruction (n = 103)

Локализация остеодеструкций Localization of osteodestructions	n	%
Лучевая кость Radius	1	0,9
Череп Skull	53	51,5
Спинка турецкого седла Dorsum sellae	1	
Нижняя челюсть Mandible	2	
Грудина Sternum	19	18,5
Ключицы Clavicles	22	21,4
Лопатки Scapula	28	27,2
Плечевые кости Humerus	27	26,2
Ребра Ribs	46	44,7
Позвоночник (шейный, грудной, поясничный, крестцовый отделы) Spine (cervical, thoracic, lumbar, sacral)	88	85,4
Кости таза Pelvic bones	39	37,9
Бедренные кости Femoral bones	33	32,0

Таблица 5. Наличие патологических переломов у больных с остеодеструктивным синдромом ($n = 103$)

Table 5. Presence of pathological fractures in patients with osteodestructive syndrome ($n = 103$)

Группа Group	n	%
А (патологических переломов нет) A (no pathological fractures)	20	19,4
В (патологические переломы есть) B (pathological fractures exist)	83	80,6

У 13 (11,2 %) из 116 больных остеодеструктивного процесса в костях не отмечено. Данную группу составили 4 пациента с МВ, 1 больная с MGUS и 8 пациентов с ММ.

Пациенты были распределены на 4 группы в зависимости от степени остеодеструктивного процесса. Повреждению каждой кости (череп, позвоночник, грудина, ключицы, лопатки, плечевые кости, ребра, таз, бедренные кости) присваивался 1 балл, при отсутствии — 0 баллов. При выявлении множественных остеодеструкций максимально возможное количество баллов составляло 9.

В группу 0 включены пациенты без остеодеструктивного процесса, в 1-ю группу — с легким остеодеструктивным синдромом (1–2 балла), во 2-ю — с остеодеструктивным синдромом средней тяжести (3–5 баллов), в 3-ю — с тяжелым остеодеструктивным синдромом (6–8 баллов) (табл. 6).

Таблица 6. Распределение больных по группам в зависимости от степени остеодеструктивного синдрома ($n = 116$)

Table 6. Distribution of patients into groups depending on the degree of osteodestructive syndrome ($n = 116$)

Степень Degree	n	%
0	13	11,2
I	43	37,1
II	40	34,5
III	20	17,2

Также оценивалась взаимосвязь между типом секретируемого парапротеина и наличием остеодеструкций с патологическими переломами по сравнению с больными, у которых патологические переломы костей не определялись (см. табл. 5).

Оценены результаты клинического и биохимического анализов крови, иммунохимического исследования сыворотки крови и суточной мочи, цитологического исследования аспирата костного мозга (миелограммы), лучевых методов исследований.

Рентгенография костей была выполнена всем больным. В ряде случаев выполнялись КТ, МРТ, ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой.

Рентгеновское исследование проводили на рентгеновском диагностическом комплексе «ТелеКоРД-МТ». Данные КТ получены с помощью 64-срезового томографа General Electric LightSpeed VCT XT и 128-срезового томографа General Electric Optima 660, результаты МРТ — с помощью 1.5Т-сканера Siemens Magnetom Aera, а данные ПЭТ/КТ — с использованием 16-срезового сканера General Electric Discovery ST с применением радиофармацевтического препарата 2-фтор-2-дезоксид- ^{18}F -глюкоза, или фтордезоксиглюкоза.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа Statistica 10 для Windows. Анализировали временные параметры всех больных, а за точку отсчета принимали установление диагноза и начало терапии в условиях Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко. Для исследуемых показателей рассчитывали среднее арифметическое, медиану (Me), среднее стандартное отклонение и межквартильный интервал (Q25–Q75). Для оценки наличия и силы взаимосвязи между показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Остеодеструктивный синдром диагностирован у 103 пациентов, из них у 43 больных — легкой степени, у 40 — средней тяжести, у 20 — тяжелой степени.

При исследовании уровня гемоглобина минимальное значение составило 63 г/л, максимальное — 168 г/л, Me — 109,5 г/л, среднее значение — 109,5 г/л. Количество эритроцитов — от $1,8$ до $5,5 \times 10^{12}/\text{л}$, медиана — $3,4 \times 10^{12}/\text{л}$, среднее значение — $3,4 \times 10^{12}/\text{л}$. Уровень общего белка в сыворотке крови составил от 39 до 160 г/л, Me — 80,6 г/л, среднее значение — 35,9 г/л. Уровень креатинина в сыворотке крови — от 34 до 932 мкмоль/л, Me — 98 мкмоль/л, среднее значение — 145,2 мкмоль/л. Уровень кальция в сыворотке крови определен у 110 больных и составил от 1,98 до 6,5 ммоль/л, Me — 2,4 ммоль/л, среднее значение — 2,5 ммоль/л. Уровень кальция от 2,5 ммоль/л и выше расценивался как гиперкальциемия. Она была определена у 29 больных.

Стернальная пункция (аспирационная биопсия костного мозга) была выполнена 109 больным (98 — с ММ, 7 — с МВ, 2 — с плазмоклеточным лейкозом, 1 — с солитарной плазмоцитомой, 1 — с MGUS). Количество опухолевых клеток по данным миелограммы составило от 0,4 до 88 %, Me — 18,7 %, среднее значение — 25,3 %. У 7 больных с МВ определялась лимфо-плазмобластная инфильтрация костного мозга. У 1 больного с МВ пункция костного мозга не выполнялась.

По данным лучевых методов исследований (рентгенографии костей, МРТ, КТ, ПЭТ/КТ) выявлялись признаки остеодеструктивного синдрома – от мелких остеодеструкций костей до множественных патологических переломов. У 13 больных (4 – с МВ, 1 – с MGUS, 8 – с ММ) не выявлено признаков остеодеструктивного синдрома.

По данным иммунохимического исследования концентрация β 2-микроглобулина в сыворотке крови определена у 101 пациента и составила от 1,99 до 19,1 мг/л, Ме – 4,62 мг/л, среднее значение – 6,7 мг/л.

Моноклональный иммуноглобулин выявлен у 114 больных:

- парапρωтеин Гк – у 40 (35,1 %), его концентрация составила от следового количества до 80,9 г/л, Ме – 30,4 г/л, среднее значение – 34,1 г/л;
- Г λ – у 28 (24,6 %), концентрация – от следового количества до 78,0 г/л, Ме – 21,7 г/л, среднее значение – 26,6 г/л;
- Ак – у 11 (9,6 %), концентрация – от 9,8 до 61,0 г/л, Ме – 35,7 г/л, среднее значение – 34,9 г/л;
- А λ – у 8 (7 %), концентрация – от следового количества до 52,4 г/л, Ме – 22,8 г/л, среднее значение – 23,9 г/л;

- Д λ – у 3 (2,6 %), концентрация – от следового количества до 11,9 г/л, Ме – 6,6 г/л, среднее значение – 6,2 г/л;
- Мк – у 4 (3,5 %), концентрация – от 10,0 до 62,2 г/л, Ме – 17,8 г/л, среднее значение – 26,9 г/л;
- М λ – у 4 (3,5 %), концентрация – от 10,5 до 50,1 г/л, Ме – 28,0 г/л, среднее значение – 30,4 г/л;
- В λ в крови – у 5 (4,4 %), концентрация – от следового количества до 390 мг/л, Ме – 23,3 мг/л, среднее значение – 98,1 мг/л;
- В λ в крови – у 17 (14,9 %), концентрация – от следового количества до 28,86 г/л, Ме – 82,6 мг/л, среднее значение – 3,5 г/л (табл. 7).

При иммунохимическом исследовании белков суточной мочи обнаружена экскреция В λ : В λ к – у 32 (28,1 %) пациентов, от следового количества до 9,7 г/сут, Ме – 0,33 г/сут, среднее значение – 0,87 г/сут; В λ л – у 17 (14,9 %), от следового количества до 13,78 г/сут, Ме – 2,8 г/сут, среднее значение – 3,8 г/сут (см. табл. 7).

В группе 0 ($n = 13$, пациенты без остеодеструкций костей) определялись следующие типы и уровни секреции парапρωтеинов: Гк – у 4 (31 %) больных, минимальный уровень секреции 1,9 г/л, максимальный – 67,9 г/л, Ме – 25,9 г/л, среднее значение – 31,7 г/л;

Таблица 7. Частота встречаемости типов парапρωтеинов в сыворотке крови и моче для всех групп

Table 7. Frequency of paraprotein types in serum and urine for all groups

Парапρωтеин Paraprotein	<i>n</i>	%	Минимум Minimum	Максимум Maximum	Медиана Median	Среднее значение Average value
Гк, г/л Gk, g/L	40	35,1	Следовое количество Trace amounts	80,9	30,4	34,1
Г λ , г/л G λ , g/L	28	24,6	Следовое количество Trace amounts	78,0	21,7	26,6
Ак, г/л Ak, g/L	11	9,6	9,8	61,0	35,7	34,9
А λ , г/л A λ , g/L	8	7	Следовое количество Trace amounts	52,4	22,8	23,9
Мк, г/л Mk, g/L	4	3,5	10,0	62,2	17,8	26,9
М λ , г/л M λ , g/L	4	3,5	10,5	50,1	28,0	30,4
Д λ , г/л D λ , g/L	3	2,6	Следовое количество Trace amounts	11,9	6,6	6,2
В λ л кровь, мг/л B λ l blood, mg/L	17	14,9	Следовое количество Trace amounts	26 860	82,6	3475,6
В λ л моча, г/сут B λ l urine, g/day	17	14,9	Следовое количество Trace amounts	13,78	2,8	3,8
В λ к кровь, мг/л B λ k blood, mg/L	5	4,4	Следовое количество Trace amounts	390	23,3	98,1
В λ к моча, г/сут B λ k urine, g/day	32	28,1	Следовое количество Trace amounts	9,7	0,33	0,87

Примечание. В λ – белок Бенс-Джонса.

Note. B λ – Bence Jones protein.

Г λ — у 2 (15,4 %), минимальный уровень секреции — 21,4 г/л, максимальный — 30,1 г/л, Ме — 21,49 г/л, среднее значение — 25,6 г/л; А κ — у 1 (7,7 %), уровень секреции — 22,4 г/л; А λ — у 1 (7,7 %), уровень секреции — 7 г/л; М κ — у 2 (15,4 %), минимальный уровень секреции — 19 г/л, максимальный — 62,2 г/л, Ме — 19 г/л, среднее значение — 40,6 г/л; М λ — у 2 (15,4 %), минимальный уровень секреции — 15,5 г/л, максимальный — 17,5 г/л, Ме — 15,5 г/л, среднее значение — 16,5 г/л; В λ в крови определен у 2 (15,4 %) пациентов, от следового количества до 2400 мг/л, Ме — 0,1 мг/л, среднее значение — 1200 мг/л; В λ в моче — у 3 (23,1 %), минимальный уровень экскреции 2,55 г/сут, максимальный — 4,95 г/сут, Ме — 3,55 г/сут, среднее значение — 3,68 г/сут; В κ в моче — у 4 (31 %), минимальный уровень экскреции — 0,13 г/сут, максимальный — 2,56 г/сут, Ме — 0,46 г/сут, среднее значение — 1,16 г/сут; Д λ и В κ в крови ни у одного пациента этой группы не определялись (табл. 8).

В 1-й группе ($n = 43$, пациенты с остеодеструктивным синдромом легкой степени (1–2 балла)) определялись следующие типы и уровни секреции парапротеинов: Г κ — у 14 (32,2 %) больных, минимальный уровень секреции — следовое количество, максимальный — 62,5 г/л, Ме — 29,4 г/л, среднее значение — 27,2 г/л; Г λ — у 9 (20,7 %), минимальный уровень секреции — следовое количество, максимальный — 78 г/л, Ме — 11,6 г/л, среднее значение — 27 г/л; А κ — у 8 (18,4 %), минимальный уровень секреции — 9,8 г/л, максимальный — 61 г/л, Ме — 34,7 г/л, среднее значение — 34 г/л; А λ — у 5 (11,5 %), минимальный уровень секреции — следовое количество, максимальный — 37,8 г/л, Ме — 22,8 г/л, среднее значение — 20,2 г/л; М κ — у 1 (2,3 %), уровень секреции — 10 г/л; М λ — у 2 (4,6 %), минимальный уровень секреции — 38,4 г/л, максимальный — 50,1 г/л, Ме и среднее значение — 44,25 г/л; В κ в крови определен у 3 (6,9 %) больных, минимальный уровень секреции — следовое количество, максимальный — 77 г/л, Ме — 23,28 г/л, среднее значение — 33,46 г/л; В λ в крови — у 1 (2,3 %) больного, уровень секреции — 3100 мг/л; В κ в моче — у 13 (29,9 %), минимальный уровень экскреции — следовое количество, максимальный — 9,7 г/сут, Ме — 0,23 г/сут, среднее значение — 1,1 г/сут; В λ в моче — у 4 (9,2 %), минимальный уровень экскреции — следовое количество, максимальный — 9,77 г/сут, Ме — 0,48 г/сут, среднее значение — 2,7 г/сут; Д λ не выявлен ни у одного пациента этой группы (см. табл. 8).

Во 2-й группе ($n = 40$, пациенты с остеодеструктивным синдромом средней степени тяжести (3–5 баллов)) определялись парапротеины: Г κ — у 14 (35 %) больных, минимальный уровень секреции — 0,2 г/л, максимальный — 63,3 г/л, Ме — 30,1 г/л, среднее значение — 32,6 г/л; Г λ — у 10 (25 %), минимальный уровень секреции — 5,5 г/л, максимальный — 56,1 г/л, Ме — 24,1 г/л, среднее значение — 26,1 г/л; А κ — у 2 (5 %), минимальный уровень секреции — 35,7 г/л, максимальный —

53,6 г/л; А λ — у 3 (7,5 %), минимальный уровень секреции — 5,6 г/л, максимальный — 52,4 г/л, Ме — 49,2 г/л, среднее значение — 35,7 г/л; М κ — у 1 (2,5 %), уровень секреции — 16,5 г/л; Д λ определялся у 1 (2,5 %) больного в следовом количестве; В κ в крови определен у 2 (5 %) больных, минимальный уровень секреции — следовое количество, максимальный — 390 мг/л; В λ в крови — у 8 (20 %), минимальный уровень секреции — следовое количество, максимальный — 26 860 мг/л, Ме — 0,95 мг/л, среднее значение — 3398,1 мг/л; В κ в моче — у 10 (25 %), минимальный уровень экскреции — следовое количество, максимальный — 3,08 г/сут, Ме — 0,2 г/сут, среднее значение — 0,67 г/сут; В λ в моче — у 5 (12,5 %), минимальный уровень экскреции — следовое количество, максимальный — 3,17 г/сут, Ме — 1,2 г/сут, среднее значение — 1,43 г/сут; М λ не определялся ни у одного пациента этой группы (см. табл. 8).

В 3-й группе ($n = 20$, пациенты с остеодеструктивным синдромом тяжелой степени (6–8 баллов)) определялись парапротеины: Г κ — у 8 (40 %) больных, минимальный уровень секреции — 2,3 г/л, максимальный — 80,9 г/л, Ме — 55,1 г/л, среднее значение — 46,5 г/л; Г λ — у 7 (35 %), минимальный уровень секреции — 3,8 г/л, максимальный — 51,1 г/л, Ме — 19,6 г/л, среднее значение — 23,5 г/л; Д λ — у 2 (10 %), минимальный уровень секреции — 6,6 г/л, максимальный — 11,9 г/л; В λ в крови определен у 6 (30 %) больных, минимальный уровень секреции — следовое количество, максимальный — 15 200 мг/л, Ме — 1550 мг/л, среднее значение — 4400 мг/л; В κ в моче — у 5 (25 %), минимальный уровень экскреции — следовое количество, максимальный — 0,89 г/сут, Ме — 0,39 г/сут, среднее значение — 0,45 г/сут; В λ в моче — у 5 (25 %), минимальный уровень экскреции — 1,56 г/сут, максимальный — 13,78 г/сут, Ме — 6,5 г/сут, среднее значение — 7,5 г/сут; А κ , А λ , М κ , М λ , В κ в крови не определялись ни у одного пациента этой группы (см. табл. 8).

Следует отметить, что выявлена прямая корреляция секреции парапротеинов Д λ ($r = 0,19$; $p < 0,05000$) и В λ в крови ($r = 0,19$; $p < 0,05000$) со степенью остеодеструктивного синдрома, что статистически значимо. Обнаружена обратная корреляция секреции парапротеинов А κ ($r = -0,19$; $p < 0,05000$), М λ ($r = -0,18$; $p < 0,05000$) со степенью остеодеструктивного синдрома. Статистически значимой взаимосвязи между парапротеинами Г κ , Г λ , А λ , М κ , В κ в крови, В κ в моче, В λ в моче и степенью остеодеструктивного синдрома не получено ни в одной из групп. Проведен корреляционный анализ между степенью остеодеструктивного процесса и количеством опухолевых клеток в аспирате костного мозга, уровнями β_2 -микроглобулина, кальция, общего белка, креатинина в сыворотке крови, гемоглобина, эритроцитов. Также определялась взаимосвязь между различной степенью остеодеструктивного поражения и возрастом. Выявлена прямая корреляция

Таблица 8. Частота встречаемости различных типов парапротеинов в сыворотке крови и моче у больных с разными степенями остеодеструктивного синдрома, n (%)

Table 8. Frequency of different types of paraproteins in blood serum and urine in patients with different degrees of osteodestructive syndrome, n (%)

Парапротеин Paraprotein	0 степень 0 degree	I степень I degree	II степень II degree	III степень III degree	Всего Total
Гк: есть yes нет no всего total	4 (31) 9 (69) 13	14 (32,2) 29 (67,8) 43	14 (35) 26 (65) 40	8 (40) 12 (60) 20	40 (34,5) 76 (65,5) 116
Гл: есть yes нет no всего total	2 (15,4) 11 (84,6) 13	9 (20,7) 34 (79,3) 43	10 (25) 30 (75) 40	7 (35) 23 (65) 20	28 (24,1) 88 (75,9) 116
Ак: есть yes нет no всего total	1 (7,7) 12 (92,3) 13	8 (18,4) 35 (81,6) 43	2 (5) 38 (95) 40	0 20 (100) 20	11 (9,5) 105 (90,5) 116
Аλ: есть yes нет no всего total	1 (7,7) 12 (92,3) 13	5 (11,5) 38 (88,5) 43	3 (7,5) 37 (92,5) 40	0 20 (100) 20	8 (6,9) 106 (93,1) 116
Дλ: есть yes нет no всего total	0 13 (100) 13	0 43 (100) 43	1 (2,5) 39 (97,5) 40	2 (10) 18 (90) 20	3 (2,6) 113 (97,4) 116
Мκ: есть yes нет no всего total	2 (15,4) 11 (84,6) 13	1 (2,3) 42 (97,7) 43	1 (2,5) 39 (97,5) 40	0 20 (100) 20	4 (3,4) 112 (96,6) 116
Мλ: есть yes нет no всего total	2 (15,4) 11 (84,6) 13	2 (4,6) 41 (95,4) 43	0 40 (100) 40	0 20 (100) 20	4 (3,4) 112 (96,6) 116
ВЖк кровь: ВЖк blood: есть yes нет no всего total	0 13 (100) 13	3 (6,9) 40 (93,1) 43	2 (5) 38 (35) 40	0 20 (100) 20	5 (4,3) 111 (95,7) 116

Окончание табл. 8

End of table 8

Парапротеин Paraprotein	0 степень 0 degree	I степень I degree	II степень II degree	III степень III degree	Всего Total
ВЛ кровь: BJλ blood:					
есть yes	2 (15,4)	1 (2,3)	8 (20)	6 (30)	17 (14,7)
нет no	11 (84,6)	42 (97,7)	32 (80)	14 (70)	99 (85,3)
всего total	13	43	40	20	116
ВЛ моча: BJκ urine:					
есть yes	4 (30,8)	13 (29,9)	10 (25)	5 (25)	32 (27,6)
нет no	9 (69,2)	30 (70,1)	30 (75)	15 (75)	84 (72,4)
всего total	13	43	40	20	116
ВЛ моча: BJλ urine:					
есть yes	3 (23,1)	4 (9,2)	5 (12,5)	5 (25)	17 (14,7)
нет no	10 (76,9)	39 (90,8)	35 (87,5)	15 (75)	99 (85,3)
всего total	13	43	40	20	116

Примечание. ВЛ — белок Бенс-Джонса.

Note. BJ — Bence Jones protein.

концентрации кальция в крови со степенью остеодеструктивного синдрома ($r = 0,19$; $p < 0,05000$).

В табл. 9 приведены результаты корреляционного анализа по Спирмену (r) между типом секретируемого парапротеина и степенью тяжести остеодеструктивного синдрома. Для выделенных показателей (Ак, Мл, Дл, ВЛ в крови, уровень кальция в крови) определены статически значимые взаимосвязи ($p < 0,05000$).

Обсуждение

Парапротеинемические гемобластозы и МВ характеризуются гетерогенным течением и могут проявляться развитием остеодеструктивного синдрома. Патогенез заболеваний определяется инфильтрацией костного мозга клональными опухолевыми клетками, секрецией моноклональных иммуноглобулинов и/или свободных легких цепей в сыворотке крови и моче. Большинство имеющихся в литературе публикаций посвящено клиническому течению, молекулярной биологии, возможностям терапии ПГ и МВ. Менее представлен анализ влияния тех или иных клинико-лабораторных признаков и их комбинаций на течение заболеваний и прогноз.

Результаты большинства проведенных исследований позволили выделить неблагоприятные факторы риска ММ (высокие уровни $\beta 2$ -микроглобулина и креатинина в сыворотке крови, низкие уровни аль-

бумина и гемоглобина, повышенная концентрация лактатдегидрогеназы, а также цитогенетические аномалии высокого риска и пожилой возраст больных), а наличие множественных литических очагов в костях и гиперкальциемии — установить III стадию заболевания по классификации Durie—Salmon, применяемой в клинической практике и в настоящее время [31, 32].

В отдельных исследованиях показана связь повреждения костей с диффузным типом инфильтрации костного мозга [33].

Во многих исследованиях убедительно продемонстрировано, что количество определяемых по данным МРТ и ПЭТ/КТ очагов деструкции является прогностическим фактором [34, 35]. Показано, что выявление более 7 очагов литической деструкции в костях по данным МРТ ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [36]. L. Rasche и соавт. продемонстрировали, что наличие крупных литических очагов ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, в том числе у пациентов группы стандартного цитогенетического риска. В 14 % наблюдаемых в исследовании случаев зафиксировано наличие 3 очагов деструкции размерами 5 см и более. В этой группе больных отмечено раннее прогрессирование ММ [37].

Диффузный характер поражения костей согласно данным МРТ в сочетании со стадией III по ISS и цитогенетическими аномалиями высокого риска позволили

Таблица 9. Статистически значимые корреляционные связи (*r*) между типами парапротеинов и степенью остеодеструктивного синдрома

Table 9. Statistically significant correlations (*r*) between paraproteins types and the degree of osteodestructive syndrome

Парапротеин и другие факторы Paraprotein and other factors	Степень тяжести остеодеструктивного синдрома (0–III) Severity of osteodestructive syndrome (0–III)
Гк	0,1
Гλ	0,14
Ак	–0,19
Аλ	–0,14
Мк	–0,16
Мλ	–0,18
Дλ	0,19
ВJк кровь BJк blood	–0,07
ВJλ кровь BJλ blood	0,19
ВJк моча BJк urine	–0,07
ВJλ моча BJλ urine	0,12
Возраст Age	–0,26
Кальций Calcium	0,19

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые взаимосвязи ($p < 0,05000$). ВJ – белок Бенс-Джонса.
Note. Statistically significant relationships are highlighted in bold ($p < 0,05000$). BJ – Bence Jones protein.

выявить группу пациентов с плохим прогнозом, с крайне низкой медианой выживаемости (21 мес) и всего 35 % вероятностью 3-летней общей выживаемости [38]. Частота выявления патологических переломов и сдавления спинного мозга [39] на момент установления диагноза была выше у пациентов с остеолитическими поражениями, аномальной картиной МРТ, гиперкальциемией и плазматической инфильтрацией костного мозга (количество плазматических клеток ≥ 60 %). Было отмечено, что у пациентов с нормальной МРТ-картиной, у которых на момент постановки диагноза не было выявлено ни патологических переломов, ни сдавления спинного мозга, зафиксировано статистически значимое увеличение медианы общей выживаемости по сравнению с больными, имевшими аномальную МРТ-картину [40].

F. Zagouri и соавт. провели анализ влияния концентрации кальция в сыворотке крови на прогноз 2129 пациентов с впервые диагностированной ММ.

У 19,5 % больных выявлена гиперкальциемия. Оценена связь гиперкальциемии с анемией, тромбоцитопенией, снижением скорости клубочковой фильтрации, наличием остеодеструктивного процесса и цитогенетических изменений высокого риска. Показано, что гиперкальциемия чаще встречалась у пациентов с высоким цитогенетическим риском и была связана со снижением выживаемости [41].

Публикации об оценке взаимосвязи между гиперкальциемией и степенью остеодеструктивного синдрома, по данным L. Вao и соавт., отсутствуют. Авторы представили результаты исследования, продемонстрировавшие, что из 91 % пациентов с ММ и остеодеструктивным процессом у большинства определялись более 3–5 очагов. При этом лишь у 16,8 % больных этой группы диагностирована гиперкальциемия [42].

При МВ клиническая картина определяется опухолевой лимфоплазмочитарной инфильтрацией преимущественно костного мозга, печени, селезенки, лимфатических узлов и секрецией парапротеина М, наличие которого приводит к гипервязкости, а в ряде случаев – к развитию амилоидоза. Поражение костей в виде развития остеодеструктивного процесса при МВ наблюдается редко и в литературе есть лишь единичные публикации [43, 44].

В представленном нами исследовании проведена оценка влияния типа секретируемого парапротеина на степень тяжести остеодеструктивного процесса у больных ПГ и МВ.

Обнаружена статистически значимая взаимосвязь между секрецией парапротеинов Дλ и ВJλ в крови, а также Ак и Мλ и степенью костных повреждений. Пациентам с секрецией Дλ и ВJλ в крови соответствовали более высокие степени остеодеструктивного синдрома – II (остеолитические очаги в 3–5 костях) и III (остеолитические очаги в 6 и более костях). У больных с секрецией Ак и Мλ определялись более легкие степени остеодеструктивного синдрома – 0 (отсутствие остеолитических очагов) и I (остеолитические очаги в 1–2 костях). Влияния других типов моноклональных белков и их фрагментов на степень остеодеструкции не зафиксировано. Также определена статистически значимая взаимосвязь между концентрацией кальция в крови и степенью остеодеструктивного синдрома. Гиперкальциемия (концентрация кальция 2,5–6,5 ммоль/л) чаще определялась у больных с остеодеструкциями II и III степеней.

Выявленные факторы риска развития остеодеструктивного процесса у пациентов с ПГ и МВ, по нашему мнению, можно рассматривать как дополнительные прогностические маркеры клинического течения этих гемобластозов и ответа на противоопухолевую терапию, что наряду с отсутствием в литературе публикаций по данной проблеме определяет необходимость более глубокого изучения и выделения прогностических групп с включением в исследование большего числа пациентов.

Полученные в нашем исследовании результаты представляют важное клиническое значение и при дальнейшем анализе могут способствовать разработке диагностического алгоритма с последующей риск-адаптированной терапией, направленной на улучшение прогноза в группах больных ПГ и МВ.

Заключение

Определена взаимосвязь между типом секретируемого парапротеина, концентрацией кальция в сыворотке крови и тяжестью остеодеструктивного синдро-

ма при ПГ и МВ. Тип секретируемого парапротеина и гиперкальциемия могут рассматриваться как прогностические факторы тяжести остеодеструктивного синдрома при ПГ и МВ.

Более высокие степени остеодеструктивного синдрома (II, III) были диагностированы у больных с секрецией в крови парапротеинов Dλ и Bλ, гиперкальциемией. Остеодеструктивный синдром меньших степеней (0 и I) определялся у больных ПГ и МВ, протекающих с секрецией парапротеинов Ак и Mλ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Eds.: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Revised 4th ed.
- Вотякова О.М., Менделеева Л.П., Стадник Е.А. Макроглобулинемия Вальденстрема. Клинические рекомендации, 2020. Votyakova O.M., Mendeleeva L.P., Stadnik E.A. Waldenström's macroglobulinemia. Clinical guidelines, 2020. (In Russ.).
- Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Т. 1. М.: Ньюдиамед, 2005. 280 с. Vorob'ev A.I. Guide to Hematology. Vol. 1. Moscow: N'yudiamed, 2005. 280 p. (In Russ.).
- Поп В.П., Рукавицын О.А. Множественная миелома и родственные ей заболевания. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 224 с. Pop V.P., Rukavitsyn O.A. Multiple myeloma and related diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 224 p. (In Russ.).
- Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5
- Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. Множественная миелома. Клинические рекомендации, 2020. Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Rekhina I.G. Multiple myeloma. Clinical guidelines, 2020. (In Russ.).
- Willrich M.A., Katzmman J.A. Laboratory testing requirements for diagnosis and follow up of multiple myeloma and renal plasma cell dyscrasias. *Clin Chem Lab Med* 2016;54(6):907–19. DOI: 10.1515/cclm-2015-0580
- Рехтина И.Г., Менделеева Л.П., Соболева Н.П. и др. Определение парапротеина при плазмноклеточных опухолях. *Терапевтический архив* 2022;94(1):135–44. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201326
- Rekhina I.G., Mendeleeva L.P., Soboleva N.P. et al. Determination of paraprotein in plasma cell tumors. *Terapevticheskiy arhiv = Therapeutic Archive* 2022;94(1):135–44. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201326
- Bhatti K., Nazir A., Ostergaard S. et al. Bone involvement as a primary rare manifestation of Waldenström macroglobulinemia: a case report and prevalence in a nationwide population-based cohort study. *J Hematol* 2022;11(6):233–9. DOI: 10.14740/jh1073
- Dougall W.C. RANKL signaling in bone physiology and cancer. *Curr Opin Support Palliat Care* 2007;1(4):317–22. DOI: 10.1097/SPC.0b013e3282f335be
- Boyce B.F., Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys* 2008;473(2):139–46. DOI: 10.1016/j.abb.2008.03.018
- Delmas P.D. Clinical potential of RANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases. *J Clin Densitom* 2008;11(2):325–38. DOI: 10.1016/j.jocd.2008.02.002
- Kukita A., Kukita T. Multifunctional properties of RANKL/RANK in cell differentiation, proliferation and metastasis. *Future Oncol* 2013;9(11):1609–22. DOI: 10.2217/fon.13.115
- Whyte M.P., Mumm S. Heritable disorders of the RANKL/OPG/RANK signaling pathway. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004;4(3):254–67.
- Mundy G.R., Raisz L.G., Cooper R.A. et al. Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma. *N Engl J Med* 1974;291(20):1041–6. DOI: 10.1056/NEJM197411142912001
- Mundy G.R., Luben R.A., Raisz L.G. et al. Bone-resorbing activity in supernatants from lymphoid cell lines. *N Engl J Med* 1974;290(16):867–71. DOI: 10.1056/NEJM197404182901601
- Valentin-Opran A., Charhon S.A., Meunier P.J. et al. Quantitative histology of myeloma-induced bone changes. *Br J Haematol* 1982;52(4):601–10. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1982.tb03936.x
- Bataille R., Chappard D., Marcelli C. et al. Recruitment of new osteoblasts and osteoclasts is the earliest critical event in the pathogenesis of human multiple myeloma. *J Clin Invest* 1991;88(1):62–6. DOI: 10.1172/JCI115305
- Taube T., Beneton M.N., McCloskey E.V. et al. Abnormal bone remodelling in patients with myelomatosis and normal biochemical indices of bone resorption. *Eur J Haematol* 1992;49(4):192–8. DOI: 10.1111/j.1600-0609.1992.tb00046.x
- Dowling P., Hayes C., Reen Ting K. et al. Identification of proteins found to be significantly altered when comparing the serum proteome from multiple myeloma patients with varying degrees of bone disease. *BMC Genomics* 2014;15(1):904. DOI: 10.1186/1471-2164-15-904
- Mylin A.K., Abildgaard N., Johansen J.S. et al. High serum YKL-40 concentration is associated with severe bone disease in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Haematol* 2008;80(4):310–7. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2007.01027.x
- Durie B.G., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36(3):842–54. DOI: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cnrcr2820360303>3.0.co;2-u
- Рейнберг С.А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. Т. I–II. М.: Медицина, 1964. 1103 с. Reinberg S.A. X-ray diagnosis of diseases of bones and joints. Vol. I–II, Moscow: Meditsina, 1964. 1103 p. (In Russ.).
- Mourad C., Cosentino A., Lalonde M.N., Omoumi P. Advances in bone marrow imaging: strengths and limitations from a clinical perspective. *Semin Musculoskelet Radiol* 2023;27(1):3–21. DOI: 10.1055/s-0043-1761612
- Moreau P., Attal M., Caillot D. et al. Prospective evaluation of magnetic resonance imaging and (18)fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography at diagnosis and before maintenance therapy in symptomatic patients with multiple myeloma included in the IFM/DFCI 2009 trial: results

- of the IMAJEM study. *J Clin Oncol* 2017;35:2911–8. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.2975
26. Dimopoulos M.A., Hillengass J., Usmani S. et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol* 2015;33(6):657–64. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.9961
 27. Hillengass J., Usmani S., Rajkumar S.V. et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol* 2019;20:e302–12. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30309-2
 28. Pawlyn C., Fowkes L., Otero S. et al. Whole-body diffusion-weighted MRI: A new gold standard for assessing disease burden in patients with multiple myeloma? *Leukemia* 2016;30:1446–8. DOI: 10.1038/leu.2015.338
 29. Van Den Berghe T., Verstraete K.L., Lecouvet F.E. et al. Review of diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI for multiple myeloma and its precursors (monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering myeloma). *Skeletal Radiol* 2022;51(1):101–22. DOI: 10.1007/s00256-021-03903-8
 30. Луцки Н.С., Менделеева Л.П., Яцык Г.А. Информативность магнитно-резонансной томографии всего тела с диффузионно-взвешенными изображениями для выявления инфильтрации костного мозга у больных множественной миеломой (обзор литературы). *Онкогематология* 2022;17(1):87–94. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-87-94
 - Lutsik N.S., Mendeleeva L.P., Yatsik G.A. Informative value of whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted images for the detection of bone marrow infiltration in patients with multiple myeloma (literature review). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(1):87–94. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-87-94
 31. Hagen P., Zhang J., Barton K. High-risk disease in newly diagnosed multiple myeloma: beyond the R-ISS and IMWG definitions. *Blood Cancer J* 2022;12(5):83. DOI: 10.1038/s41408-022-00679-5
 32. Hose D., Beck S., Salwender H. et al. Prospective target assessment and multimodal prediction of survival for personalized and risk-adapted treatment strategies in multiple myeloma in the GMMG-MM5 multicenter trial. *J Hematol Oncol* 2019;12(1):65. DOI: 10.1186/s13045-019-0750-5
 33. Ругаль В.И., Бессмельцев С.С., Семенова Н.Ю. и др. Характеристика микроокружения костного мозга при множественной миеломе до и после терапии. *Сибирский научный медицинский журнал* 2019;39(1):112–8.
 - Rugal V.I., Bessmeltsev S.S., Semenova N.Yu. et al. Characteristics of bone marrow microenvironment in multiple myeloma before and after treatment. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal* 2019;39(1):112–8. (In Russ.).
 34. Usmani S.Z., Mitchell A., Waheed S. et al. Prognostic implications of serial 18-fluoro-deoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy 3. *Blood* 2013;121(10):1819–23. DOI: 10.1182/blood-2012-08-451690
 35. Bartel T.B., Haessler J., Brown T.L. et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood* 2009;114(10):2068–76. DOI: 10.1182/blood-2009-03-213280
 36. Walker R., Barlogie B., Haessler J. et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol* 2007;25(9):1121–8. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.5803
 37. Rasche L., Angtuaco E., Alpe T. et al. The presence of large focal lesions is a strong independent prognostic factor in multiple myeloma. *Blood* 2018;132(1):59–66. DOI: 10.1182/blood-2018-04-842880
 38. Mouloupos L.A., Dimopoulos M.A., Kastritis E. et al. Diffuse pattern of bone marrow involvement on magnetic resonance imaging is associated with high risk cytogenetics and poor outcome in newly diagnosed, symptomatic patients with multiple myeloma: a single center experience on 228 patients. *Am J Hematol* 2012;87(9):861–4. DOI: 10.1002/ajh.23258
 39. Bernstein Z.S., Kim E.B., Raje N. Bone disease in multiple myeloma: biologic and clinical implications. *Cells* 2022;11(15):2308. DOI: 10.3390/cells11152308
 40. Kanellias N., Ntanas-Stathopoulos I., Gavriatopoulou M. et al. Newly diagnosed multiple myeloma patients with skeletal-related events and abnormal MRI pattern have poor survival outcomes: a prospective study on 370 patients. *J Clin Med* 2022;11(11):3088. DOI: 10.3390/jcm11113088
 41. Zagouri F., Kastritis E., Zomas A. et al. Greek Myeloma Study Group. Hypercalcemia remains an adverse prognostic factor for newly diagnosed multiple myeloma patients in the era of novel antimyeloma therapies. *Eur J Haematol* 2017;99(5):409–14. DOI: 10.1111/ejh.12923
 42. Bao L., Wang Y., Lu M. et al. Hypercalcemia caused by humoral effects and bone damage indicate poor outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Cancer Med* 2020;9(23):8962–9. DOI: 10.1002/cam4.3594
 43. Stone M.J., Pascual V. Pathophysiology of Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica* 2010;95(3):359–64. DOI: 10.3324/haematol.2009.017251
 44. Kyle R.A., Ansell S.M., Kapoor P. Prognostic factors and indications for treatment of Waldenström's macroglobulinemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2016;29(2):179–86. DOI: 10.1016/j.beha.2016.08.014

Вклад авторов

О.Н. Писаревская: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

С.А. Алексеев: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

О.А. Рукавицын: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

O.N. Pisarevskaya: concept and design development, data collection and analysis, article writing, review of publications on the article topic;

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

O.A. Rukavitsyn: concept and design development, data collection and analysis, article writing, review of publications on the article topic, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Н. Писаревская / O.N. Pisarevskaya: <https://orcid.org/0000-0001-5216-8321>

С.А. Алексеев / S.A. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0003-1329-8689>

О.А. Рукавицын / O.A. Rukavitsyn: <https://orcid.org/0000-0002-1309-7265>

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 «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko, Ministry of Defense of Russia.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-70-82>

Ошибки диагностики и лечение анемии, вызванной дефицитом витамина B₁₂

В.В. Черепанова¹, Г.В. Сиднев², Т.М. Коньшкина¹, В.И. Борисов¹, Н.Б. Моисеенко¹

¹Институт клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»; Россия, 603022 Нижний Новгород, пр-кт Гагарина, 23;

²ГБУЗ НО «Городская поликлиника № 21 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода»; Россия, 603005 Нижний Новгород, ул. Нестерова, 34а

Контакты: Валентина Васильевна Черепанова cherepanova.v@inbox.ru

Настоящая работа выполнена в условиях реальной клинической практики. Представлены 5 клинических наблюдений анемии, вызванной дефицитом витамина B₁₂, которые демонстрируют трудности дифференциальной диагностики. Дифференциальная диагностика B₁₂-дефицитной анемии проводится с фолиеводефицитной анемией, гемолитической анемией, миелодиспластическим синдромом, острым лейкозом – эритромиелозом, апластической анемией, миелокарциноматозом, анемией при дефиците меди. Актуальность клинической проблемы определяется тем, что B₁₂-дефицитная анемия наиболее распространена, частота ее выявления варьирует в разных возрастных группах: после 60 лет дефицит витамина B₁₂ обнаруживают у 1 из 50 человек, после 70 лет – у каждого 15-го. В настоящее время все более частой причиной мегалобластной анемии является дефицит витамина B₁₂, возникающий на фоне приема некоторых лекарственных препаратов. Этот дефицит приводит к широкому спектру различных нарушений, в первую очередь к неврологическим проявлениям, при этом существует недостаточная осведомленность клиницистов в области причин его возникновения, неспецифических признаков, методов диагностики и эффективной терапии.

Ключевые слова: B₁₂-дефицитная анемия, дифференциальная диагностика B₁₂-дефицитной анемии, лечение B₁₂-дефицитной анемии

Для цитирования: Черепанова В.В., Сиднев Г.В., Коньшкина Т.М. и др. Ошибки диагностики и лечение анемии, вызванной дефицитом витамина B₁₂. Онкогематология 2024;19(1):70–82. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-70-82>

Diagnostic errors and treatment of anemia caused by vitamin B₁₂ deficiency

V.V. Cherepanova¹, G.V. Sidnev², T.M. Konyshkina¹, V.I. Borisov¹, N.B. Moiseenko¹

¹Institute of Clinical Medicine, N.I. Lobachevsky National Research State University of Nizhny Novgorod; 23 Prospekt Gagarina, Nizhny Novgorod 603022, Russia;

²City polyclinic No. 21 of the Nizhny Novgorod district of Nizhny Novgorod; 34a Nesterova St., Nizhny Novgorod 603005, Russia

Contacts: Valentina Vasil'evna Cherepanova cherepanova.v@inbox.ru

This work was carried out in real clinical practice. Five clinical observations of anemia caused by vitamin B₁₂ deficiency are presented, which demonstrate the difficulties of differential diagnosis. Differential diagnosis of B₁₂-deficiency anemia is carried out with folate deficiency anemia, hemolytic anemia, myelodysplastic syndrome, acute leukemia – erythromyelosis, aplastic anemia, myelocarcinomatosis, anemia due to copper deficiency. The relevance of the clinical problem is determined by the fact that B₁₂-deficiency anemia is one of the common anemias, the frequency of its detection varies in different age groups: after 60 years, vitamin B₁₂ deficiency is found in one in 50 people, after 70 years – in every 15th. Currently, an increasingly common cause of megaloblastic anemia is vitamin B₁₂ deficiency, which occurs while taking certain medications. Vitamin deficiency leads to a wide range of various disorders, primarily the occurrence of neurological manifestations, while there is insufficient awareness of clinicians about causes of its occurrence, nonspecific manifestations, diagnostic methods and effective therapy.

Keywords: B₁₂-deficiency anemia, differential diagnosis of B₁₂-deficiency anemia, treatment of B₁₂-deficiency anemia

For citation: Cherepanova V.V., Sidnev G.V., Konyshkina T.M. et al. Diagnostic errors and treatment of anemia caused by vitamin B₁₂ deficiency. Onkogematologiya = Oncohematology 2024;19(1):70–82. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-70-82>

Введение

B_{12} -дефицитная анемия (B_{12} -ДА) — макроцитарная анемия, отличительными морфологическими признаками которой являются гиперхромия эритроцитов и мегалобластный эритропоэз. Также характерны морфологические аномалии других ростков кроветворения в костном мозге (КМ), цитопении и гиперсегментация ядер нейтрофилов в крови, частое развитие психоневрологических симптомов (фуникулярный миелоз) [1]. Актуальность клинической проблемы определяется

тем, что B_{12} -ДА наиболее распространена, частота ее выявления варьирует в разных возрастных группах: после 60 лет дефицит витамина B_{12} обнаруживают у 1 из 50 человек, после 70 лет — у каждого 15-го. В соответствии с этим в некоторых странах концентрацию витамина B_{12} в сыворотке крови определяют у пожилых лиц в порядке диспансеризации [1, 2]. Причины дефицита витамина B_{12} представлены в табл. 1.

В настоящее время все более частой причиной мегалобластной анемии является дефицит витамина B_{12}

Таблица 1. Причины дефицита витамина B_{12} [3]

Table 1. Causes of vitamin B_{12} deficiency [3]

Причина Cause	Патологическое состояние Pathological condition
Нарушение обработки витамина B_{12} в желудке Impaired processing of vitamin B_{12} in the stomach	Атрофический аутоиммунный гастрит (пернициозная анемия) Atrophic autoimmune gastritis (pernicious anemia)
	Синдром Шегрена Sjögren's syndrome
	Гастрит, в том числе ассоциированный с <i>Helicobacter pylori</i> Gastritis, including those associated with <i>Helicobacter pylori</i>
	Гастрэктомия (тотальная или частичная резекция желудка) Gastrectomy (total or partial resection of the stomach)
	Синдром Золлингера—Эллисона Zollinger–Ellison syndrome
Нарушение абсорбции в тонкой кишке Impaired absorption in the small bowel	Резекция подвздошной кишки или заболевания тонкой кишки (болезнь Крона, целиакия, тропическая спру) Resection of the ileum or small bowel disease (Crohn's disease, celiac disease, tropical sprue)
	Мальдигестия (хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, гастринома) Maldigestion (chronic pancreatitis with exocrine pancreatic insufficiency, gastrinoma)
	Инфекционные агенты (ленточные черви, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, лямблиоз) Infectious agents (tapeworms, small intestinal bacterial overgrowth syndrome, giardiasis)
Алиментарный фактор Nutritional factor	Полное или частичное голодание Complete or partial fasting
	Вегетарианская (особенно веганская) диета Vegetarian (especially vegan) diet
	Алкоголизм Alcoholism
	Пожилый возраст Elderly age
Наследственные аномалии Hereditary anomalies	Дефект/дефицит внутреннего фактора Касла (синдром Имерслунд—Гресбека) Intrinsic factor Castle defect/deficiency (Imerslund–Gresbeck syndrome)
	Врожденный дефицит внутреннего фактора Касла — ювенильная пернициозная анемия Congenital intrinsic factor Castle deficiency — juvenile pernicious anemia
	Мутация в гене <i>CGI</i> <i>CGI</i> gene mutation
	Дефицит транскобаламина Transcobalamin deficiency
Акушерские/гинекологические причины Obstetric/gynecological causes	Беременность Pregnancy
	Гормональная контрацепция и заместительная гормонотерапия Hormonal contraception and hormone replacement therapy

и фолиевой кислоты, возникающий на фоне приема некоторых лекарственных препаратов. Любое вмешательство в синтез пуринов и пиримидинов может привести к мегалобластозам [4]. Многие лекарства способствуют развитию атрофического гастрита, нарушают всасывание и обмен витамина В₁₂ (табл. 2).

Одним из ведущих этиологических факторов выступает нарушение высвобождения витамина В₁₂, связанного с транспортными белками пищи, вследствие гипо- или анацидного состояния, в том числе медика-

ментозно индуцированного (прием ингибиторов протонной помпы, блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов, антацидов) [1, 4], у больных после хирургических вмешательств на желудке. Показано, что риск развития В₁₂-дефицитного состояния прямо пропорционален дозировке и длительности приема ингибиторов протонной помпы и блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов, а после их отмены риск значительно снижается [3]. Отмечено также развитие дефицита витамина В₁₂ у больных, длительно принимающих метформин [5].

Таблица 2. Лекарственные средства, вызывающие развитие лекарственно-индуцированной мегалобластной анемии [4]
Table 2. Medicines causing the development of drug-induced megaloblastic anemia [4]

Класс/группа лекарственных средств Class/group of drugs	Препараты Drugs	Механизм действия Mechanism of action
Антибиотики и другие противомикробные синтетические средства широкого спектра действия Antibiotics and other broad-spectrum synthetic antimicrobial agents	Пенициллины, ампициллин Тетрациклины Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) Хлорамфеникол Эритромицин Нитрофурантоин Неомицин Penicillins, ampicillin Tetracyclines Co-trimoxazole (sulfamethoxazole + trimethoprim) Chloramphenicol Erythromycin Nitrofurantoin Neomycin	Снижают абсорбцию фолатов Reduce folate absorption
	Триметоприм Trimethoprim	Снижает абсорбцию витамина В ₁₂ Reduce vitamin B ₁₂ absorption
	Сульфизоксазол Сульфаметоксазол Sulfisoxazole Sulfamethoxazole	Влияют на синтез пиримидинов Affect pyrimidine synthesis
	Пентамидин Pentamidine	Неизвестен Unknown
Противомалярийные препараты Antimalarial drugs	Сульфадоксин + пириметамин Примахин Артемизинин + люмефантрин Хлорохин Хинин Sulfadoxine + pyrimethamine Primaquin Artemether + lumefantrine Chloroquine Quinine	Снижают абсорбцию фолатов Reduce folate absorption
	Пириметамин Pyrimethamine	Агонист фолиевой кислоты Folate agonist
Противоопухолевые препараты Antitumor drugs	Цитозин арабинозид Гемцитабин Капецитабин Гидроксимочевина 5-фторурацил Cytosine arabinoside Gemcitabine Capecitabine Hydroxyurea 5-fluorouracil	Влияют на метаболизм пиримидинов Affect pyrimidine metabolism

Продолжение табл. 2
Continuation of table 2

Класс/группа лекарственных средств Class/group of drugs	Препараты Drugs	Механизм действия Mechanism of action
Противоопухолевые препараты Antitumor drugs	Пентостатин Флударабин Кладрибин Тиогуанин Pentostatin Fludarabine Cladribine Thioguanine	Влияют на синтез пуринов Affect purine synthesis
	Ралтитрексид Пеметрексед Прогуанил Raltitrexide Pemetrexed Proguanil	Агонисты фолатов Folate agonists
	Аминоптерин Aminopterin	Снижает абсорбцию фолатов Reduce folate absorption
	Метотрексат Methotrexate	Влияет на метаболизм пиримидинов; агонист фолатов Affect pyrimidine metabolism; folate agonist
	Меркаптопурин Mercaptopurine	Влияет на синтез пуринов и метаболизм пиримидинов Affect purine synthesis and pyrimidine metabolism
	Сунитиниб Sunitinib	Снижает абсорбцию витамина B ₁₂ Reduce vitamin B ₁₂ absorption
	Циклофосфамид Цитарабин Винбластин Cyclophosphamide Cytarabine Vinblastine	Неизвестен Unknown
Антиконвульсанты (противосудорожные препараты) Anticonvulsants	Фенобарбитал Фенитоин Вальпроевая кислота Примидон Phenobarbital Phenytoin Valproic acid Primidon	Снижают абсорбцию фолатов Reduce folate absorption
Гормоны Hormones	Эстрогены Пероральные контрацептивы Estrogens Oral contraceptives	Снижают абсорбцию фолатов Reduce folate absorption
Противовоспалительные препараты: препараты 5-аминосалициловой кислоты Anti-inflammatory drugs: 5-aminosalicylic acid preparations	Мезаламин (месалазин) Mesalamine (mesalazine)	Снижает абсорбцию фолатов Reduce folate absorption
	Сульфасалазин (комбинированный препарат 5-аминосалициловой кислоты и сульфапиридина) Sulfasalazine (a combination drug of 5-aminosalicylic acid and sulfapyridine)	Неизвестен Unknown
Противотуберкулезные препараты Anti-tuberculosis drugs	Аминосалициловая кислота Aminosalicylic acid	Снижает абсорбцию фолатов и витамина B ₁₂ Reduce folate and vitamin B ₁₂ absorption
	Изониазид Циклосерин Isoniazid Cycloserine	Снижают абсорбцию витамина B ₁₂ Reduce vitamin B ₁₂ absorption

Окончание табл. 2

End of table 2

Класс/группа лекарственных средств Class/group of drugs	Препараты Drugs	Механизм действия Mechanism of action
Иммунодепрессанты Immunosuppressants	Терифлуномид Лефлуномид Teriflunomide Leflunomide	Влияют на синтез пиримидинов Affect pyrimidine synthesis
	Азатиоприн Микофенолата мофетил Azathioprine Mycophenolate mofetil	Влияют на метаболизм пуринов Affect purine metabolism
	Метотрексат Methotrexate	Агонист фолиевой кислоты Folate agonist
Снотворные и седативные препараты Sleeping pills and sedatives	Глутетимид Glutethimide	Снижает абсорбцию фолатов Reduce folate absorption
Сахароснижающие препараты Antihyperglycemic drugs	Метформин Metformin	Снижает абсорбцию витамина B ₁₂ Reduce vitamin B ₁₂ absorption
Препараты, влияющие на обмен мочевой кислоты Drugs affecting uric acid metabolism	Колхицин Colchicine	Снижает абсорбцию витамина B ₁₂ Reduce vitamin B ₁₂ absorption
	Аллопуринол Allopurinol	Влияет на метаболизм пуринов Affect purine metabolism
Антисекреторные препараты Antisecretory drugs	H ₂ -блокаторы Ингибиторы протонной помпы H ₂ blockers Proton pump inhibitors	Снижают абсорбцию витамина B ₁₂ Reduce vitamin B ₁₂ absorption
Селективный вазодилатор Selective vasodilator	Оксид азота Nitric oxide	Разрушает витамин B ₁₂ Destroys vitamin B ₁₂
Вазодилаторы Vasodilators	Натрия нитропруссид Sodium nitroprusside	Увеличивает скорость выведения витамина B ₁₂ Increases the excretion rate of vitamin B ₁₂
Ингибиторы обратной транскриптазы (антиретровирусные препараты) Противовирусные препараты, активные в отношении вируса иммунодефицита человека Reverse transcriptase inhibitors (antiretroviral drugs) Antiviral drugs active against human immunodeficiency virus	Ставудин Ламивудин Зидовудин Stavudin Lamivudine Zidovudine	Неизвестен Unknown
Противоопухолевое средство, фермент Antitumor agent, enzyme	Аспарагиназа Asparaginase	Неизвестен Unknown
Препарат для ингаляционного наркоза Drug for inhalation anesthesia	Закись азота Nitrous oxide	Влияет на метаболизм пиримидинов Affect pyrimidine metabolism

По мнению некоторых авторов, необходим скрининг дефицита витамина B_{12} среди больных, получающих метформин [4, 5]. Эти и другие более редкие причины дефицита представлены в табл. 2.

Диагностика B_{12} -дефицитной анемии

При B_{12} -ДА в общем анализе крови (ОАК) выявляются анемия, в большинстве случаев макроцитарная, средний объем эритроцита (MCV) 100–150 фл (норма 88–100 фл). Повышено среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) – 40–50 пг (норма 26–34 пг), цветовой показатель $>1,1$. Средняя концентрация гемоглобина в эритроците в пределах нормы. В большинстве случаев снижено содержание лейкоцитов за счет уменьшения количества нейтрофилов. Характерны гиперсегментация ядер нейтрофилов, неглубокая тромбоцитопения, иногда снижение количества тромбоцитов бывает значительным, но функция тромбоцитов при этом не нарушена и кровоточивость бывает крайне редко.

В трудных диагностических случаях для подтверждения мегалобластического кроветворения необходима пункция КМ, по данным которой:

- сидеробласты в КМ и запасы железа в макрофагах нередко увеличены;
- уровень свободного (непрямого) билирубина сыворотки умеренно увеличен вследствие повышенного разрушения эритроцитов и их предшественников (неэффективный эритропоэз);
- уровень сывороточного железа в норме или несколько повышен (при сочетании B_{12} -дефицитной и железодефицитной анемии нередко снижен);
- общая железосвязывающая способность сыворотки снижена;
- уровень сывороточного железа может снижаться при лечении витамином B_{12} в связи с активацией эритропоэза и увеличением потребности в железе для синтеза гемоглобина.

Содержание витамина B_{12} обычно <160 нг/л. При биохимическом исследовании крови обнаруживается повышенное содержание метилмалоновой кислоты (ММК) в сывотке при нормальной функции почек ($>0,4$ ммоль/л), или общего гомоцистеина сывотки >13 ммоль/л. Уровень холотранскобаламина <35 нмоль/л [1, 5]. Для диагностики пернициозной анемии важно определение антител к внутреннему фактору. Положительный тест высокоспецифичен, но низко чувствителен. Антитела к париетальным клеткам желудка – низко специфичный тест для диагностики пернициозной анемии (в 20 % случаев положительный у здоровых лиц).

Ошибки диагностики B_{12} -ДА могут быть связаны с особенностями обмена витамина B_{12} , когда может быть снижена доля метаболически активной формы витамина B_{12} , связанного с транскобаламином II, – холотранскобаламина (ниже 35 пмоль/л при норме 25,1–165 пмоль/л) или когда преобладает нарушение

производства в печени одного из кобаламинов (коферментов витамина B_{12}) – метилкобаламина или аденозилкобаламина [6, 7]. При нарушении производства метилкобаламина нарушается синтез ДНК в клетках, в первую очередь страдают быстро обновляющиеся ткани (КМ и слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта), кроветворение становится мегалобластическим. При нарушении производства аденозилкобаламина нарушается обмен жирных кислот, накапливается токсичная ММК, которая вызывает демиелинизацию нервных проводников («ватные ноги», ощущение «ползания мурашек», онемение, покалывания, нарушение пространственной и вибрационной чувствительности, спастические парезы со снижением рефлексов); в тяжелых случаях возникают стойкие параличи нижних конечностей, иногда зрительного нерва, нарушения функции тазовых органов. Неврологическим расстройствам может сопутствовать не всегда четко диагностируемая психиатрическая симптоматика: депрессия, изменение личности, бред, галлюцинации, снижение памяти, деменция [7, 8]. Изменения со стороны нервной системы, не всегда коррелирующие с выраженностью анемии, выявляются в среднем у 30 % больных [8, 9]. При успешном лечении B_{12} -ДА функциональные неврологические изменения полностью купируются, однако признаки фокуса миелиоза окончательно не исчезают. В настоящее время клиническая картина B_{12} -ДА ограничивается чаще всего только анемическим синдромом. Иногда неврологическая симптоматика и характерное для глоссита жжение языка возникают раньше, чем проявления анемии [8]; нередко обращают на себя внимание такие признаки, как бледность и легкая желтушность, витилиго, голубые глаза, седые волосы.

В план обследования необходимо включить фиброгастроскопию (проводится всем больным в целях выявления атрофического гастрита и исключения опухоли желудка), исследование кала (для исключения гельминтоза), колоноскопию (для исключения рака толстого кишечника), ультразвуковое исследование или компьютерную томографию органов брюшной полости и грудной клетки, определение сывороточного ферритина, фракций билирубина, ММК, гомоцистеина, лактатдегидрогеназы.

Рекомендуется обследование пациентов по показаниям на сифилис, вирус иммунодефицита человека и вирусные гепатиты для диагностики сопутствующей патологии [1].

Несмотря на высокую частоту и потенциальную тяжесть B_{12} -дефицитных состояний, международных согласительных документов относительно методов диагностики и лечения до сих пор нет. Со временем меняется диагностический арсенал, накапливается клинический опыт, в связи с этим представляется актуальным ознакомление врачей с современными рекомендациями по ведению пациентов с данной патологией [9, 10].

Клиническая значимость изолированного снижения уровня кобаламина (без клинических проявлений) сомнительна. В то же время у больных с клиническими проявлениями дефицита витамина B_{12} уровень кобаламина может оставаться в пределах нормальных значений (ложнонормальное содержание кобаламина). На уровень витамина B_{12} в сыворотке могут влиять многие состояния [11, 12]:

- снижают содержание витамина B_{12} в крови:
 - дефицит фолиевой кислоты,
 - прогрессирующая множественная миелома,
 - оральные контрацептивы,
 - избыточное применение витамина С;
- повышают содержание витамина B_{12} до нормы:
 - острые заболевания печени,
 - лимфомы,
 - хронические миелопролиферативные заболевания,
 - алкоголизм,
 - избыточная внутрикишечная бактериальная пролиферация.

При выявлении повышенного общего содержания кобаламина в плазме должно возникнуть подозрение на опухолевый процесс.

Следовательно, в ряде случаев оправданно использование дополнительных методов диагностики для выявления функционального или биохимического дефицита витамина. К таким тестам относится определение плазменного уровня гомоцистеина, содержания ММК и сывороточной концентрации холотранскобаламина. Повышение уровня одного из этих метаболитов является основанием для начала терапии витамином B_{12} ; уровень гомоцистеина может быть увеличен и при фолиеводефицитной анемии (ФДА), при которой нет повышения содержания ММК [11].

К сожалению, указанные исследования можно выполнить далеко не во всех лабораториях, также осложняет ситуацию отсутствие стандартных референсных границ. Таким образом, приходится констатировать отсутствие «золотого стандарта» диагностики дефицита витамина B_{12} [7, 10].

Дифференциальная диагностика B_{12} -дефицитной анемии

Доминирование неврологической симптоматики в клинической картине B_{12} -ДА является самым главным источником трудностей и ошибок диагностики и лечения заболевания. В 28–40 % случаев при фуникулярном миелозе может не быть анемии («анемия без анемии» — функциональный дефицит B_{12}), в 25 % нет увеличения MCV [10].

Позднюю диагностику фуникулярного миелоза демонстрирует клинический случай 1, в котором у пожилой пациентки в течение 2 лет проводились онкопоиск и поиск патологии позвоночника, поражения глубоких вен нижних конечностей, но на медленно прогрессирующую макроцитарную анемию внимания не обращалось.

Клинический случай 1

Больной Б., 70 лет, с прогрессирующей и восходящей неврологической симптоматикой (покалываниями и онемением в подошвах и больших пальцах стоп обеих ног, болями в голени, нарушением походки) в центральной районной больнице (ЦРБ) проводили повторные лучевые исследования позвоночника и вен (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, цветное дуплексное сканирование), фиброгастродуоденоскопию (выявлен атрофический гастрит), исследовали онкомаркеры рака желудка, кишечника, раковый эмбриональный антиген (показатели в норме). В ОАК (через 1 и 2 года от появления первых жалоб): гемоглобин 103–115 г/л, MCV 110–124 фл, MCH 37,2–38,9 пг, лейкоциты $6,4–7,0 \times 10^9$ /л, тромбоциты $176–188 \times 10^9$ /л, ретикулоциты не определялись.

В связи с нарастанием анемии родственники обратились к гематологу (через 2 года от появления неврологических жалоб). Был установлен диагноз: B_{12} -ДА, фуникулярный миелоз; парестезии, полиневрит, нижний парапарез. От биопсии КМ и определения содержания витамина B_{12} в сыворотке крови пациентка отказалась.

Ей были назначены витамины B_{12} в дозе 1000 мкг внутримышечно и B_1 в дозе 100 мг ежедневно в течение недели с последующим снижением доз и кратности инъекций. В ОАК через неделю лечения: ретикулоциты 4 %, гемоглобин 120 г/л, ММК и гомоцистеин 0,76 и 18,8 мкмоль/л соответственно; концентрация меди в сыворотке в норме.

В дальнейшем пациентка наблюдалась невропатологом. Через 4 года показатели ОАК в норме, неврологический статус без улучшения.

Дифференциальная диагностика B_{12} -ДА проводится с ФДА, гемолитической анемией, миелодиспластическим синдромом (МДС), острым лейкозом — эритромиелозом, апластической анемией, миелокарциноматозом, плазмоклеточной миеломой, анемией воспаления, анемией при дефиците меди [13, 14].

Нередкие сочетания рака желудка и B_{12} -ДА заслуживают особого внимания. Эти заболевания можно считать взаимными факторами риска, но их манифестация обычно разобщена во времени: рак чаще диагностируется через месяцы или годы после установленного диагноза B_{12} -ДА, но иногда опережает появление анемии. При одновременном развитии рака и B_{12} -ДА установить первичность развития анемии трудно, анемические синдромы как бы наслаиваются друг на друга. Запоздалую диагностику рака желудка у лиц, страдающих B_{12} -ДА, следует считать грубой врачебной ошибкой. Трудности диагностики анемий у пожилых людей в значительной степени определяются коморбидностью (хронические болезни, онкологические заболевания): в формировании анемического синдрома могут быть задействованы одновременно несколько анемизирующих факторов (провоспалительные цитокины, наряду с дефицитом витамина B_{12} , дефицит железа, фолатов, эритропоэтина, патология органов пищеварения, почек) [10, 13, 14].

Клинический случай 2

Пациентка А., 66 лет, была направлена к гематологу на консультацию из ЦРБ в связи с анемией, не позволявшей проводить курсы химиотерапии после операции резекции 2/3 желудка по поводу онкологического заболевания. В ОАК: гемоглобин 80 г/л, MCV 112 фл, MCH 28 пг, лейкоциты $3,4 \times 10^9$ /л, тромбоциты 124×10^9 /л; в миелограмме: мегалобласты 36 %. С учетом результатов обследования установлен диагноз: B_{12} -ДА II–III степени тяжести.

Пациентке была назначена адекватная терапия цианокобаламином подкожно с хорошим эффектом, на 5-й день витаминотерапии выявлены ретикулоциты 6 %. До операции на желудке диагноз B_{12} -ДА не был установлен и анемия считалась проявлением рака.

Ретикулоцитарный сдвиг при назначении витамина B_{12} может свидетельствовать о дефиците витамина даже при нормальных показателях витамина B_{12} , ММК и гомоцистеина в сыворотке. После назначения витамина B_{12} уровень ретикулоцитов повышается (через 5–7 дней в 2–3 раза от исходного). Особенно важен положительный эффект терапии витамином B_{12} при сочетанном дефиците витамина B_{12} и железа, когда нет увеличения MCV, и при фуникулярном миелозе, когда может не быть не только макроцитоза (увеличения MCV), но и анемии. Безуспешность пробной терапии витамином B_{12} в начале заболевания заставляет искать другие причины анемии.

Наличие гипергемолиза является одним из самых главных источников трудностей и ошибок диагностики и лечения заболевания. По признаку гипергемолиза B_{12} -ДА приходится дифференцировать чаще всего с аутоиммунной гемолитической анемией (АИГА), редко с другими состояниями: пароксизмальной ночной гемоглобинуемией (ПНГ), тромботической микроангиопатией, иммунным гемолизом при эритромиелозе, лимфомами. Не исключается сочетание одновременно 2 аутоиммунных заболеваний — B_{12} -ДА и АИГА, например при тимоме, гипотиреозе [1, 12, 14].

Аутоиммунная гемолитическая анемия и пароксизмальная ночная гемоглобинуемия

При АИГА определяются антитела к антигенам эритроцитов периферической крови, чаще неполные тепловые агглютинины, определяемые с помощью прямой пробы Кумбса. Заболевание отличается высокой степенью гемолиза. В отличие от B_{12} -ДА при АИГА наблюдается постоянно высокий ретикулоцитоз, не связанный с лечением витамином B_{12} (возможны скачки до очень высоких значений — 70–80 %). При этом заболевании имеет место высокая эффективность глюкокортикостероидов при пробной терапии. При массивном гемолизе, а также при холодовых и гемолизиновых формах АИГА, вызванных IgA- или IgM-аутоантителами, прямая проба Кумбса может быть отрицательной [15]. При гемолизиновых формах АИГА и тяжелом гемолитическом кризе с активацией

комплемента обнаруживают повышение уровня свободного гемоглобина плазмы (гемоглобинемия), темный, бурый или вишневый цвет мочи (гемоглобинурия). При первичном обследовании в стационаре с ограниченными возможностями лабораторной диагностики инкубация в плазме и/или сыворотке больного (при температуре тела 37 °С в течение 24–48 ч) как его собственных, так и донорских эритроцитов помогает заподозрить гемолиз (скрининг-тесты Кросби и Хегглина–Майера) [14]. В таких случаях следует исключить ПНГ — в моче определяются гемосидерин, темный цвет мочи; в КМ — снижение клеточности; в крови — панцитопения, ретикулоцитоз; нормальные уровни витамина B_{12} , ММК, гомоцистеина. С помощью проточной цитометрии исключают наличие ПНГ-клона среди эритроцитов, нейтрофилов и моноцитов по отсутствию экспрессии рецепторов CD59, CD24, CD14, CD66 и CD16, а также по отсутствию фиксирующего их якорного белка в реакции с флуоресцентным аэролизинном (FLAER).

В основе патогенеза ПНГ лежит комплемент-опосредованный лизис эритроцитов, обусловленный приобретенным генетическим дефектом, приводящим к нарушению экспрессии на поверхности клеток важнейших регуляторных гликопротеинов (в стволовых кроветворных клетках происходит соматическая мутация гена *PIGA*, локализованного на X-хромосоме) [16, 17]. Болезнь начинается исподволь, отмечаются желтизна склер, боли в животе разной локализации, тромбозы вен почек, печени, периферических, магистральных сосудов. Тромбофлебиты — самая частая причина смерти при ПНГ. Повышенный гемолиз при ПНГ сочетается с тромбоцитопенией и лейкопенией. Содержание гемоглобина при ПНГ в период обострения 30–50 г/л. Анемия обычно нормохромная. При частых кризах снижается содержание сывороточного железа. Уровень билирубина (непрямого) повышен — около 20–27 мкмоль/л. В настоящее время для патогенетической терапии ПНГ применяются препараты, подавляющие активность системы комплемента и, соответственно, предотвращающие комплементзависимый лизис эритроцитов в кровеносном русле (экулизумаб), и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [16, 17].

Тромботическая микроангиопатия

Тромботическая микроангиопатия — клинический синдром, характеризующийся тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией, микровазкулярным тромбозом концевых артериол и капилляров, множественной дисфункцией органов. Потребление тромбоцитов приводит к развитию тромбоцитопении, сужение просвета сосудов вызывает микроангиопатическую гемолитическую анемию (происходит механическое разрушение эритроцитов), ишемию важнейших органов. Микроангиопатическая гемолитическая анемия — не иммунная гемолитическая анемия

(Кумбс-отрицательный гемолиз), характеризуется наличием шистоцитов [17, 18]. Тромботическая микроангиопатия включает тяжелые состояния, вызванные микроваскулярным тромбозом, — тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), опосредованный токсином Шига-гемолитико-уремический синдром, а также атипичный гемолитико-уремический синдром [18, 19]. Дифференциация этиологии тромботической микроангиопатии, особенно ТТП и дефицита витамина B_{12} , имеет решающее значение, поскольку лечение и прогнозы различны. Для диагностики ТТП важно определение активности металлопротеиназы ADAMTS-13. Лечение ТТП требует плазмообмена, связанного с высокими риском осложнений и стоимостью по сравнению с лечением дефицита витамина B_{12} . Сообщалось о ненужном плазмаферезе из-за неправильного диагноза ТТП, когда фактическим диагнозом был дефицит витамина B_{12} [19, 20]. Имеет значение снижение уровня гаптоглобина сыворотки при всех видах гемолиза.

Гипердиагностику B_{12} -ДА у пациента с тяжелым течением гемолитического процесса демонстрирует следующее наблюдение.

Клинический случай 3

Пациент М., 82 лет, был госпитализирован в терапевтическое отделение ЦРБ с жалобами на выраженную желтушность кожи и слизистых оболочек, боли в правом подреберье, слабость. В ОАК: гемоглобин 56 г/л, эритроциты $1,51 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $11,1 \times 10^9$ /л, тромбоциты 402×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов 44 мм/ч, ретикулоциты 71,4 %, MCV 106 фл, MCH 36,8 пг, непрямым билирубин 52,1 мкмоль/л, сывороточное железо 39,1 мг/л, С-реактивный белок 12 ед., аспаратамино-трансфераза (АСТ) 32 u/L, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 34 u/L. При магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости обнаружены конкременты желчного пузыря, умеренное увеличение селезенки ($123 \times 106 \times 7,7$ мм) и печени. Установлен диагноз: B_{12} -ДА тяжелой степени (?), хронический калькулезный холецистит в стадии обострения. Пункция КМ, прямая проба Кумбса, определение уровня витамина B_{12} , ММК, гомоцистеина не проводились.

Пациенту было назначено лечение: гемотрансфузии, витамин B_{12} , фолиевая кислота, дексаметазон 4 мг, гептрал, цефтриаксон, реамберин. В ОАК на 10-й день лечения: гемоглобин 107 г/л, MCV 96 фл, MCH 34,4 пг, ретикулоциты 20,0 %, билирубин 21,6 мкмоль/л.

Пациенту рекомендовано лечение витамином B_{12} в дозе 500 мкг 1 раз в неделю, фолиевой кислотой 6 мг/сут, урсодезоксихолевой кислотой 1000 мг, спазмолитиками. Через месяц на фоне терапии указанными препаратами у пациента было отмечено снижение уровня гемоглобина (94–96 г/л), сохранялся ретикулоцитоз (11,5 %).

При консультации гематолога установлен диагноз: вероятная АИГА, течение которой осложнилось желчнокаменной болезнью. Пациенту был назначен преднизолон 0,8 мг/кг/сут внутрь; витамин B_{12} отменен.

В последующие 2 года больной периодически принимал преднизолон 0,4–0,6 мг/кг. Показатели красной крови были в пределах нормы: гемоглобин 140–150 г/л, ретикулоциты 0,8–1,0 %, билирубин 13,5–18,1 мкмоль/л.

Решающий аргумент в пользу гемолитической анемии (предположительно АИГА) у больного в условиях неполного обследования в ЦРБ — полное купирование признаков гемолиза с нормализацией гемограммы в результате назначения только одного преднизолона. Терапия одним витамином B_{12} положительным эффектом не сопровождалась. Одновременное назначение витамина B_{12} и глюкокортикостероидов не позволило разделить антианемический эффект каждого препарата.

Клинический случай 4

Пациент К., 59 лет, поступил с жалобами на выраженную слабость, головокружение, учащение сердцебиения и одышку при любой физической нагрузке. При поступлении отмечались желтушность кожных покровов, иктеричность склер, избыточная масса тела, ожирение II степени. Из анамнеза известно, что больной страдает алкоголизмом, сахарным диабетом в течение 10 лет.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлена гепатоспленомегалия. В ОАК при поступлении: гемоглобин 65 г/л, эритроциты $1,74 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $4,9 \times 10^9$ /л, тромбоциты 175×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов 44 мм/ч, ретикулоциты 98 %, MCV 103,7 фл, MCH 37,3 пг, общий билирубин 150,27 мкмоль/л, прямой билирубин 41,7 мкмоль/л, сывороточное железо 18,7 мг/л, АЛТ 247,8 u/L, АСТ 99,6 u/L. Содержание витамина B_{12} в плазме, фолиевой кислоты в пределах нормальных показателей. Результат прямого антиглобулинового теста (прямой пробы Кумбса) положительный (+++). Установлен диагноз: тяжелая АИГА, Кумбс-положительная; обострение хронического алкогольного гепатита.

Пациенту в первые дни была проведена однократная гемотрансфузия, назначен преднизолон в дозе 0,5 мг/кг. В ОАК через 20 дней: гемоглобин 118 г/л, эритроциты $2,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $8,34 \times 10^9$ /л, тромбоциты 247×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов 10 мм/ч, ретикулоциты 10 %, гематокрит 33,7 %, MCV 115,2 фл, MCH 40,5 пг, общий билирубин 126,9 мкмоль/л, прямой билирубин 61,2 мкмоль/л, АЛТ 46,9 u/L, АСТ 20,3 u/L, лактатдегидрогеназа 146,4 U/L.

Пациент был выписан из стационара под наблюдение гематолога по месту жительства с рекомендациями наблюдать динамику ОАК, уровней ретикулоцитов, общего и непрямого билирубина и проводить постепенное снижение дозы преднизолона под контролем лабораторных показателей.

Тактика лечения АИГА зависит в первую очередь от ее серологической разновидности и остроты гемолитического криза. При лечении криза первичной и вторичной АИГА принципиальных различий нет. Наибольшие успехи достигнуты в лечении самой распространенной формы АИГА — с положительной прямой

пробой Кумбса, вызванной неполными тепловыми агглютинидами. Общепринятая начальная доза — 1 мг/кг/сут (50–80 мг/сут) [14].

Фолиеводефицитная анемия

При ФДА фолиевая кислота всасывается в тощей кишке в соединении с молекулой глутаминовой кислоты. Активная коферментная форма фолатов — тетрагидрофолиевая кислота. Фолаты участвуют в синтезе пуринов и пиримидинов, тимидинмонофосфата из уридина и образовании метионина из гомоцистеина (процесс метилирования). Дефицит фолиевой кислоты приводит к нарушению клеточного деления и накоплению токсичных метаболитов, таких как гомоцистеин. ФДА встречается значительно реже, чем B_{12} -ДА, и возникает чаще всего у лиц, страдающих алкоголизмом, принимающих антагонист фолиевой кислоты метотрексат, противосудорожные средства, антидепрессанты, цитостатики. Возможны редкие сочетания дефицита фолиевой кислоты с дефицитом витамина B_{12} . При ФДА также наблюдается мегалобластоз КМ и может быть повышен уровень гомоцистеина, но нет фуникулярного миелоза, атрофического гастрита, глоссита и ахилии (или очень редко). У 20 % больных нет макроцитоза, повышения содержания ММК, определяется низкий уровень фолиевой кислоты в сыворотке ($<2,6$ мкг/л; норма 6–21 мкг/л) и эритроцитах ($<102,6$ мг/мл; норма 160–640 мкг/л), нет ретикулоцитоза после назначения витамина B_{12} ; ретикулоцитоз возникает только после назначения фолиевой кислоты. Подтверждением диагноза ФДА служат сниженные показатели фолатов в сыворотке крови в сочетании с нормальной или повышенной концентрацией витамина B_{12} и отрицательной прямой пробой Кумбса [21]. Важным является взаимодействие витамина B_{12} и фолиевой кислоты. Витамин B_{12} необходим для нормального цикла фолиевой кислоты, регенерации метилтетрагидрофолата для синтеза тимидина, для регенерации ДНК. При низких запасах витамина B_{12} прием высоких доз фолиевой кислоты ведет к мобилизации витамина B_{12} для реакции, сопряженной с фолиевой кислотой, для синтеза ДНК. Уменьшается при этом количество витамина B_{12} в реакции, обеспечивающей распад и синтез жирных кислот, нормальную функцию нервной клетки [15–17]. В связи с этим количество фолиевой кислоты пациентам с пернициозной анемией, превышающей 1 мг/сут, чреваты неблагоприятным исходом (могут усугубить неврологические осложнения).

Миелодиспластический синдром

Миелодиспластический синдром — гетерогенная группа клональных заболеваний системы крови, возникающих вследствие мутации гемопоэтической стволовой клетки и характеризующихся цитопенией как результат неэффективного гемопоэза, признаками дисмиелопоэза и высоким риском трансформации

в острый лейкоз. В основе МДС лежит не угнетение костномозговой пролиферации, а нарушение процессов дифференцировки созревания кроветворных элементов, поэтому анемия при этом синдроме часто обусловлена неэффективным эритропоэзом, возникающим вследствие ускоренного апоптоза аномально пролиферирующих клеток КМ [22]. При МДС нет увеличения селезенки, в крови нередко выявляется одно-, двух-, трехростковая цитопения, в миелограмме — усиление эритроидного ростка (более 25 % эритроидных элементов), одно-, двух-, трехлинейная дисплазия, может быть обнаружен повышенный процент бластных клеток, при цитохимическом исследовании клеток эритроидного ряда обнаруживаются «кольцевые сидеробласты». Имеют место цитогенетические нарушения [23]. Для выявления клона клеток ПНГ пациентам необходимо исследование крови методом проточной цитофлуориметрии [17]: с количеством бластных клеток в КМ менее 5 %, при наличии клинико-лабораторных признаков внутрисосудистого гемолиза при верификации диагноза МДС, а также при их появлении в период наблюдения и лечения.

Клинический случай 5

Пациент, 69 лет, с детства страдал респираторными заболеваниями (острыми респираторными заболеваниями, тонзиллитом, бронхитом), принимал сульфаниламиды и левомицетин (много и хаотично). За последние 6 лет на фоне частых обострений бронхита были отмечены постепенное снижение уровня гемоглобина с 144 до 80 г/л и повышение MCV до 103–116 фл; ретикулоциты 1,1 %, уровень сывороточного железа в норме.

В гематологическом отделении установлен диагноз: анемия B_{12} -дефицитная? МДС?

Пациент получал витамин B_{12} почти непрерывно.

После консультации и обследования в Гематологическом научном центре (Москва) был поставлен диагноз: МДС неклассифицируемый. Дисплазия менее чем 10 % клеток в эритроидном и мегакариоцитарном ростках; также выявлена трисомия 28. Состояние органов дыхания не требовало госпитализации. Рекомендовано проведение терапии препаратами, стимулирующими эритропоэз.

Острый лейкоз — эритромиелоз

При эритромиелозе субстратом опухоли (в КМ, печени, селезенке) являются бластные клетки — уродливые эритробласты, напоминающие мегалобласты при B_{12} -ДА («мегалобластоиды»), в крови много нормобластов, нейтропения или лейкоцитоз с постепенным нарастанием количества бластных клеток; возможны лихорадка и кровоточивость, как при других острых лейкозах. Диагностирование эритромиелоза является трудным, особенно в случаях подострого течения, когда в начальном периоде заболевания довольно долго не обнаруживается четких лейкоэмических

признаков (появления миелобластов) и преобладает картина крови и КМ, характерная для B_{12} -ДА. Безуспешность терапии витамином B_{12} в начале заболевания может оказаться едва ли не главным аргументом, исключающим B_{12} -ДА. Постепенно нарастающая лейкокемия картины крови и КМ, а также иммуноферментный анализ и цитогенетическое исследование уточняют вариант лейкоза [23].

Анемия, вызванная дефицитом меди

Ананию при дефиците меди следует включить в дифференциальный диагноз B_{12} -ДА. Анемия, вызванная дефицитом меди, является редким состоянием, но требует внимания, так как по характеру клинико-лабораторных проявлений имеет черты и МДС и B_{12} -ДА (нормо-, макроцитарная анемия, нейтропения до $1,0 \times 10^9/\text{л}$ в 50 % случаев, тромбоцитопения в 10–15 % случаев, «кольцевые сидеробласты» в КМ в значительном количестве, вакуолизация цитоплазмы нормобластов и миелоцитов, неврологические расстройства, напоминающие фуникулярный миелоз при B_{12} -ДА) [24]. Причины дефицита микроэлемента и витамина общие — нарушения всасывания из желудочно-кишечного тракта (резекции, воспаления); возможны сочетания дефицита меди с дефицитом витамина B_{12} [12, 24]. Определяется низкий уровень меди (<700 мкг/л) или медьсодержащего белка церулоплазмينا в сыворотке крови; содержание цинка в сыворотке может быть повышено. При доказанном дефиците меди показана пробная терапия хелатными соединениями меди. Положительный эффект приема препарата меди может свидетельствовать о правильном диагнозе. Лечение приобретенного дефицита меди направлено на устранение причины, также назначают препараты меди в дозе 1,5–3 мг/сут перорально (обычно в виде сульфата меди) [14, 24].

Лечение B_{12} -дефицитных состояний

Стандартом лечения B_{12} -дефицитных состояний служит заместительная терапия витамином B_{12} . У большинства пациентов с дефицитом витамина B_{12} , манифестирующим мегалобластной анемией и/или неврологической симптоматикой (фуникулярного миелоза), имеется синдром мальабсорбции и требуется неотложное введение цианокобаламина парентерально [1].

Всем пациентам с установленным диагнозом B_{12} -ДА необходимо проведение терапии цианокобаламином в дозе 100–200 мкг/сут через день, в случае присоединения нарушения функции нервной системы — 400–500 мкг/сут в 1-ю неделю ежедневно, далее — с интервалами между введениями до 5–7 дней. Длительность терапии цианокобаламином определяется тяжестью B_{12} -ДА. После регресса анемии, лейкопении, тромбоцитопении и всех морфологических аномалий эритроцитов курс лечения цианокобаламином продолжается еще 10–14 дней в целях создания «запасов» витамина B_{12} в печени. При этом в литературе обсуждаются преимущества перорального приема этого витамина ввиду удобства использования и возможности избежать нежелательных постинъекционных осложнений [25–27]. Высокодозный пероральный цианокобаламин в дозе 1000 мкг сопоставим по эффективности с инъекционными средствами при терапии дефицита витамина B_{12} , но в то же время более безопасен, что существенно повышает комплаентность пациентов к данной терапии и позволяет широко применять соответствующий лекарственный препарат в клинической практике [26]. В случае если причину развития дефицита B_{12} устранить невозможно, может быть рекомендован пожизненный прием этого витамина. Минимальный курс терапии пероральным лекарственным препаратом, содержащим витамин B_{12} в дозе 1000 мкг, составляет 8 нед, повторные курсы лечения должны осуществляться не реже 1 раза в 6 мес [25, 27].

Заключение

В реальной клинической практике имеет место неблагоприятное состояние диагностики и адекватного лечения B_{12} -ДА в поликлиниках, стационарах большого города и ЦРБ. Пути преодоления ошибочной диагностики и некорректной терапии B_{12} -ДА являются обязательное диспансерное наблюдение пациентов с анемией, повышение уровня компетентности врачей-терапевтов и врачей-лаборантов в вопросах дифференциальной диагностики анемий, обеспечение клинических лабораторий современной аппаратурой и реактивами, технический контроль и своевременная модернизация лабораторий лечебно-профилактических учреждений, оптимальное обеспечение населения и медицинских учреждений эффективными отечественными препаратами витамина B_{12} , в том числе для перорального приема.

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

1. Клинические рекомендации. Витамин B₁₂-дефицитная анемия. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/536_2. Clinical recommendations. Vitamin B₁₂-deficiency anemia. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/536_2. (In Russ.).
2. Elli L., Norsa A., Zullo A. et al. Diagnosis of chronic anaemia in gastrointestinal disorders: A guideline by the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO) and the Italian Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (SIGENP). *Dig Liver Dis* 2019;51(4):471–83. DOI: 10.1016/j.dld.2019.01.022
3. Красновский А.Л., Григорьев С.П., Алёхина Р.М. и др. Современные возможности диагностики и лечения дефицита витамина B₁₂. *Клиницист* 2016;10(3):15–25. DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-15-25
Krasnovskiy A.L., Grigor'ev S.P., Alyokhina R.M. et al. Modern diagnostic and treatment of vitamin B₁₂ deficiency. *Klinitsist* = *The Clinicia* 2016;10(3):15–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-15-25
4. Остроумова О.Д., Кравченко Е.В. Лекарственно-индуцированная мегалобластная анемия. *Лечебное дело* 2019;(2):36–47. DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12110
Ostroumova O.D., Kravchenko E.V. Medically induced megaloblastic anemia. *Lechebnoe delo* = *General Medicine* 2019;(2):36–47. (In Russ.). DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12110
5. Ahmed M.A., Muntingh G., Rheeder P. Vitamin B₁₂ deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy. *BMC Pharmacol Toxicol* 2016;17(1):44. DOI: /10.1186/s40360-016-0088-3
6. Devalia V., Hamilton M.S., Molloy A.M. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol* 2014;166:496–513. DOI: 10.1111/bjh.12959
7. Екушева Е.В., Ших Е.В., Аметов А.С. и др. Проблема дефицита витамина B₁₂: актуальность, диагностика и таргетная терапия (по материалам междисциплинарного совета экспертов с международным участием). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2021;121(11):17–25. DOI: 10.17116/jnevro202112111117
Ekusheva E.V., Shikh E.V., Ametov A.S. et al. The problem of vitamin B₁₂ deficiency: relevance, diagnosis and targeted therapy (based on materials of an interdisciplinary expert council with international participation). *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2021;121(11):17–25. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202112111117
8. Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Шулпекова Ю.О., Андреев Е.А. Неврологические расстройства при дефиците витамина B₁₂. *Терапевтический архив* 2019;91(4):122–9. DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000116
Pavlov Ch.S., Damulin I.V., Shulpekova Yu.O., Andreev E.A. Neurological disorders in vitamin B₁₂ deficiency. *Terapevticheskiy arkhiv* = *Therapeutic Archive* 2019;91(4):122–9. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000116
9. Бублий Ю.С., Выдыборец С.В. Неврологические нарушения при витамин B₁₂-дефицитной анемии. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа* 2021;7(1):71–7. DOI: 10.34883/PI.2021.7.1.006
Bublii Yu.S., Vydiborets S.V. Neurological disorders in vitamin-B₁₂-deficiency anemia. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa* = *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe* 2021;7(1):71–7. (In Russ.). DOI: 10.34883/PI.2021.7.1.006
10. Болиева Л.З., Болотина Л.В., Галстян Г.Р. и др. Резолюция совета экспертов «недостаточность/дефицит витамина B₁₂ в клинической практике». *Терапия* 2023;9(1):22–7. DOI: 10.18565/therapy.2023.1.22-27
Bolieva L.Z., Bolotina L.V., Galstyan G.R. et al. Resolution of the Expert Council “Vitamin B₁₂ deficiency in clinical practice”. *Terapiya* = *Therapy* 2023;9(1):22–7. (In Russ.). DOI: 10.18565/therapy.2023.1.22-27
11. Green R. Vitamin B₁₂ deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood* 2017;129(19):2603–11. DOI: 10.1182/blood-2016-10-569186
12. Булгакова С.В., Захарова Н.О., Тренева Е.В., Лобинская М.А. Современные представления об анемическом синдроме у лиц старших возрастных групп (обзор литературы). *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики* 2020;(2):45–68. DOI: 10.24411/2312-2935-2020-00031
Bulgakova S.V., Zakharova N.O., Treneva E.V., Lobinskaya M.A. Current understanding of anemic syndrome in older age groups (literature review). *Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki* = *Modern Problems of Health Care and Medical Statistics* 2020;(2):45–68. (In Russ.). DOI: 10.24411/2312-2935-2020-00031
13. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) у взрослых. М., 2018. Доступно по: https://npngo.ru/uploads/media_document/291/84cbcaeb-518f-4a7d-b081-88f7bb016fc.pdf. Clinical Guidelines for Diagnosis and Treatment of Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA) in Adults. Moscow, 2018. Available at: https://npngo.ru/uploads/media_document/291/84cbcaeb-518f-4a7d-b081-88f7bb016fc.pdf. (In Russ.).
14. Идельсон Л.И. Анемии, обусловленные дефицитом витамина B₁₂. *Руководство по гематологии*. Т. 3. Под ред. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2005. С. 197–213.
Idel'son L.I. Anemia associated with vitamin B₁₂ deficiency. *Guide to Hematology*. Vol. 3. Ed.: A.I. Vorob'ev. Moscow: N'yudiamed, 2005. Pp. 197–213. (In Russ.).
15. Pfeiffer C.V., Caudill S.P., Gunter E.W. et al. Biochemical indicators of B vitamin status in the US population after folic acid fortification: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2000. *Am J Clin Nutr* 2005;82(2):442–50. DOI: 10.1093/ajcn.82.2.442
16. Selhub J., Morris M.S., Jacques P.F. et al. Folate-vitamin B-12 interaction in relation to cognitive impairment, anemia, and biochemical indicators of vitamin B-12 deficiency 1–5. *Am J Clin Nutr* 2009;89(suppl):702S–6S. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26947C
17. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. *Гематология и трансфузиология* 2022;67(3):426–39. Federal Clinical Recommendations for Care of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients. *Gematologiya i transfuziologiya* = *Hematology and Transfusiology* 2022;67(3):426–39. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-426-439
18. Noris M., Mescia F., Remuzzi G. et al. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol* 2012;8(11):622–33. DOI: 10.1038/nrneph.2012.195
19. Kappler S., Ronan-Bentle S., Graham A. Thrombotic microangiopathies (TTP, HUS, HELLP). *Hematol Oncol Clin North Am* 2017;31(6):1081–103. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.08.010
20. Romain M., Sviri S., Linton D.M. et al. The role of vitamin B₁₂ in the critically ill – a review. *Anaesth Intensive Care* 2016;44(4):447–52. DOI: 10.1177/0310057X1604400410
21. Федеральные клинические рекомендации. Фолиеводефицитная анемия. М., 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/540_2. Folate Deficiency Anemia. Moscow, 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/540_2. (In Russ.).
22. Гематология. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Мамаева. Миелодиспластические синдромы. СПб.: СпецЛит, 2019. С. 295–317. Hematology. Guidelines for Doctors. Ed.: N.N. Mamaev. Myelodysplastic syndromes. Saint Petersburg: SpetsLit, 2019. Pp. 295–317. (In Russ.).
23. Воробьев А.И. *Руководство по гематологии*. Т. 1. М.: Ньюдиамед, 2005. С. 212–214.

- Vorob'ev A.I. Guide to Hematology. Vol. 1. Moscow: N'yudiamed, 2005. Pp. 212–214. (In Russ.).
24. Филатов Л.Б. Дефицит меди как гематологическая проблема. Клиническая онкогематология 2010;(1):17–23.
Filatov L.B. Copper deficiency as a hematological problem. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2010;(1):17–23. (In Russ.).
 25. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Затолочина К.Э. Новые подходы к диагностике и лечению В₁₂-дефицитных состояний. Профилактическая медицина 2021;24(3):59–66.
DOI: 10.17116/profmed20212403159
Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Zatolochina K.E. New approaches to the diagnosis and treatment of В₁₂-deficiency conditions. Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine 2021;24(3):59–66. (In Russ.).
DOI: 10.17116/profmed20212403159
 26. Butler C.C., Vidal-Alaball J., Cannings-John R. et al. Oral vitamin В₁₂ versus intramuscular vitamin В₁₂ for vitamin В₁₂ deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. Fam Pract 2006;23(3):279–85.
DOI: 10.1093/fampra/cml008
 27. Sanz-Cuesta T., Escortell-Mayor E., Cura-Gonzalez I. et al. Oral versus intramuscular administration of vitamin В₁₂ for vitamin В₁₂ deficiency in primary care: A pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB12). BMJ Open 2020;10(8):e033687.
DOI: 10.1136/bmjopen-2019-033687

Вклад авторов

В.В. Черепанова, Г.В. Сиднев: разработка дизайна исследования, предоставление материалов, написание текста статьи, окончательное одобрение текста статьи;
Т.М. Кonyshkina, В.И. Борисов: анализ данных литературы по теме статьи;
Н.Б. Моисеев: предоставление материалов, оформление статьи.

Authors' contributions

V.V. Cherepanova, G.V. Sidnev: study design development, provision of materials, article writing, final article approval;
T.M. Konyshkina, V.I. Borisov: review of publications on the article topic;
N.B. Moiseenko: provision of materials, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Черепанова / V.V. Cherepanova: <https://orcid.org/0000-0002-7730-3988>
Т.М. Кonyshkina / T.M. Konyshkina: <https://orcid.org/0009-0003-9682-5356>
В.И. Борисов / V.I. Borisov: <https://orcid.org/0009-0005-9976-1807>

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. Пациенты 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/10.17650/1818-8346-2024-19-1-83-91>

Оценка гематологического ответа на терапию ингибиторами C5-компонента комплемента у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией

В.Д. Латышев, З.Т. Фидарова, Р.В. Пономарев, Н.В. Цветаева, Е.А. Михайлова, Е.А. Лукина, Е.Н. Паровичникова

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

Контакты: Виталий Дмитриевич Латышев LatyshevVD@gmail.com

Введение. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия – редкое клональное заболевание кроветворной системы, ключевыми признаками которого являются гемолитическая анемия, тромбозы и костномозговая недостаточность. Несмотря на высокую эффективность ингибиторов C5-компонента комплемента в подавлении внутрисосудистого гемолиза, значительная часть пациентов имеют субоптимальный ответ на патогенетическую терапию. В качестве причин субоптимального ответа могут выступать C3-опосредованный экстраваскулярный (внесосудистый; синоним – внутриклеточный) гемолиз, остаточный внутрисосудистый гемолиз или костномозговая недостаточность.

Цель исследования – анализ результатов патогенетической терапии у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией.

Материалы и методы. В исследование включены 55 пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией, получающих ингибиторы C5-компонента комплемента не менее 6 мес.

Результаты. Субоптимальный гематологический ответ отмечался у 31 (56 %) из 55 пациентов. Наиболее частой причиной анемии в группе частичного ответа являлся C3-опосредованный внесосудистый гемолиз (8/10 (80 %)), в то время как при малом ответе преобладала костномозговая недостаточность (12/21 (57 %)).

Заключение. Результаты показали высокую частоту субоптимального ответа на патогенетическую терапию и необходимость точного определения ведущей причины сохраняющейся анемии в целях разработки патогенетически обоснованных подходов к повышению эффективности терапии пароксизмальной ночной гемоглобинурии.

Ключевые слова: пароксизмальная ночная гемоглобинурия, экулизумаб, равулизумаб, пэгцетакоплан, C3-опосредованный гемолиз

Для цитирования: Латышев В.Д., Фидарова З.Т., Пономарев Р.В. и др. Оценка гематологического ответа на терапию ингибиторами C5-компонента комплемента у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Онкогематология 2024;19(1):83–91. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-83-91>

Hematological response in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with C5-inhibitor

V.D. Latyshev, Z.T. Fidarova, R.V. Ponomarev, N.V. Tsvetaeva, E.A. Mikhaylova, E.A. Lukina, E.N. Parovichnikova

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

Contacts: Vitaliy Dmitrievich Latyshev LatyshevVD@gmail.com

Background. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is a rare clonal disease of the hematopoietic system, with the key manifestations of hemolytic anemia, a high thrombosis rate, and bone marrow failure. Despite the high efficacy of C5-inhibitors in intravascular hemolysis cessation, a significant proportion of patients remain anemic. Causes of a sub-optimal response may include C3-mediated extravascular (intracellular) hemolysis, residual intravascular hemolysis, or bone marrow failure.

Aim. To analyze the results of pathogenetic therapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Materials and methods. The study included 55 patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving complement C5 inhibitors for at least 6 months.

Results. Suboptimal hematological response was observed in 31/55 (56 %) patients. The most common cause of anemia in the partial response group was C3-mediated extravascular hemolysis in 8/10 (80 %), while bone marrow failure predominated (57 %) in the minor response group.

Conclusion. The study showed a high frequency of suboptimal response to pathogenetic therapy and necessity of accurate determination of leading cause of persistent anemia in order to modify therapy or switch to other drugs.

Keywords: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, eculizumab, ravulizumab, pegcetacoplan, C3-mediated hemolysis

For citation: Latyshev V.D., Fidarova Z.T., Ponomarev R.V. et al. Hematological response in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with C5-inhibitor. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(1):83–91. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-83-91>

Введение

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – редкое клональное заболевание системы крови, характеризующееся комплемент-опосредованным внутрисосудистым гемолизом (ВСГ), высоким риском тромботических осложнений и костномозговой недостаточностью [1]. В настоящее время единственным вариантом патогенетической терапии ПНГ остаются ингибиторы системы комплемента, первым представителем которых стал экулизумаб [2]. Блокируя C5-компонент системы комплемента, экулизумаб препятствует образованию мембраноатакующего комплекса, тем самым предотвращая внутрисосудистый лизис эритроцитов, лишенных защитных гликопротеинов. Показания к назначению патогенетической терапии представлены в национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ПНГ [3]. Несмотря на высокую эффективность экулизумаба в подавлении ВСГ, полного гематологического ответа в виде нормализации уровня гемоглобина без гемотрансфузий достигают менее трети пациентов [4, 5]. В связи с этим предметом активного обсуждения становится как стратификация пациентов на группы в зависимости от гематологического ответа на терапию, так и изучение причин субоптимальной эффективности патогенетических препаратов. В 2021 г. была предложена классификация гематологического ответа [6], предполагающая разделение больных на 4 группы в зависимости от концентрации гемоглобина и потребности в гемотрансфузиях (табл. 1).

Важно подчеркнуть, что повышение концентрации гемоглобина и уменьшение потребности в гемотранс-

фузиях не являются единственными целями патогенетической терапии, позволяющими также существенно снизить риск тромботических событий и нефрологических осложнений [4]. В связи с этим даже субоптимальный гематологический ответ не может служить основанием для отмены патогенетической терапии.

Причины субоптимального гематологического ответа могут быть разделены на 3 категории в соответствии с ведущим патогенетическим механизмом: C3-опосредованный экстраваскулярный (внесосудистый; синоним – внутриклеточный) гемолиз (ЭВГ), остаточный ВСГ и нарушение продукции эритроцитов/костномозговая недостаточность [5].

C3-опосредованный экстраваскулярный (внесосудистый) гемолиз

Феномен C3-опосредованного гемолиза впервые был описан в 2009 г. после внедрения в клиническую практику экулизумаба [7, 8]. В основе этого механизма лежит опсонизация CD55-дефицитных эритроцитов C3b-компонентами комплемента. В условиях подавления C5-ингибиторами терминального каскада системы комплемента активность проксимального каскада сохраняется, что оставляет возможность для формирования C3b-компонента комплемента, опсонизирующего эритроциты и запускающего ЭВГ. В дальнейшем опсонизированные клетки утилизируются системой макрофагов, преимущественно в селезенке и печени [8].

Внесосудистый гемолиз встречается у 25–50 % больных, получающих ингибиторы C5, и является наиболее

Таблица 1. Классификация гематологического ответа на патогенетическую терапию у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (адаптировано из [6])

Table 1. Classification of the hematological response to pathogenetic therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients (adapted from [6])

Гематологический ответ Hematological response	Уровень гемоглобина, г/л Hemoglobin, g/L	Частота трансфузий эритроцитов RBC transfusion frequency	Комментарий Comment
Оптимальный ответ: Optimal response: полный complete хороший good	>120 100–120	Трансфузии не проводятся Transfusion independence	—
Субоптимальный ответ: Suboptimal response: частичный partial малый (отсутствие ответа) minor (no response)	80–100 <80	≤2 доз за полгода ≤2 RBC in 6 months >2 доз за полгода >2 RBC in 6 months	Необходимо исключить костномозговую недостаточность Rule out bone marrow failure

частой причиной субоптимального ответа на терапию экулизумабом [5, 7]. Ключевые лабораторные характеристики этого феномена — положительная прямая проба Кумбса (за счет реакции с C3d) и гипербилирубинемия (за счет непрямой фракции).

Для контроля ВСГ предпринимались попытки применения глюкокортикостероидов или выполнения спленэктомии. Однако эффективность глюкокортикостероидов является противоречивой и оба метода сопряжены с риском тяжелых осложнений, в связи с чем описанные подходы не нашли применения в рутинной практике [9, 10]. В настоящее время разработаны ингибиторы проксимального каскада системы комплемента, блокирующие активацию комплемента на уровне C3, что предотвращает образование C3b и, как следствие, опсонизацию GPI-дефицитных эритроцитов [11]. В России зарегистрирован препарат пэгцетакoplan, представляющий собой пептид, специфически связывающийся с C3- и C3b-компонентами комплемента. Разработаны, однако пока не зарегистрированы пероральные ингибиторы дополнительных факторов комплемента (фактор D и фактор В), участвующих в поддержании активности амплификационной петли и тем самым в образовании C3b [12, 13].

Остаточный внутрисосудистый гемолиз

Остаточный ВСГ встречается у 10–15 % больных ПНГ [5]. Остаточный ВСГ при ПНГ принято разделять на фармакокинетический (обусловленный индивидуальными особенностями метаболизма экулизумаба) и фармакодинамический (обусловленный гиперактивацией системы комплемента и, как следствие, неполной блокировкой экулизумабом в стандартной дозе терминального каскада).

Ключевой характеристикой фармакокинетического ВСГ при ПНГ являются стереотипные эпизоды прорывного гемолиза, как правило за несколько дней до очередного введения экулизумаба [5, 14]. Для подтверждения фармакокинетического характера гемолиза возможно проведение специальных исследований активности системы комплемента [14, 15], однако в связи с низкой доступностью последних в рутинной практике можно ограничиться мониторингом активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) за несколько дней до планового введения экулизумаба. Наличие пиков концентрации ЛДГ $>1,5$ раза верхней границы нормы указывает на интенсивный ВСГ [5, 14]. Описан также полиморфизм гена, кодирующего C5-компонент комплемента, обуславливающий изменение конформации участка связывания экулизумаба, что делает терапию практически полностью неэффективной [16]. Однако такая особенность является крайне редкой и описана преимущественно у представителей азиатских регионов.

В качестве терапевтической опции в случае остаточного ВСГ (фармакокинетического характера) может рассматриваться как сокращение интервалов введения экулизумаба до 10–12 дней, так и увеличение разовой

дозы до 1200 мг [17]. Еще одним способом контроля остаточного ВСГ является применение препаратов пролонгированного действия, фармакодинамика которых характеризуется отсутствием пиковых концентраций C5 к окончанию интервала между введениями [18]. На данный момент в России зарегистрирован препарат равулизумаб — ингибитор C5 пролонгированного действия, что позволяет вводить препарат с интервалом 56 ± 7 дней.

Фармакодинамический прорывной гемолиз требует в первую очередь устранения причины избыточной активации системы комплемента (инфекции, аутоиммунная патология, хронические заболевания, травмы).

Костномозговая недостаточность

Костномозговая недостаточность — неотъемлемая составляющая патогенеза ПНГ, что косвенно подтверждается высокой частотой (>50 %) выявления ПНГ-клона у больных апластической анемией [19]. Механизмы селекции и экспансии ПНГ-клона в ходе иммунной атаки на клетки костного мозга остаются недостаточно изученными, однако на данный момент наибольший интерес представляет концепция «иммунного ускользания» ПНГ-клона в связи с отсутствием GPI-заякоренных протеинов на поверхности клеток, против которых, предположительно, направлена аутоиммунная агрессия [20, 21]. Выраженность недостаточности костномозгового кроветворения при гемолитической ПНГ может варьировать от незначительной до соответствующей критериям апластической анемии и, следовательно, требующей назначения иммуносупрессивной терапии [22].

Лабораторными маркерами костномозговой недостаточности являются панцитопения и отсутствие адекватного ретикулоцитарного ответа на анемию. Однако необходимо исключить другие возможные причины цитопении, сопровождающиеся гипорегенераторным ответом (дефицит витаминов B_{12} , B_9 , железа). При исследованиях трепанобиоптатов костного мозга возможно обнаружение как гипер-, так и гипоклеточного костного мозга, при этом практически у всех больных отмечается сужение гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков даже при отсутствии клинически значимой цитопении [23]. Необходимо также помнить о вероятности клональной эволюции заболевания с трансформацией в миелодиспластический синдром или другое клональное заболевание системы крови [24].

Костномозговая недостаточность при ПНГ — наименее изученная причина субоптимального гематологического ответа, что обуславливает ограниченные терапевтические возможности. Одним из методов контроля костномозговой недостаточности является назначение иммуносупрессивной терапии (циклофосфид, антитимоцитарного глобулина), однако единые подходы к иммуносупрессивной терапии пациентов с апластической анемией в сочетании с ПНГ-синдромом

отсутствуют, а опубликованные данные ограничены небольшими сериями случаев [25–27]. В ряде случаев у пациентов с выраженной костномозговой недостаточностью может рассматриваться проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, которая является на сегодняшний день единственным способом радикального излечения ПНГ, однако сопряжена с высокими трансплантационными рисками [3, 28, 29].

Цель исследования — оценить эффективность лечения ингибиторами комплемента пациентов с ПНГ.

Материалы и методы

В исследование по мониторингу и оценке эффективности лечения ингибиторами комплемента с 2017 по 2023 г. включены 84 пациента с ПНГ. Критериями включения являлись установленный диагноз «классической» ПНГ, апластической анемии с ПНГ-синдромом или ПНГ с предшествующей аплазией костного мозга. Диагноз устанавливали с использованием критериев, ранее описанных в национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ПНГ и апластической анемии [3].

Этапы селекции пациентов для финального анализа представлены на рис. 1. Из анализа были исключены пациенты, не получающие патогенетическую терапию или получающие ее менее 6 мес ($n = 23$). Далее были исключены пациенты, у которых на момент оценки гематологического ответа ПНГ-клон составлял менее 50 % ($n = 4$), так как при малых значениях ПНГ-клона вероятность клинически значимого гемолиза существенно ниже, что не позволяет дифференцировать оптимальный эффект патогенетической терапии и исходно низкую гемолитическую активность у данных пациентов. Двое пациентов были потеряны из наблюдения и также исключены из анализа. В финаль-

ный анализ включены 55 пациентов. Полная характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Медиана возраста пациентов составила 42 (21–68) года. Соотношение мужчин и женщин — 1,1:1 (29 против 26). Среди 55 больных экулизумаб получали 48 (87 %), равулизумаб — 7 (13 %) пациентов. Медиана длительности патогенетической терапии на момент анализа данных составила 26 (6–112) мес. На момент оценки гематологического ответа 5 пациентов получали экулизумаб в увеличенной дозе (1200 мг на введение) или с сокращенным интервалом введения.

Для определения ведущей причины субоптимального ответа использовали критерии, представленные в табл. 3. Так, в группу ВСГ были отнесены пациенты, у которых на фоне регулярной патогенетической терапии как минимум двукратно было зарегистрировано увеличение концентрации ЛДГ в 1,5 раза выше верхней границы нормы при отсутствии факторов, провоцирующих избыточную активацию комплемента. ЭВГ регистрировали у пациентов, имеющих положительную прямую пробу Кумбса в сочетании с гипербилирубинемией за счет непрямой фракции. В группу костномозговой недостаточности были отнесены пациенты с отсутствием ретикулоцитоза (абсолютное число ретикулоцитов $<120 \times 10^9/\text{л}$) на фоне сохраняющейся анемии (при условии исключения дефицита железа, витаминов B_{12} и B_9), в сочетании с нейтропенией $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитопенией $<100 \times 10^9/\text{л}$.

Оценку гематологического ответа проводили в точке, соответствующей последним доступным лабораторным данным для каждого пациента. Для классификации гематологического ответа использовали международные критерии, представленные в табл. 1. Полный и хороший гематологические ответы были отнесены к оптимальным, а частичный и малый — к субоптимальным.

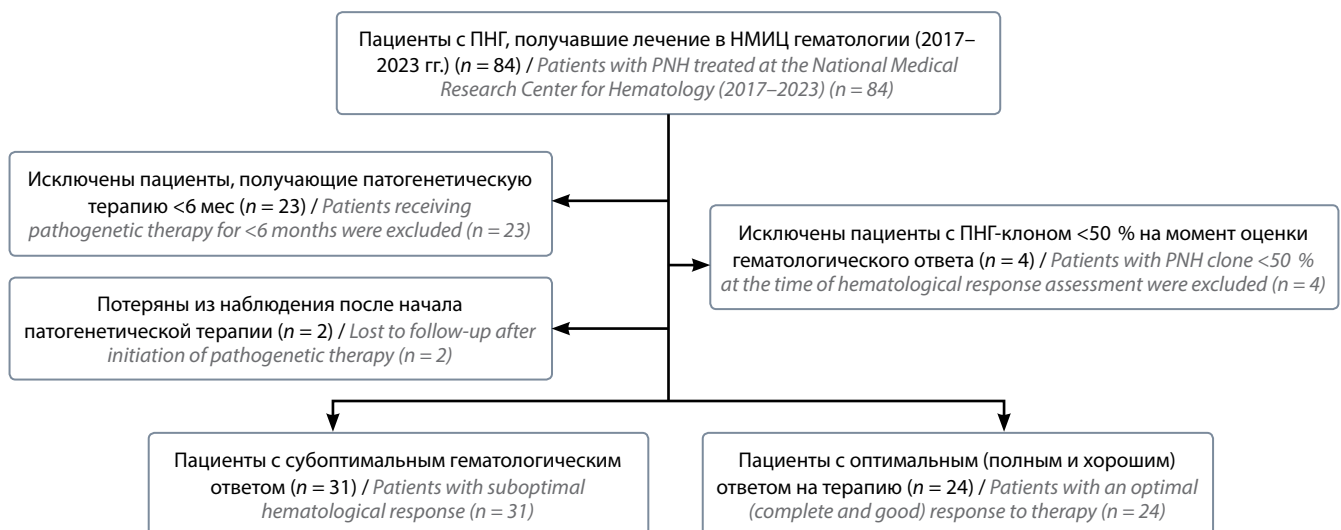


Рис. 1. Схема отбора больных для окончательного анализа. ПНГ — пароксизмальная ночная гемоглобинурия
Fig. 1. Scheme of patient selection for final analysis. PNH — paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Таблица 2. Характеристика больных

Table 2. Patient characteristics

Характеристика Characteristic	Всего Total	Гематологический ответ Hematological response			
		оптимальный optimal		субоптимальный suboptimal	
		полный complete	хороший good	частичный partial	малый minor
Число больных, <i>n</i> (%) Patient number, <i>n</i> (%)	55	9 (16,3)	15 (27,3)	10 (18,2)	21 (38,2)
Пол, <i>n/N</i> (%): Gender, <i>n/N</i> (%):					
мужской male	29 (53)	8/9 (89)	7/15 (47)	4/10 (40)	10/21 (48)
женский female	26 (47)	1/9 (11)	8/15 (53)	6/10 (60)	11/21 (52)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	42 (21–68)	40 (25–62)	43 (26–68)	42 (34–60)	42 (21–66)
Медиана длительности пароксизмальной ночной гемоглобинурии (диапазон), мес Median duration of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (range), months	55,5 (17–295)	45 (24–151)	67 (20–248)	73 (20–295)	62 (17–259)
Медиана длительности терапии (диапазон), мес Median therapy duration (range), months	26 (6–112)	23 (12–67)	26 (6–89)	27,5 (8–112)	28 (12–111)
Апластическая анемия в анамнезе, <i>n/N</i> (%) Previous aplastic anemia, <i>n/N</i> (%)	30/55 (54,5)	3/9 (33,3)	8/15 (53,3)	3/10 (30,0)	16/21 (76,0)
Гипоплазия костного мозга по данным трепанобиопсии, <i>n/N</i> (%) Bone marrow hypoplasia, <i>n/N</i> (%)	29/55 (53,0)	2/9 (22,2)	6/15 (40,0)	3/10 (30,0)	18/21 (86,0)
Абсолютное количество ретикулоцитов (диапазон), $\times 10^9/\text{л}$ Absolute reticulocyte count (range), $\times 10^9/\text{L}$	175 (8–477)	164 (75–300)	188 (117–477)	222 (97–343)	124 (8–391)
Непрямой билирубин (диапазон), мкмоль/л Indirect bilirubin (range), $\mu\text{mol/L}$	27,2 (9,5–114)	30,45 (11,6–61,7)	33,1 (16,7–114)	23,7 (12,3–98,6)	27,45 (9,5–87,8)
Лактатдегидрогеназа (диапазон), Ед/л Lactate dehydrogenase (range), U/L	329,9 (161–3333)	292 (226–963)	372 (245–728)	305 (161–450)	343 (208–3333)
Положительная прямая проба Кумбса, <i>n/N</i> (%) Positive direct antiglobulin test, <i>n/N</i> (%)	27/55 (49,0)	4/9 (44,0)	7/15 (47,0)	9/10 (90,0)	7/21 (33,3)

Для статистической обработки и построения графиков использовали методы описательной статистики, критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса, а также программное обеспечение GraphPad Prism v.10.

Результаты

Из 55 включенных в анализ пациентов у 24 (44 %) отмечен оптимальный ответ на терапию, у оставшихся 31 (56 %) – субоптимальный (рис. 2). Структура причин субоптимального ответа представлена на рис. 3.

За время наблюдения умерли 3 (5,5 %) больных: 2 – в результате тяжелых инфекционных осложнений на фоне прогрессирующей костномозговой недоста-

точности (длительность терапии экулизумабом составила 9 и 24 мес); 1 – в результате тяжелой хронической сердечной и почечной недостаточности. Все 3 умерших на момент последней оценки имели малый гематологический ответ.

Малый ответ на терапию зарегистрирован у 21 (38 %) из 55 пациентов. Более чем в половине случаев (у 12 (57 %) из 21 пациента) причиной недостаточной эффективности терапии в этой группе являлась костномозговая недостаточность (рис. 4). Частота встречаемости гипоплазии костного мозга в группе с малым ответом была достоверно выше, чем в других группах ($p < 0,05$). Медиана абсолютного количества ретикулоцитов

Таблица 3. Дифференциальная диагностика причин субоптимального ответа на терапию
Table 3. Differential diagnosis for suboptimal response reasons

Причина субоптимального ответа Reason for suboptimal response	Результат прямой пробы Кумбса Direct Coombs test	Уровень непрямого билирубина Indirect bilirubin level	Уровень лактатдегидрогеназы Lactate dehydrogenase level	Абсолютное число ретикулоцитов Absolute reticulocyte count	Гемосидерин мочи Urine hemosiderin
Внутрисосудистый гемолиз Intravascular hemolysis	Отрицательный Negative	Норма или повышен Normal or increased	Двукратно зарегистрированное повышение $>1,5 \times \text{ВГН}$ Double recorded increase $>1.5 \times \text{ULN}$	$>120 \times 10^9/\text{л}$ $>120 \times 10^9/\text{L}$	Положительный Positive
Экстраваскулярный (внесосудистый) гемолиз Extravascular hemolysis	Положительный за счет C3d Positive with C3d	$>1,5 \times \text{ВГН}$ $>1.5 \times \text{ULN}$	$<1,5 \times \text{ВГН}$ $<1.5 \times \text{ULN}$	$>120 \times 10^9/\text{л}$ $>120 \times 10^9/\text{L}$	Отрицательный Negative
Костномозговая недостаточность Bone marrow failure	Отрицательный Negative	$<1,5 \times \text{ВГН}$ $<1.5 \times \text{ULN}$	$<1,5 \times \text{ВГН}$ $<1.5 \times \text{ULN}$	$<120 \times 10^9/\text{л}$ и клинически значимая цитопения в других клеточных линиях $<120 \times 10^9/\text{L}$ and clinically significant cytopenia in other cell lines	Отрицательный Negative

Примечание. Жирным шрифтом выделены ключевые лабораторные параметры для каждого механизма. ВГН — верхняя граница нормы.
Note. Key laboratory findings for each mechanism are highlighted. ULN — upper limit of normal value.



Рис. 2. Структура гематологического ответа у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией, получающих ингибиторы C5-компонента комплемента
Fig. 2. Structure of hematological response in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated with C5-inhibitors

у пациентов с малым ответом оказалась ниже, чем у пациентов с частичным ответом, — $124 \times 10^9/\text{л}$ против $222 \times 10^9/\text{л}$, однако без статистической значимости различий (рис. 5). При этом диагноз апластической анемии был ранее установлен лишь у половины (6/12) больных, отнесенных в группу костномозговой недостаточности. В связи с выраженной костномозговой недостаточностью 4 больным была впервые назначена терапия циклоспорином А в дополнение к патогенетической терапии, еще 2 больным проведен курс терапии антиtimoцитарным глобулином.

Экстраваскулярный (внесосудистый) гемолиз являлся 2-й по частоте встречаемости причиной малого ответа и наблюдался у 5 (24 %) из 21 пациента. У 2 пациентов сохранялся остаточный ВСГ с частыми эпи-

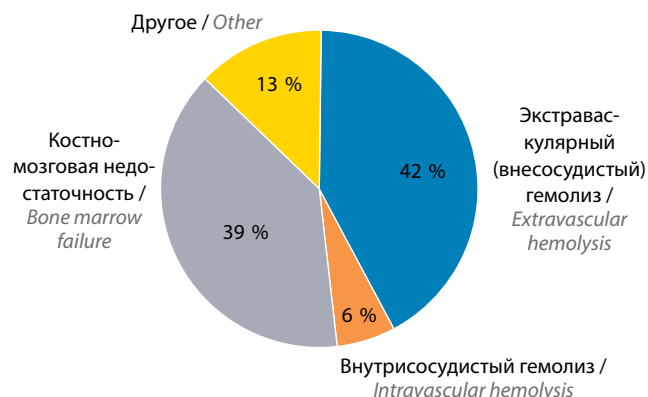


Рис. 3. Причины субоптимального гематологического ответа
Fig. 3. Causes of suboptimal response

зодами прорывного гемолиза фармакокинетического характера. Еще у 2 пациентов механизм неэффективности имел смешанный генез (ЭВГ + ВСГ) — они были отнесены в отдельную категорию. В группе малого ответа 2 пациентов (1 с ЭВГ и 1 с костномозговой недостаточностью) получали экулизумаб в увеличенной дозе. В обоих случаях улучшения гематологического ответа после увеличения дозы не достигнуто.

В группе частичного ответа у 8/10 (80 %) пациентов в качестве ведущей причины сохраняющейся анемии выступал ЭВГ. Еще 2 больных были отнесены в группу «другое» — 1 пациент с абсолютным дефицитом железа и 1 пациент с комбинированным механизмом субоптимального ответа (ВСГ + ЭВГ). Частота выявления положительной прямой пробы Кумбса была статистически значимо выше ($p < 0,05$) в группе

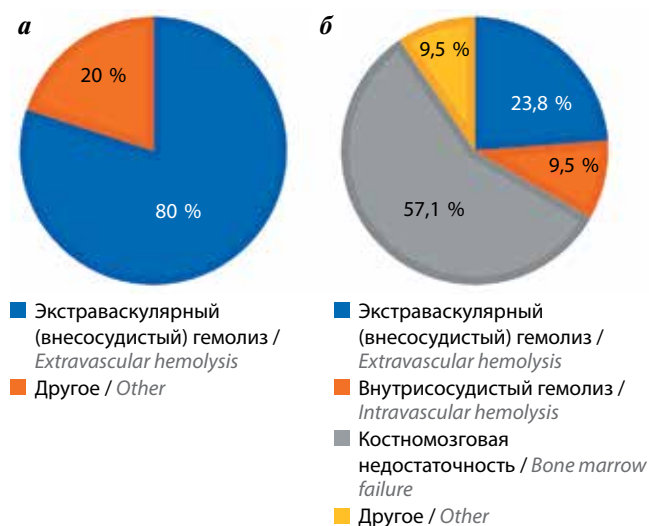


Рис. 4. Причины частичного (а) и малого (б) гематологического ответа
Fig. 4. Causes of partial (a) and minor (b) response

частичного ответа. Ни у кого из пациентов с частичным ответом не зарегистрировано клинически значимой костномозговой недостаточности.

Обсуждение

Первые попытки классификации гематологического ответа при ПНГ были предприняты еще в 2009 г. А.М. Risitano и соавт. [8]. Так, в зависимости от показателя гемоглобина и потребности в гемотрансфузиях были выделены 4 категории ответа. В дальнейшем по мере накопления данных классификация претерпела значительные изменения и в 2019 г. включала уже 6 категорий ответа, определяемых на основании показателей гемоглобина, лабораторных маркеров гемолиза и количества гемотрансфузий [5]. В 2021 г. P.E. Debueaux и соавт. предложена упрощенная классификация, включающая 4 категории ответа (см. табл. 1), которая легла в основу и нашего исследования [6].

Следует подчеркнуть, что в ранее опубликованных зарубежных работах по классификации ответа при ПНГ отсутствует детализация причин субоптимальной эффективности патогенетической терапии [5, 6, 8, 30]. Нами впервые предпринята попытка охарактеризовать не только частоту того или иного гематологического ответа, но и структуру причин субоптимальной эффективности патогенетической терапии.

Согласно данным зарубежных авторов, в большинстве случаев у пациентов наблюдается оптимальный гематологический ответ (от 55,3 до 61,5 %), что существенно выше, чем в нашем исследовании (44 %) [5, 6, 30]. Большая доля субоптимальных ответов на терапию (56 %), зарегистрированных в нашем центре, объясняется прежде всего отрицательной селекцией, что обусловлено преимущественной маршрутизацией в федеральный центр пациентов, остающихся зависимыми от гемотрансфузий, в целях коррекции терапии.

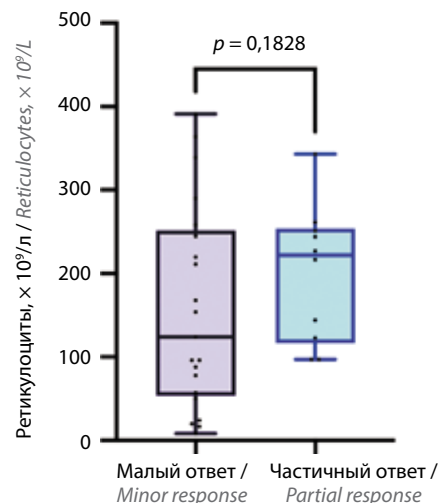


Рис. 5. Ретикулоциты в группах малого и частичного ответа
Fig. 5. Reticulocytes in patients with minor and partial response

Ведущей причиной малого (или отсутствующего) гематологического ответа более чем в половине случаев (57 %) явилась костномозговая недостаточность. При этом у всех больных с подтвержденной клинически значимой костномозговой недостаточностью наблюдался именно малый ответ на терапию. Примечательно, что анамнестические указания на ранее установленный диагноз апластической анемии имелись лишь у половины больных с костномозговой недостаточностью, что указывает на возможность прогрессирования недостаточности костного мозга у больных с исходно гемолитической ПНГ [31]. Несмотря на отсутствие статистических различий количества ретикулоцитов в группе малого и частичного ответа (вероятно, в связи с малым размером выборки), медиана количества ретикулоцитов в группе малого ответа оказалась почти в 2 раза ниже, чем в группе частичного ответа, что косвенно свидетельствует в пользу определяющей роли костномозговой недостаточности как причины малого ответа.

В то же время у большинства больных с частичным ответом (80 %) ведущую роль играл ЭВГ, что соотносится с ранее опубликованными данными о наиболее высокой степени С3d-опсонизации эритроцитов именно в группе частичного ответа [30]. При отсутствии костномозговой недостаточности достаточный пролиферативный потенциал эритроидного роста, по-видимому, способен обеспечивать частичную компенсацию ЭВГ, что и обуславливает отсутствие выраженной трансфузионной зависимости у пациентов этой когорты, несмотря на сохраняющуюся анемию.

Обращал на себя внимание факт необоснованного увеличения дозы экулизумаба или сокращения интервалов у 4/5 (80 %) пациентов, что ожидаемо не привело к улучшению гематологического ответа в связи с исходно неверно определенным патогенетическим механизмом анемии (у 3 наблюдался ЭВГ, еще у 3 — костномозговая недостаточность).

Заключение

Патогенетическая терапия позволила существенно увеличить продолжительность и улучшить качество жизни пациентов с ПНГ. Несмотря на это, значительная часть пациентов не достигают оптимального гематологического ответа и остаются зависимы от регулярных трансфузий донорских эритроцитов. Согласно данным нашего исследования, наиболее частой причиной малого (или отсутствующего) гематологического ответа является костномозговая недостаточность. При частичном гематологическом ответе в первую

очередь целесообразно рассматривать ЭВГ как основную причину сохраняющейся анемии.

У пациентов с субоптимальным гематологическим ответом требуется комплексное обследование в целях точного определения генеза анемии, что позволит избежать ошибочных трактовок причин недостаточной эффективности текущего лечения и патогенетически необоснованных модификаций режима терапии. Ожидается, что появление новых ингибиторов компонентов системы комплемента позволит увеличить частоту достижения оптимального гематологического ответа у пациентов с ПНГ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brodsky R.A. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2021;137(10):1304–9. DOI: 10.1182/blood.2019003812
2. Rother R.P., Rollins S.A., Mojcik C.F. et al. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Biotechnol* 2007;25(11):1256–64. DOI: 10.1038/nbt1344
3. Савченко В.Г., Лукина Е.А., Михайлова Е.А. и др. Клинические рекомендации по ведению больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. *Гематология и трансфузиология* 2022;67(3):426–39. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-426-439
4. Savchenko V.G., Lukina E.A., Mikhaylova E.A. et al. Clinical guidelines for the management of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2022;67(3):426–39. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-426-439
4. Hillmen P., Muus P., Röth A. et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2013;162:62–73. DOI: 10.1111/bjh.12347
5. Risitano A.M., Marotta S., Ricci P. et al. Anti-complement treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: time for proximal complement inhibition? A position paper from the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol* 2019;10:1157. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01157
6. Debureaux P.E., Kulasekararaj A.G., Cacace F. et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. *Bone Marrow Transplant* 2021;56:2600–2. DOI: 10.1038/s41409-021-01372-0
7. Hill A., Rother R.P., Arnold L. et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica* 2010;95(4):567–73. DOI: 10.3324/haematol.2009.007229
8. Risitano A.M., Notaro R., Marando L. et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood* 2009;113:4094–100. DOI: 10.1182/blood-2008-11-189944
9. Risitano A.M., Notaro R., Luzzatto L. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria – hemolysis before and after eculizumab. *N Engl J Med* 2010;363(23):2270–2. DOI: 10.1056/NEJMc1010351
10. Risitano A.M., Marando L., Seneca E., Rotoli B. Hemoglobin normalization after splenectomy in a paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patient treated by eculizumab. *Blood* 2008;112:449–51. DOI: 10.1182/blood-2008-04-151613
11. Hillmen P., Szer J., Weitz I. et al. Pegcetacoplan *versus* eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2021;384:1028–37. DOI: 10.1056/NEJMoa2029073
12. Kulasekararaj A.G., Risitano A.M., Maciejewski J.P. et al. Phase 2 study of danicopan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with an inadequate response to eculizumab. *Blood* 2021;138:1928–38. DOI: 10.1182/blood.2021011388
13. Risitano A.M., Röth A., Soret J. et al. Addition of iptacopan, an oral factor B inhibitor, to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and active haemolysis: an open-label, single-arm, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Haematol* 2021;8:e344–54. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00028-4
14. Peffault de Latour R., Fremeaux-Bacchi V., Porcher R. et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood* 2015;125:775–83. DOI: 10.1182/blood-2014-03-560540
15. Тарасова Ю.В., Климова О.У., Андреева Л.А. и др. Кинетические параметры активации комплемента у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией при лечении экулизумабом. *Гематология и трансфузиология* 2020;65(2):126–37. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-126-137
15. Tarasova Yu.V., Klimova O.U., Andreeva L.A. et al. Kinetic parameters of complement activation in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during eculizumab therapy. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2020;65(2):126–37. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-126-137
16. Nishimura J., Yamamoto M., Hayashi S. et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med* 2014;370:632–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1311084
17. Kelly R., Arnold L., Richards S. et al. Modification of the eculizumab dose to successfully manage intravascular breakthrough hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008;112:3441. DOI: 10.1182/blood.V112.11.3441.3441
18. Kulasekararaj A.G., Hill A., Rottinghaus S.T. et al. Ravulizumab (ALXN1210) *vs* eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood* 2019;133:540–9. DOI: 10.1182/blood-2018-09-876805
19. Фидарова З.Т., Михайлова Е.А., Гальцева И.В. и др. Динамика ПНГ-клона у больных апластической анемией в процессе иммуносупрессивной терапии. *Клиническая лабораторная диагностика* 2016;(8):490–4. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-8-490-494
19. Fidarova Z.T., Mikhaylova E.A., Galtseva I.V. et al. The dynamics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone in patients with aplastic anemia in process of immune suppressive therapy. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics* 2016;(8):490–4. (In Russ.). DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-8-490-494
20. Colden M.A., Kumar S., Munkhbilig B., Babushok D.V. Insights into the emergence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Front Immunol* 2022;12:830172. DOI: 10.3389/fimmu.2021.830172
21. Luzzatto L., Notaro R. The “escape” model: a versatile mechanism for clonal expansion. *Br J Haematol* 2019;184:465–6. DOI: 10.1111/bjh.15111

22. Griffin M., Kulasekararaj A., Gandhi S. et al. Concurrent treatment of aplastic anemia/paroxysmal nocturnal hemoglobinuria syndrome with immunosuppressive therapy and eculizumab: a UK experience. *Haematologica* 2018;103:e345–7. DOI: 10.3324/haematol.2017.183046
23. Van Bijnen S.T.A., Ffrench M., Kruijt N. et al. Bone marrow histology in patients with a paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone correlated with clinical parameters. *J Hematol* 2013;6:71–82. DOI: 10.1007/s12308-013-0179-7
24. Sun L., Babushok D.V. Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia in acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2020;136:36–49. DOI: 10.1182/blood.2019000940
25. Pagliuca S., Risitano A.M., De Fontbrune F.S. et al. Combined intensive immunosuppression and eculizumab for aplastic anemia in the context of hemolytic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant* 2018;53:105–7. DOI: 10.1038/bmt.2017.220
26. Alashkar F., Dührsen U., Röth A. Horse anti-thymocyte globulin and eculizumab as concomitant therapeutic approach in an aplastic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patient: go or no-go? *Eur J Haematol* 2016;97:403–5. DOI: 10.1111/ejh.12754
27. Hill A., de Latour R.P., Kulasekararaj A.G. et al. Concomitant immunosuppressive therapy and eculizumab use in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an international PNH registry analysis. *Acta Haematol* 2023;146(1):1–13. DOI: 10.1159/000526979
28. Markiewicz M., Drozd-Sokolowska J., Biecek P. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: multicenter analysis by the Polish Adult Leukemia Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26(10):1833–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.05.024
29. Liu L., Wang S., Jiang E. et al. Haploidentical vs matched sibling donor transplant for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a multicenter study. *Blood Cancer J* 2022;12:92. DOI: 10.1038/s41408-022-00682-w
30. Schaap C.C.M., Heubel-Moenen F.C.J.I., Nur E. et al. Nationwide study of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: evaluation of treatment indications and outcomes. *Eur J Haematol* 2023;110:648–58. DOI: 10.1111/ejh.13946
31. De Latour R.P., Mary J.Y., Salanoubat C. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood* 2008;112:3099–106. DOI: 10.1182/blood-2008-01-133918

Вклад авторов

В.Д. Латышев, Е.А. Лукина: разработка дизайна и концепции исследования, написание статьи;

З.Т. Фидарова, Р.В. Пономарев, Н.В. Цветаева, Е.А. Михайлова, Е.Н. Паровичникова: сбор данных и окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

V.D. Latyshev, E.A. Lukina: concept and design development, article writing;

Z.T. Fidarova, R.V. Ponomarev, N.V. Tsvetaeva, E.A. Mikhaylova, E.N. Parovichnikova: data collection and final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Д. Латышев / V.D. Latyshev: <https://orcid.org/0000-0003-0643-8807>

З.Т. Фидарова / Z.T. Fidarova: <https://orcid.org/0000-0003-0934-6094>

Р.В. Пономарев / R.V. Ponomarev: <https://orcid.org/0000-0002-1218-0796>

Н.В. Цветаева / N.V. Tsvetaeva: <https://orcid.org/0000-0002-0977-215X>

Е.А. Михайлова / E.A. Mikhaylova: <https://orcid.org/0000-0002-2449-2682>

Е.А. Лукина / E.A. Lukina: <https://orcid.org/0000-0002-8774-850X>

Е.Н. Паровичникова / E.N. Parovichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России. Протокол № 174 от 28.09.2023.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 174 dated 28.09.2023.

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

Статья поступила: 09.11.2023. Принята к публикации: 02.01.2024.

Article submitted: 09.11.2023. Accepted for publication: 02.01.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-92-98>

CC BY 4.0

Оценка чувствительности методов скрининга мутаций в экзоне 12 гена *JAK2*, основанных на гетеродуплексном и HRM-анализах

Т.Н. Субботина^{1,2}, А.А. Шалёва^{1,2}, А.И. Шевченко^{1,2}, Е.А. Поздышева³, Я.А. Войцеховская³, К.О. Миронов³¹ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет»; Россия, 660041 Красноярск, Свободный пр-кт, 79;²ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 660037 Красноярск, ул. Коломенская, 26;³ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; Россия, 111123 Москва, ул. Новогиреевская, 3А**Контакты:** Татьяна Николаевна Субботина stn.25@mail.ru

Введение. В рамках диагностики истинной полицитемии одним из критериев постановки диагноза является наличие соматических мутаций в экзоне 12 гена *JAK2*, однако на сегодняшний день для анализа данных мутаций нет единого метода. Ранее нами были предложены 2 метода скрининга таких мутаций на основе гетеродуплексного и HRM-анализов (High Resolution Melt, метод детекции мутаций на основании анализа кривых плавления), являющихся относительно дешевыми и быстрыми по сравнению с секвенированием.

Цель исследования – определение чувствительности гетеродуплексного и HRM-анализов, применяемых в качестве методов скрининга соматических мутаций в экзоне 12 гена *JAK2*.

Материалы и методы. Для определения чувствительности использованы клонированные образцы ДНК от 6 пациентов с различными мутациями в экзоне 12 гена *JAK2* и образец ДНК без мутации. Было выполнено разведение клонированных образцов в различных соотношениях, содержащих 100; 50; 25; 12,5; 6,25; 3,13; 1,56 и 0,78 % мутантного образца. Далее был проведен гетеродуплексный анализ с последующим электрофорезом в ПААГ (полиакриламидном геле) и HRM-анализ.

Результаты. Порог чувствительности гетеродуплексного анализа составил 3,13–6,25 % мутантного аллеля в пробе, в зависимости от конкретной мутации, порог чувствительности HRM-анализа – 6,25–12,5 % мутантного аллеля.

Заключение. Гетеродуплексный анализ с последующим электрофорезом в ПААГ и HRM-анализ для выявления специфических для истинной полицитемии мутаций в экзоне 12 гена *JAK2* позволяют повысить эффективность использования различных типов секвенирования и могут быть использованы как более простые и менее дорогостоящие методы предварительного скрининга указанных мутаций.

Ключевые слова: экзон 12 гена *JAK2*, HRM, гетеродуплексный анализ

Для цитирования: Субботина Т.Н., Шалёва А.А., Шевченко А.И. и др. Оценка чувствительности методов скрининга мутаций в экзоне 12 гена *JAK2*, основанных на гетеродуплексном и HRM-анализах. Онкогематология 2024;19(1):92–8. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-92-98>

Sensitivity evaluation of methods for screening *JAK2* exon 12 mutations based on heteroduplex and HRM analysis

T.N. Subbotina^{1,2}, A.A. Shalyova^{1,2}, A.I. Shevchenko^{1,2}, E.A. Pozdysheva³, Ya.A. Voytsekhovskaya³, K.O. Mironov³¹Siberian Federal University; 79 Svobodnyy Prospekt, Krasnoyarsk 660041, Russia;²Federal Siberian Research Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency; 26 Kolomenskaya St., Krasnoyarsk 660037, Russia;³Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; 3A Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia**Contacts:** Tatiana Nikolaevna Subbotina stn.25@mail.ru

Background. According to WHO guidelines, one of the criteria for diagnosis of polycythemia vera is the presence of somatic mutations in exon 12 of the *JAK2* gene, but to date there is no universally accepted simple method to analyze these mutations. We have previously proposed two methods for screening such mutations based on heteroduplex and HRM (High Resolution Melt) assays, which are relatively cheap and fast compared to sequencing.

Aim. To analyze the sensitivity of these screening methods.

Materials and methods. The study used cloned DNA samples from 6 patients with various mutations in exon 12 of the *JAK2* gene that we had previously identified, as well as a clone of the corresponding wild-type DNA segment. Dilution of the cloned mutant samples with wild-type clones was performed to obtain samples with different levels of allele burden: 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.56 and 0.78 %. Heteroduplex analysis followed by PAGE (polyacrylamide gel) and HRM analysis was then performed with the diluted samples.

Results. The sensitivity threshold of the heteroduplex analysis was found to be between 3.13–6.25 % allele burdens depending on the specific mutation, the sensitivity threshold of the HRM assay was 6.25–12.5 % similarly.

Conclusion. Our proposed methods of heteroduplex analysis followed by PAGE and HRM-analysis for the detection of polycythemia vera-specific mutations in exon 12 of the *JAK2* gene allow increasing the efficiency of using different types of sequencing and can be used as simpler and less expensive methods of preliminary screening of these mutations.

Keywords: *JAK2* 12 exon, HRM, heteroduplex analysis

For citation: Subbotina T.N., Shalyova A.A., Shevchenko A.I. et al. Sensitivity evaluation of methods for screening *JAK2* exon 12 mutations based on heteroduplex and HRM analysis. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(1): 92–8. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-92-98>

Введение

Истинная полицитемия (ИП) относится к группе хронических гематологических заболеваний, называемых миелопролиферативными неоплазиями (МПН), которые возникают в результате клональной экспансии мультипотентных гемопоэтических стволовых клеток. Среди всех МПН ИП отличается неконтролируемой пролиферацией клеток миелоидного ряда и эритроцитов в отсутствие эритропоэтина.

Зарегистрированная ежегодная заболеваемость ИП составляет около 44 случаев на 100 тыс. населения [1] и чаще встречается среди пожилого населения, чем среди молодого.

Соматические драйверные мутации в гене *JAK2* являются одним из важнейших диагностических критериев при постановке диагноза ИП. У подавляющего большинства пациентов с ИП выявляется мутация p.V617F в экзоне 14 (95–97 % случаев), и около 1–3 % пациентов с ИП имеют мутации в экзоне 12 гена *JAK2*. В недавнем исследовании, проанализировавшем 1272 пациента с Rh-негативными МПН, показано, что мутации в экзоне 12 гена *JAK2* были обнаружены в 8 из 307 p.V617F-негативных случаев Rh-негативных МПН и в 2–5 % p.V617F-негативных случаев ИП [2]. Начиная с 2007 г. были открыты и описаны более 40 различных мутаций в экзоне 12 *JAK2* [3]. При этом мутации в экзоне 12 *JAK2* встречаются исключительно при ИП, в отличие от замены p.V617F в экзоне 14, и не встречаются при первичном миелофиброзе, в отличие от *JAK2*-V617F [4].

JAK2 относится к семейству янус-киназ, имеющих 7 доменов гомологии JAK (JH1-JH7). JH2 представляет собой псевдокиназный домен, который фактически подавляет активность киназы *JAK2*, при этом экзон 14 кодирует часть сайта аутоингибирования JH2. Мутация p.V617F в экзоне 14 киназы *JAK2* вызывает активацию тирозинкиназы, снимая аутоингибирование псевдокиназного домена [5]. Известно, что функционально сходные мутации экзона 12 *JAK2* участвуют в активации сигнальных путей эритропоэтина.

Наличие мутаций в экзоне 12 гена *JAK2* было включено в классификацию Всемирной организации здравоохранения (2016) как один из основных критериев диагностики ИП. Согласно данным базы COSMIC, в экзоне 12 гена *JAK2* описано примерно 40 соматических мутаций, встречающихся с разной частотой и имеющих клиническое значение для подтверждения ИП. Ввиду большого разнообразия типов данных мутаций, а также различного возможного уровня аллельной нагрузки каждой мутации выбор метода исследования соматических мутаций *JAK2* – непростая задача, в связи с этим выявление мутаций в экзоне 12 гена *JAK2* на сегодняшний день не является рутинной процедурой в практике клинко-диагностических лабораторий. В качестве возможных скрининговых тестов для выявления данных мутаций ранее мы предлагали использование относительно простых и менее дорогостоящих, чем секвенирование, методов гетеродуплексного анализа с последующим электрофорезом в ПААГ (полиакриламидном геле) и HRM-анализа (High Resolution Melt, метод детекции мутаций на основании анализа кривых плавления) [6, 7].

Цель исследования – определение чувствительности гетеродуплексного анализа с последующим электрофорезом в ПААГ и HRM-анализа, применяемых в качестве методов скрининга соматических мутаций в экзоне 12 гена *JAK2*.

Материалы и методы

Для анализа порога чувствительности обоих методов осуществляли клонирование ДНК, выделенной из клинических образцов от 6 пациентов с ИП с ранее выявленными мутациями в экзоне 12 гена *JAK2* [8], в вектор pGEM-T по стандартной методике (Promega, США) [9]. Все выявленные мутации относились к типу Ins/Del. Отбор клонов «дикого» типа и содержащих мутации (см. таблицу) проводили на основании результатов секвенирования на генетическом анализаторе 3500 (Applied Biosystems, США). Контрольные образцы, имеющие и не имеющие мутацию, были смешаны в разных

Перечень клонированных мутаций
List of cloned mutations

Изменение cDNA cDNA change	Изменение в белке Protein change	rsid	COSMIC
c.1624_1629delAATGAA	p.N542-E543del	—	COSV67575778
c.1619_1627TCAGAAATG>AAA	p.I540-E543delinsKK	—	COSV67625452
c.1623_1628delAAATGA	p.N542_E543del	—	COSV67575778
c.1622_1627delGAAATG	p.R541_E543delinsK	rs1818850764	COSV67586963
c.1611_1616delTCACAA	p.F537_K539delinsL	rs1278748630	COSV67579858
c.1612_1616CACAA>TT	p.H538_K539delinsL	—	COSV106113090

соотношениях с получением проб, содержащих 0,78; 1,56; 3,13; 6,25; 12,5; 25; 50 и 100 % мутантного образца — для гетеродуплексного анализа, и проб, содержащих 1,56; 3,13; 6,25; 12,5; 25; 50 и 100 % мутантного образца — для HRM-анализа.

Метод гетеродуплексного анализа включал амплификацию фрагмента ДНК экзона 12 гена *JAK2* с образованием гетеродуплексов и последующий электрофорез в вертикальном ПААГ. Амплификацию выполняли с использованием набора реагентов для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени в присутствии EVA Green (Синтол, Москва) и праймеров, заимствованных из работы [10] и фланкирующих участок длиной 126 п. о., включающих нуклеотиды как экзона 12, так и части последующего интрона гена *JAK2* (прямой 5'-AATGGTGTCTTCTGATGTACC-3' и обратный 5'-AGACAGTAATGAGTATCTAATGAC-3'). Количество вносимой ДНК в реакционную пробу составило около 1200 копий. ПЦР с дополнительным этапом для образования гетеродуплексов проводили на приборе CFX96 (Bio-Rad, США) по следующей программе: 3 мин — 95 °С; 40 циклов: 10 с — 95 °С, 10 с — 58 °С, 20 с — 72 °С; 1 цикл (образование гетеродуплексов): 1 мин — 96 °С, 1 мин — 45 °С. Далее с продуктами амплификации проводили электрофорез в 8 % вертикальном ПААГ (соотношение акриламид/бисакриламид — 29/1) в 1х TBE-буфере. Детекцию результатов выполняли путем окрашивания ПААГ бромистым этидием в течение 7–10 мин с последующей визуализацией в ультрафиолетовом свете с использованием системы гель-документирования Gel Doc (Bio-Rad, США). Соответствие молекулярных весов продуктов амплификации оценивали с помощью маркера молекулярного веса pUC19 DNA/MspI (HpaII) Marker, 23 (размер фрагментов 501, 489, 404, 331, 242, 190, 147, 111, 110, 67, 34 и 26 п. о.) (Applied Biosystems, США). Заключение о наличии мутаций в экзоне 12 гена *JAK2* в гетерозиготном состоянии составляли по образованию дополнительных полос в геле (гетеродуплексов), которые не выявляются в образцах ДНК «дикого» типа, а также в образцах, содержащих 100 % мутантного аллеля.

HRM-анализ включает точный мониторинг прогрессивного изменения флуоресценции, вызванного высвобождением интеркалирующего красителя из дуплекса ДНК при тепловой денатурации. Замены оснований, делеции и вставки приводят к различиям в кинетике плавления дуплексов ДНК, которое можно обнаружить с помощью флуоресцентного красителя. Праймеры и условия ПЦР были также заимствованы из работы [10]. ПЦР проводили с помощью набора Precision Melt Supermix (Bio-Rad, США). Количество реагентов, вносимых в одну пробу (общий объем 10 мкл), составляло: Precision Melt Supermix — 5 мкл; праймеры прямой, обратный — по 0,5 мкл (с начальной концентрацией 2 мкМ каждого); образец ДНК — 4 мкл (около 1200 копий клонов). ПЦР с дополнительным этапом плавления высокого разрешения проводили на приборе CFX96 (Bio-Rad, США) по следующей программе: 2 мин — 95 °С; 40 циклов: 10 с — 95 °С, 30 с — 57 °С, 30 с — 72 °С; затем плавление с высоким разрешением: 30 с — 95 °С, 1 мин — 60 °С, плавление при температуре от 65 до 95 °С с градиентом 0,2 °С в 10 с. Результаты HRM оценивали с помощью программы Precision Melt Analysis (Bio-Rad, США).

Результаты

На рис. 1 приведены результаты анализа чувствительности гетеродуплексного анализа с электрофорезом в ПААГ для 6 различных мутаций в экзоне 12 гена *JAK2*.

На дорожках от проб, содержащих аллель «дикого» типа, четко визуализируется основной фрагмент, соответствующий «дикому» типу — 126 п. о. Полосы, соответствующие мутантным аллелям, на уровне 120 п. о. визуализируются при аллельной нагрузке 50 и 25 % в случаях 5 из 6 мутаций, при которых суммарное количество делетированных нуклеотидов равно 6. В случае мутации c.1612_1616CACAA>TT полосы, соответствующие мутантному аллелю, отсутствуют, что, вероятно, обусловлено тем, что в результате данной мутаций происходит делеция лишь 3 нуклеотидов, а не 6. Для всех 6 мутаций визуализируются дополнительные полосы выше фрагмента «дикого» типа, соответствующие гетеродуплексам, образованным сочетанием фрагментов цепей ДНК

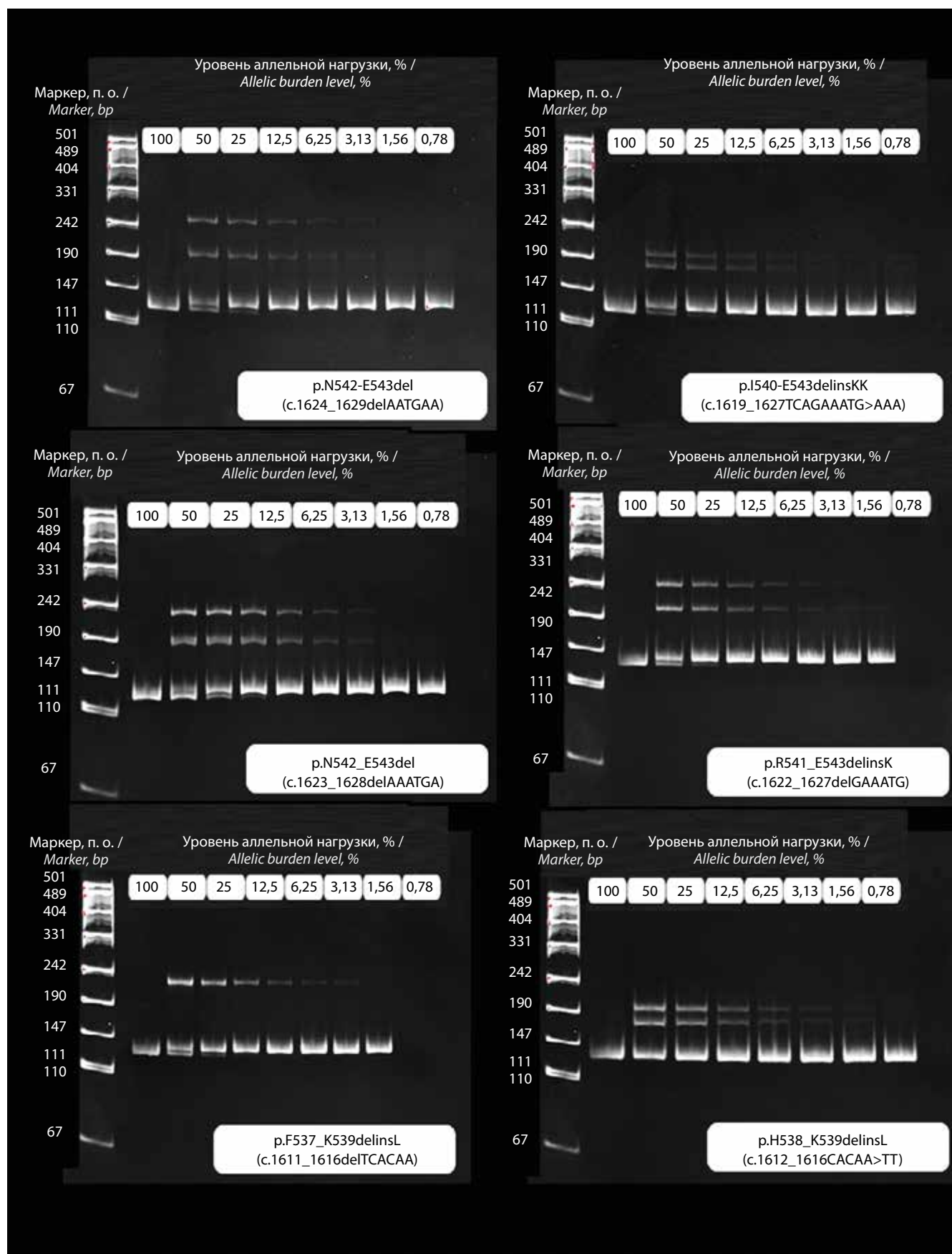


Рис. 1. Результаты анализа чувствительности гетеродуплексного анализа для 6 мутаций в экзоне 12 гена JAK2

Fig. 1. Sensitivity analysis results of heteroduplex analysis for 6 mutations in exon 12 of the JAK2 gene

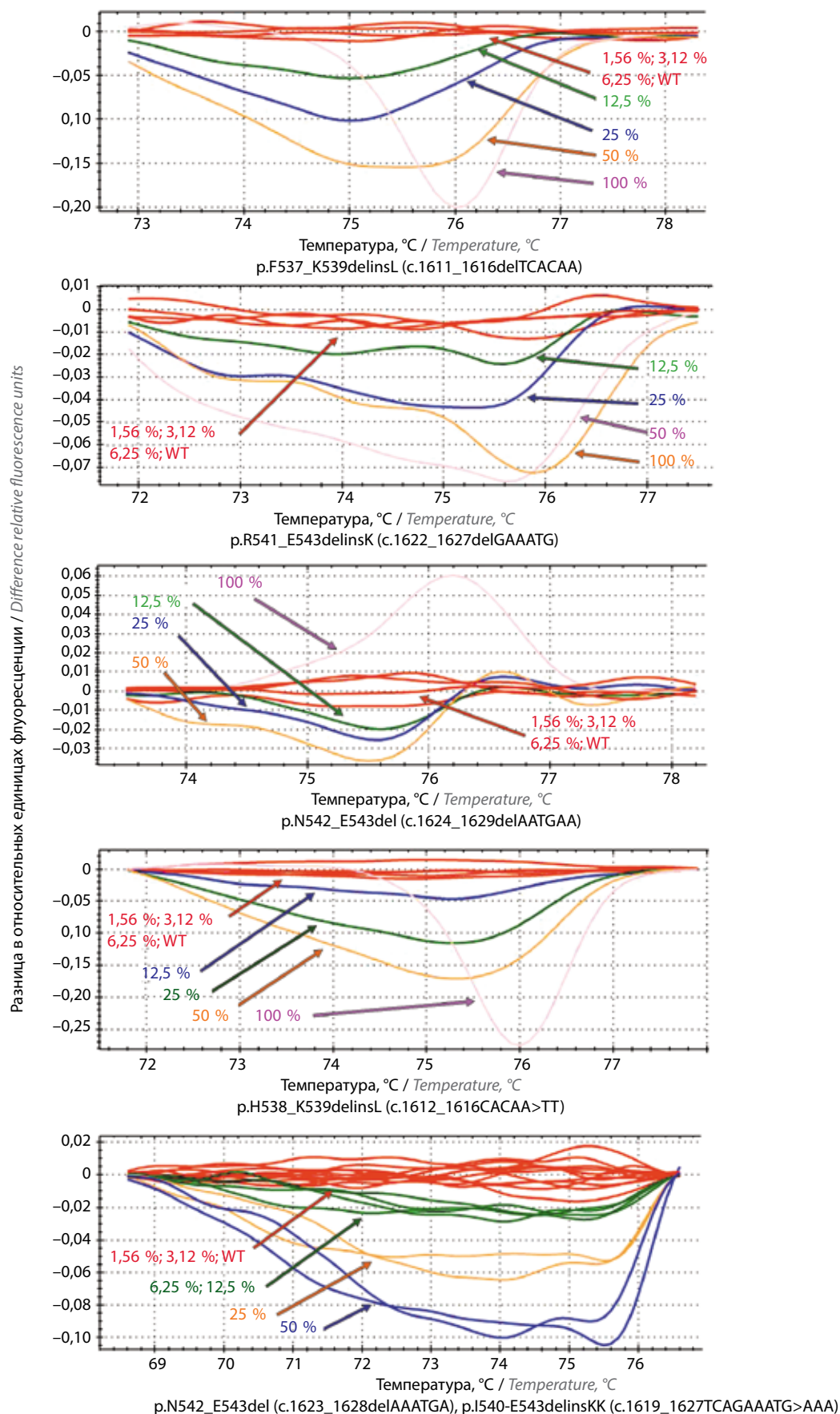


Рис. 2. Результаты анализа чувствительности HRM-анализа для 6 мутаций в экзоне 12 гена JAK2

Fig. 2. Sensitivity analysis results of HRM analysis for 6 mutations in exon 12 of the JAK2 gene

«дикого» и мутантного типов аллелей, при этом для всех 6 мутаций можно уверенно отличить наличие гетеродуплексов при аллельной нагрузке в пределах от 3,13–6,25 % наличия мутантного аллеля.

На рис. 2 приведены результаты анализа чувствительности HRM-анализа для 6 различных мутаций в экзоне 12 гена *JAK2*. При проведении анализа падения уровня флуоресценции с повышением температуры на этапе плавления все кривые плавления продуктов амплификации были четко разделены на несколько кластеров в соответствии с уровнями аллельной нагрузки. Для мутаций с.1611_1616delTCACAA, с.1622_1627delGAAATG, с.1624_1629delAATGAA и с.1612_1616CACA>TT порог чувствительности метода HRM составил 12,5 % мутантного аллеля, тогда как для мутаций с.1619_1627TCAGAAATG>AAA и с.1623_1628delAAATGA порог чувствительности оказался ниже – 6,25 % мутантного аллеля.

Обсуждение

Для анализа соматических мутаций в области экзона 12 гена *JAK2* используют различные молекулярно-генетические методы, основанные на секвенировании ДНК [11], фрагментном анализе [12], а также на различных модификациях ПЦР в реальном времени: аллель-специфичной ПЦР [3], методах детекции мутаций на основании анализа кривых плавления [10] и др. Тем не менее ни один из предложенных методов не позволяет определить все возможные варианты указанных соматических мутаций ввиду их разнообразия, а также того, что уровень аллельной нагрузки соматической мутации в крови пациента зачастую оказывается ниже порога чувствительности метода. В связи с этим выявление мутаций в экзоне 12 гена *JAK2* на сегодняшний день не является рутинной процедурой в практике клинко-диагностических лабораторий. Также стоит отметить, что большинство молекулярно-генетических лабораторий, предлагающих услуги по анализу мутаций в экзоне 12 гена *JAK2*, исследуют только наиболее часто встречающиеся варианты му-

таций. В то же время с помощью предлагаемых нами методов возможно проведение анализа одновременно всех мутаций, которые представлены небольшими вставками или делециями на участке экзона 12 гена *JAK2*.

Если сравнивать между собой приведенные в настоящем исследовании методы, то гетеродуплексный анализ показал более высокую чувствительность для всех 6 проанализированных мутаций по сравнению с HRM-анализом. К преимуществам гетеродуплексного анализа с электрофорезом в ПААГ также можно отнести его более низкую стоимость в отношении как необходимых реагентов, так и оборудования и программного обеспечения для обработки результатов анализа, поскольку метод HRM требует наличия дорогостоящего оборудования (в частности, амплификатора с детекцией флуоресценции в режиме реального времени) и специального программного обеспечения. Вместе с тем метод HRM также имеет свои преимущества перед гетеродуплексным анализом, заключающиеся в простоте и более высокой скорости выполнения анализа, поскольку он не предполагает дополнительных лабораторных манипуляций после ПЦР и проводится в той же пробирке, что обеспечивает, в отличие от гетеродуплексного анализа, дополнительную защиту от контаминации продуктами ПЦР.

Заключение

Таким образом, по результатам проведенного исследования можно заключить, что для скрининга мутаций по типу Ins/Del в экзоне 12 гена *JAK2* гетеродуплексный анализ с электрофорезом в ПААГ демонстрирует достаточно высокий уровень чувствительности, а именно 3,13–6,25 % присутствия мутантного аллеля в пробе, в зависимости от конкретной мутации. В то же время порог чувствительности HRM-анализа для скрининга тех же мутаций составил 6,25–12,5 % наличия мутантного аллеля в пробе. Оба метода могут быть рекомендованы к использованию в качестве предварительного скрининга мутаций по типу Ins/Del в экзоне 12 гена *JAK2*.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bose P., Verstovsek S. Updates in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Ther Adv Hematol* 2019;10:2040620719870052. DOI: 10.1177/2040620719870052
2. Maddali M., Kulkarni U.P., Ravindra N. et al. *JAK2* exon 12 mutations in cases with *JAK2*V617F-negative polycythemia vera and primary myelofibrosis. *Ann Hematol* 2020;99(5):983–9. DOI: 10.1007/s00277-020-04004-7
3. Scott L.M. The *JAK2* exon 12 mutations: a comprehensive review. *Am J Hematol* 2011;86(8):668–76. DOI:10.1002/ajh.22063
4. Tondeur S., Paul F., Riou J. et al. Long-term follow-up of *JAK2* exon 12 polycythemia vera: a French Intergroup of Myeloproliferative Neoplasms (FIM) study. *Leukemia* 2021;35(3):871–5. DOI:10.1038/s41375-020-0991-x
5. Silvennoinen O., Hubbard S.R. Molecular insights into regulation of *JAK2* in myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2015;125(22):3388–92. DOI: 10.1182/blood-2015-01-621110
6. Субботина Т.Н., Харсекина А.Е., Дунаева Е.А. и др. Использование гетеродуплексного анализа и пиросеквенирования в алгоритме диагностики истинной полицитемии, ассоциированной с соматическими мутациями в 12 экзоне гена *JAK2*. *Лабораторная служба* 2017;6(1):29–33. Subbotina T.N., Kharsekina A.E., Dunaeva E.A. et al. Heteroduplex analysis and pyrosequencing in the diagnostic algorithm of polycythemia vera associated with *JAK2* exon 12 mutations. *Laboratornaya sluzhba = Laboratory Service* 2017;6(1):29–33. (In Russ.). DOI: 10.17116/labs20176129-33

7. Kurochkin D., Maslyukova I., Subbotina, T. et al. P1056: screening of *JAK2* exon 12 somatic mutations by high-resolution melting curve analysis. *HemaSphere* 2022;6:946–7. DOI: 10.1097/01.HS9.0000847092.01448.ed
8. Субботина Т.Н., Дунаева Е.А., Миронов К.О. и др. Использование метода пиросеквенирования для выявления и количественной оценки аллельной нагрузки мутаций в 12-м экзоне гена *JAK2*. *Гематология и трансфузиология* 2016;61(4):196–200. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-4-196-200
Subbotina T.N., Dunaeva E.A., Mironov K.O. et al. Using of pyrosequencing method for the detection and quantitative determination of mutant *JAK2* exon 12 allele burden. *Gematologiya i transfuziologiya* = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2016;61(4):196–200. (In Russ.). DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-4-196-200
9. Sambrook J., Russell D. *Molecular cloning: a laboratory manual*. 3rd edn. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001.
10. Jones A.V., Cross N.C., White H.E. et al. Rapid identification of *JAK2* exon 12 mutations using high resolution melting analysis. *Haematologica* 2008;93(10):1560–4. DOI: 10.3324/haematol.12883
11. Pietra D., Li S., Brisci A. et al. Somatic mutations of *JAK2* exon 12 in patients with *JAK2* (V617F)-negative myeloproliferative disorders. *Blood* 2008;111(3):1686–9. DOI: 10.1182/blood-2007-07-101576
12. Furtado L.V., Weigelin H.C., Elenitoba-Johnson K.S. et al. A multiplexed fragment analysis-based assay for detection of *JAK2* exon 12 mutations. *J Mol Diagn* 2013;15(5):592–9. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2013.04.006

Вклад авторов

Т.Н. Субботина: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, редактирование текста статьи;
А.А. Шалёва: обзор литературы по теме исследования, получение экспериментальных данных, анализ полученных данных, написание части текста статьи;
А.И. Шевченко: получение экспериментальных данных, анализ полученных данных;
Е.А. Поздышева, Я.А. Войцеховская, К.О. Миронов: синтез и предоставление материала для проведения исследования, редактирование текста статьи.

Authors' contributions

T.N. Subbotina: research design development, article writing, article editing;
A.A. Shalyova: review of publications on the article topic, obtaining experimental data, analysis of the data obtained, article writing;
A.I. Shevchenko: obtaining experimental data, analysis of the data obtained;
E.A. Pozdysheva, Ya.A. Voytsekhovskaya, K.O. Mironov: synthesis and provision of research material, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Н. Субботина / T.N. Subbotina: <https://orcid.org/0000-0001-7790-5033>
А.А. Шалёва / A.A. Shalyova: <https://orcid.org/0000-0002-2505-5978>
А.И. Шевченко / A.I. Shevchenko: <https://orcid.org/0009-0007-9678-328X>
Е.А. Поздышева / E.A. Pozdysheva: <https://orcid.org/0000-0002-4477-8506>
Я.А. Войцеховская / Ya.A. Voytsekhovskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0201-429X>
К.О. Миронов / K.O. Mironov: <https://orcid.org/0000-0001-8207-9215>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр 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 Federal Siberian Research Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency.

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

Статья поступила: 19.11.2023. **Принята к публикации:** 28.12.2023.

Article submitted: 19.11.2023. **Accepted for publication:** 28.12.2023.

Преимущества раннего назначения антимикотической терапии у гематологических пациентов

С.С. Андреев¹, Г.О. Бронин², Н.Ю. Епифанова³, О.П. Козлова⁴, Е.А. Пристанскова⁵, С.Н. Хостелиди⁴, О.В. Шадривова⁴

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3, корп. 3;

²ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 194291 Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, 1/28;

⁵Российская детская клиническая больница — филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, Ленинский пр-кт, 117

Контакты: Сергей Сергеевич Андреев nerowolf@mail.ru

Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) представляют серьезную угрозу для пациентов с гематологическими заболеваниями. Эти инфекции характеризуются высокой летальностью и приводят к значительным финансовым затратам на лечение. Наиболее частыми возбудителями ИГИ являются *Aspergillus* spp. и *Candida* spp., но в последние годы участились случаи инфекций, вызванных редкими возбудителями. Диагностика ИГИ и выбор стратегии терапии остаются сложными задачами из-за неспецифичности симптомов и разнообразия клинических случаев. В связи с этим вопрос о времени начала и выборе стратегии антимикотической терапии остается актуальным. В данном обзоре кратко описаны диагностические критерии, проблемы, связанные с диагностикой ИГИ, приведены данные об эмпирической и превентивной стратегиях как о двух подходах раннего лечения, а также рассмотрено влияние начала терапии на исходы. Лечение ИГИ у гематологических пациентов должно быть индивидуализировано. При этом раннее назначение терапии препаратами широкого спектра действия при фебрильной нейтропении и параллельное проведение диагностических мероприятий могут улучшить результаты лечения. Отмечена нехватка актуальных данных о преимуществах конкретных стратегий лечения, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований в этой области.

Ключевые слова: инвазивный микоз, инвазивная грибковая инфекция, инвазивный кандидоз, инвазивный аспергиллез, превентивная терапия, эмпирическая терапия

Для цитирования: Андреев С.С., Бронин Г.О., Епифанова Н.Ю. и др. Преимущества раннего назначения антимикотической терапии у гематологических пациентов. Онкогематология 2024;19(1):99–112. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-99-112>

Benefits of early antifungal therapy in hematology patients

S.S. Andreev¹, G.O. Bronin², N. Yu. Epifanova³, O.P. Kozlova⁴, E.A. Pristanskova⁵, S.N. Khostelidi⁴, O.V. Shadrivova⁴

¹Moscow City Clinical Hospital 52; Build. 3, 3 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia;

²Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department; 1/9, 4 Dobryninskiy Pereulok, Moscow 119049, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 1/28 Santiago de Cuba St., Saint Petersburg 194291, Russia;

⁵Russian Children's Clinical Hospital – branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospekt, Moscow 117997, Russia

Contacts: Sergey Sergeevich Andreev nerowolf@mail.ru

Invasive fungal infections (IFIs) are a serious threat to patients with hematological diseases. These infections are characterized by high mortality and lead to significant financial costs for treatment. The most common pathogens

of IFIs are *Aspergillus* spp. and *Candida* spp., but in recent years, cases of infections caused by rare pathogens have become more frequent. Diagnosis of IFIs and choice of treatment remain challenging due to the nonspecificity of symptoms and the diversity of clinical cases. In this regard, the problem of start time and choice of antifungal therapy remains of current interest. This review briefly describes diagnostic criteria, challenges associated with IFIs diagnosing, provides evidence for empiric and preventive strategies as two early treatment approaches, and examines the impact of therapy initiation on patient outcomes. Treatment of IFIs in hematologic patients should be individualized. At the same time, early administration of therapy with broad-spectrum drugs for febrile neutropenia and parallel diagnostic measures can improve treatment outcomes. There is a lack of current data on the benefits of specific treatment strategies, highlighting the need for further research.

Keywords: invasive mycosis, invasive fungal infection, invasive candidiasis, invasive aspergillosis, preventive therapy, empirical therapy

For citation: Andreev S.S., Bronin G.O., Epifanova N.Yu. et al. Benefits of early antifungal therapy in hematology patients. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(1):99–112. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-99-112>

Введение

Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) являются серьезной проблемой в онкогематологии ввиду высокой летальности пациентов и высоких финансовых затрат, связанных с лечением. ИГИ наиболее часто возникают у иммунокомпрометированных пациентов, среди которых к группе высокого риска относятся больные острым лейкозом, прежде всего острым миелоидным лейкозом, пациенты после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, в частности осложненной реакцией «трансплантат против хозяина» [1]. В последнее время выделяют группу риска пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих терапию новыми таргетными агентами (например, ибрутинибом). Также отмечается, что частота распространенности ИГИ и атрибутивной летальности у пациентов, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами, выше, чем в других популяциях [2, 3]. Так, T. Varughese и соавт. отмечали, что частота ИГИ у пациентов, получающих лечение ибрутинибом, составляет 4,2 %, а среди общего числа развившихся тяжелых инфекций ИГИ составили 37,2 % [4]. В исследовании 2017 г. указана более высокая заболеваемость аспергиллезом (39 %), которая потенциально связана с ибрутинибом, поскольку заболевание было зарегистрировано во время монотерапии данным препаратом. Следует отметить, что у пациентов, принявших участие в этом исследовании, не было классического фактора риска — длительной нейтропении [5]. Также в данной статье авторы указывают на то, что при получении таргетной терапии они не видят классических факторов хозяина ИГИ (62,5 %). Большинство пациентов не получали кортикостероиды, не имели нейтропении или лимфопении за 4 нед до развития ИГИ или не получали агенты, связанные с долгосрочной иммунной дисфункцией, такие как алектузумаб и флударабин, за 2 года до получения ибрутиниба [5].

Наиболее частыми возбудителями ИГИ у пациентов с гематологическими заболеваниями являются *Aspergillus* spp. и *Candida* spp. Однако в связи с широким

применением профилактики эхинокандинами и триазолами 1-го поколения в последние годы стали все чаще встречаться случаи ИГИ, вызванные редкими возбудителями, включая *Mucorales* spp., *Candida non-albicans* (например *Candida orthopsilosis* или *Candida parapsilosis*), *Aspergillus non-fumigatus* (например *Aspergillus flavus*) и др. [6]. По данным за 2008–2019 гг., в России основным возбудителем редких инвазивных микозов являлись *Rhizopus* spp. [7]. Доля редких ИГИ от общего количества ИГИ в группе онкогематологических пациентов составила 33 % [7]. Такая ситуация может оказывать влияние на эффективность стандартного лечения и выживаемость пациентов. При этом наличие ИГИ у онкогематологического пациента снижает показатели выживаемости и увеличивает срок пребывания в стационаре [8].

В мире ежегодно регистрируется около 700 тыс. случаев инвазивного кандидоза, что составляет 7,07 эпизода на 1 тыс. госпитализаций в отделениях интенсивной терапии в Европе (общий годовой уровень заболеваемости в Европе — 3,88 на 100 тыс. населения) [6, 9]. В общеевропейском исследовании *Candida* III, в которое вошли 632 пациента с кандидемией из 64 медицинских учреждений, 90-дневный показатель летальности среди взрослых составил 43 %, 30-дневный показатель — 37 % [10]. По другим данным, летальность у гематологических пациентов с инвазивным кандидозом достигает 45 % [11, 12].

Ранее сообщалось, что летальность, связанная с инвазивным аспергиллезом, может составлять от 30 до 80 % [13]. В исследовании 2023 г. данные были уточнены: общая годовая летальность при инвазивном легочном аспергиллезе составила 32 % [14]. У пациентов с COVID-19 в отделениях интенсивной терапии этот показатель достигал 54 %, у пациентов с острым миелоидным лейкозом — 50 %, а у пациентов с апластической анемией — 39 %.

Внимание к инфекциям, вызванным грибами, остается крайне высоким. В 2022 г. Всемирная организация здравоохранения опубликовала перечень грибковых патогенов, требующих первоочередного внимания

с точки зрения проведения научно-исследовательской работы и предполагаемого их значения для здравоохранения. Критический приоритет отдают *Cryptococcus neoformans*, *Candida auris*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, высокий приоритет — *Nakaseomyces glabrata* (*Candida glabrata*), *Histoplasma* spp., *Eumycetoma causative agents*, *Mucorales*, *Fusarium* spp., *Candida tropicalis* и *Candida parapsilosis*. Средний уровень приоритетности принадлежит таким патогенам, как *Scedosporium* spp., *Lomentospora prolificans*, *Coccidioides* spp., *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*), *Cryptococcus gattii*, *Talaromyces marneffeii* и *Pneumocystis jirovecii* [15].

Диагностика ИГИ и выбор стратегии терапии остаются сложными задачами. С одной стороны, отсутствие настороженности врачей, несовершенство методов идентификации возбудителей и поздняя диагностика могут отсрочить начало лечения и стать причиной неблагоприятных исходов. С другой стороны, применение унифицированного подхода также не представляется возможным ввиду гетерогенности пациентов: различий по фоновому заболеванию, продолжительности воздействия факторов хозяина и степени их выраженности, локализации инфекционного процесса, клинических проявлений и локальной эпидемиологии.

Таким образом, обсуждение времени начала и выбора стратегии антимикотической терапии является актуальным вопросом.

Диагностика инвазивных микозов

В соответствии с рекомендациями EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group) 2020 г. выделяют возможный, вероятный и доказанный инвазивные микозы. Определения вероятного и возможного инвазивных микозов основаны на установлении клинических проявлений, микологических признаков и факторов, влияющих на организм пациента на момент предполагаемого диагноза или в течение предыдущих 60–90 дней (факторы, связанные с хозяином).

Согласно обновленному консенсусу EORTC/MSG 2020 г. [16], критерии доказанной ИГИ применимы к пациентам как с иммуносупрессией, так и без нее. Доказанный инвазивный аспергиллез устанавливается только при наличии гистологического подтверждения, доказанный инвазивный кандидоз — при наличии гистологического (для поражения органов) или микробиологического (для крови, перитонеальной и плевральной жидкостей) подтверждения. Гистологическая диагностика требует наличия патогенов в ткани пораженного участка. Для выявления элементов грибов проводятся окраска срезов и мазков гематоксилином и эозином, PAS-реакция (периодическое окрашивание кислотой Шиффа) и окраска по методу Грокотта–Гомори.

Микробиологические методы включают микроскопию (бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), мокрота, биоптат, спинномозговая жидкость, отделяемое из но-

са) и культуральное исследование образцов БАЛ, мокроты, отделяемого из носа, тканевого биоптата, полученного с помощью инвазивной процедуры [16].

Также современные критерии рекомендуют использование диагностики с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и секвенирования ДНК в сочетании с классическими микробиологическими, гистологическими и серологическими методами. Образцы в этих случаях получают из **стерильных локусов**. Ткань и клетки, представленные для гистопатологических или цитопатологических исследований, должны быть окрашены метенаминовым серебром по методу Грокотта–Гомори или Шиффа [17]. В свою очередь, галактоманнан, 1,3-β-D-глюкан не считаются микологическими признаками доказанного микоза, обусловленного плесневыми возбудителями. Наличие 1,3-β-D-глюкана не является специфичным в отношении аспергиллеза и позволяет лишь предположить ИГИ. Тем не менее мониторинг уровня 1,3-β-D-глюкана в сыворотке может быть использован в группах высокого риска (у онкогематологических больных (степень убедительности рекомендаций СII)) [18].

В то же время посев крови и других стерильных в норме субстратов является основным методом диагностики инвазивного кандидоза. При инвазивном кандидозе у взрослых чувствительность посевов крови колеблется от 38 до 83 % [19]. У детей данный показатель еще ниже, что связано с меньшим объемом крови при посеве. Европейские рекомендации по культуральному исследованию крови указывают на необходимость проведения 3 посевов крови через венепункцию из различных локализаций с интервалом 30 мин ежедневно в объеме 60 мл у взрослого пациента, 6 мл у ребенка массой 2–12 кг и 20 мл у ребенка массой 12–36 кг [20]. Стоит отметить, что педиатрические рекомендации не содержат дополнительной информации по данному вопросу [21]. Кроме этого, для получения результата посева требуется 3–5 дней [20]. Однако ввиду низкой чувствительности этого теста рекомендовано проведение от 2 до 4 посевов крови в день [22, 23]. Взятие материала необходимо производить с соблюдением правил асептики. Биоматериал следует доставлять в лабораторию в специальной таре в максимально короткие сроки. Несоблюдение сроков хранения может вести к значительным изменениям количественного содержания возбудителя и контаминантов.

Критерии вероятного и возможного инвазивного микоза применимы только к пациентам с иммуносупрессией. Вероятная ИГИ требует наличия одного фактора риска у пациента, клинических признаков инфекции и положительного серологического или микробиологического теста на микромицеты. При этом забор образцов для микологического исследования происходит из **исходно нестерильных локусов**. Возможная ИГИ определяется при наличии хотя бы одного фактора хозяина, клинического и рентгенологического

признаков, но при отсутствии микробиологического подтверждения диагноза.

Таким образом, без наличия у пациентов факторов риска развития микозов диагноз вероятной или возможной ИГИ не может быть установлен. Факторы хозяина для онкогематологических пациентов едины для мицелиальных микозов и инвазивного кандидоза (за исключением лечения признанными иммунодепрессантами В-клеток — только для плесневого инвазивного микоза; трансплантации солидных органов — только для инвазивного кандидоза).

Факторы риска вероятного плесневого инвазивного микоза и вероятного инвазивного кандидоза у онкогематологических больных [16]:

- нейтропения <500 кл/мкл ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$) длительностью ≥ 10 дней;
- злокачественное гематологическое заболевание;
- реципиент аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток;
- длительное применение кортикостероидов $\geq 0,3$ мг/кг/сут (преднизолон) >3 нед в предыдущие 60 дней;
- лечение препаратами-супрессорами Т-клеток (ингибиторами кальциневрина, блокаторами фактора некроза опухоли α , лимфоцитарно-специфическими моноклональными антителами, иммуносупрес-

сивными аналогами нуклеозидов) в течение последних 90 дней;

- лечение препаратами-супрессорами В-клеток (ингибиторами тирозинкиназы Брутона, например ибрутинибом; только для плесневого инвазивного микоза);
- первичный иммунодефицит;
- острая реакция «трансплантат против хозяина» III/IV степени с поражением кишечника, легких или печени, резистентная к терапии 1-й линии стероидами;
- трансплантация солидных органов (только для инвазивного кандидоза).

В то же время разные ИГИ требуют соответствия различным клиническим и микологическим признакам (табл. 1, 2).

Проблемы диагностики инвазивных микозов

Сложность диагностики ИГИ связана с неспецифичностью клинических симптомов, которые часто неотличимы от симптомов бактериальной инфекции, а также могут вовсе отсутствовать у ряда пациентов, например получающих стероиды [24].

Лучевые методы диагностики также могут давать неоднозначные результаты. В исследованиях 2016 и 2018 гг. классические симптомы «полумесяца»

Таблица 1. Клинические критерии вероятного плесневого инвазивного микоза и вероятного инвазивного кандидоза у онкогематологических больных [16]

Table 1. Clinical criteria for probable mold invasive mycosis and probable invasive candidiasis in hematology/oncology patients [16]

Вероятный плесневый инвазивный микоз Probable mold invasive mycosis	Вероятный инвазивный кандидоз Probable invasive candidiasis
• Легочный аспергиллез — наличие одного из признаков на компьютерной томограмме: плотные, хорошо очерченные очаги с симптомами «ореола» или без них; симптом полумесяца; полость; клиновидно-сегментарное или долевое уплотнение <i>Pulmonary aspergillosis</i> — the presence of one of the computed tomogram signs: dense, well-defined lesions with or without “halo” symptoms; crescent sign; cavity; wedge-segmental or lobar consolidation • Другой плесневый микоз легких (например, мукомикоз) — как для легочного аспергиллеза, но включая признак «обратного ореола» <i>Other mold pulmonary mycosis</i> (eg, mucormycosis) — as for pulmonary aspergillosis, but including the reverse halo sign • Трахеобронхит — трахеобронхиальное изъязвление, узелок, псевдомембрана, бляшка или струп при бронхоскопическом исследовании <i>Tracheobronchitis</i> — tracheobronchial ulceration, nodule, pseudomembrane, plaque or eschar on bronchoscopic examination • Инвазивный микоз с поражением придаточных пазух носа — острая локализованная боль, в том числе иррадиирующая в глаза; язва в носу с черным налетом; распространение поражения от пазух через костные барьеры — деструкция костной ткани, в том числе на орбиту <i>Invasive mycosis with paranasal sinuses involvement</i> — acute localized pain, including radiating to the eyes; ulcer in the nose with a black coating; spread of lesions from the sinuses through bone barriers — destruction of bone tissue, including into the orbit • Инвазивный микоз с поражением центральной нервной системы — один из следующих признаков: очаговые поражения при визуализации; менингеальное усиление на магнитно-резонансной или компьютерной томограмме <i>Invasive mycosis involving the central nervous system</i> — one of the following: focal lesions on imaging; meningeal enhancement on magnetic resonance or computed tomography	Хотя бы 1 из следующих 2 случаев после эпизода кандидемии в течение предыдущих 2 нед: • Небольшие похожие на мишени абсцессы в печени или селезенке (поражения типа «бычий глаз») либо в головном мозге или усиление менингеального сигнала • Прогрессирующее экссудативное поражение сетчатки или помутнение стекловидного тела при офтальмологическом обследовании At least 1 of the following 2 cases after an episode of candidemia in the previous 2 weeks: • Small, target-like abscesses in the liver or spleen (bulls-eye lesions) or in the brain or increased meningeal signal • Progressive retinal exudative lesions or vitreous opacities on ophthalmologic examination

Таблица 2. Микологические признаки вероятного плесневого инвазивного микоза и вероятного инвазивного кандидоза у онкогематологических больных [16]

Table 2. Mycological signs of probable mold invasive mycosis and probable invasive candidiasis in hematology/oncology patients [16]

Вероятный плесневый инвазивный микоз Probable mold invasive mycosis	Вероятный инвазивный кандидоз Probable invasive candidiasis
- Наличие высева культуры микромицетов из мокроты, жидкости БАЛ, материала щеточной биопсии бронхов или аспирата, т. е. <i>исходно нестерильных источников</i> Isolation of micromycetes culture from sputum, BAL fluid, bronchial brush biopsy material or aspirate, i. e., <i>initially non-sterile sources</i> - Микроскопическое обнаружение элементов мицелиальных грибов в мокроте, БАЛ, материале щеточной биопсии бронхов или аспирате Microscopic detection of filamentous fungi in sputum, BAL fluid, bronchial brush biopsy material or aspirate Трахеобронхит — рост культуры аспергилл из жидкости БАЛ или материала щеточной биопсии бронхов; микроскопическое обнаружение элементов плесневых грибов в мокроте, жидкости БАЛ, материале щеточной биопсии бронхов <i>Tracheobronchitis</i> — growth of <i>Aspergillus</i> culture from BAL fluid or bronchial brush biopsy material; microscopic detection of mold elements in sputum, BAL fluid, bronchial brush biopsy material Инвазивный микоз с поражением придаточных пазух носа — рост плесневых грибов при посеве образцов аспирата из придаточных пазух носа; микроскопическое обнаружение элементов плесневых грибов в образцах аспирата из придаточных пазух носа <i>Invasive mycosis involving the paranasal sinuses</i> — growth of molds from paranasal sinuses aspirate; microscopic detection of mold elements in paranasal sinuses aspirate Только аспергиллез: - галактоманнанный антиген, обнаруженный в плазме, сыворотке, жидкости БАЛ или спинномозговой жидкости. Один любой критерий (числа означают коэффициент позитивности): ✓ одна сыворотка или плазма $\geq 1,0$, ✓ жидкость БАЛ $\geq 1,0$, ✓ одна сыворотка или плазма $\geq 0,7$ и жидкость БАЛ $\geq 0,8$, ✓ спинномозговая жидкость $\geq 1,0$; - ПЦР на <i>Aspergillus</i> spp. Один любой критерий: ✓ плазма, сыворотка или цельная кровь: положительные результаты ≥ 2 последовательных ПЦР-тестов, ✓ жидкость БАЛ: результаты ≥ 2 повторных ПЦР-тестов положительны (не зарегистрирована в России, может быть рекомендована в совокупности с другими методами), ✓ по крайней мере 1 положительный результат ПЦР-теста в плазме, сыворотке или цельной крови и 1 положительный результат ПЦР-теста в жидкости БАЛ; - культура <i>Aspergillus</i> spp., выделенная посевом из мокроты, жидкости БАЛ, материала щеточной биопсии бронхов или аспирата Aspergillosis only: - galactomannan antigen found in plasma, serum, BAL fluid or cerebrospinal fluid. Any one criterion (numbers indicate positivity coefficient): ✓ one serum or plasma ≥ 1.0, ✓ BAL fluid ≥ 1.0, ✓ one serum or plasma ≥ 0.7 and BAL fluid ≥ 0.8, ✓ cerebrospinal fluid ≥ 1.0; - PCR for <i>Aspergillus</i> spp. Any one criterion: ✓ plasma, serum or whole blood: positive results of ≥ 2 consecutive PCR tests, ✓ BAL fluid: results of ≥ 2 repeated PCR tests are positive (not registered in Russia, can be recommended in combination with other methods), ✓ at least 1 positive PCR test result in plasma, serum or whole blood and 1 positive PCR test result in BAL fluid; - culture of <i>Aspergillus</i> spp., isolated from sputum, BAL fluid, bronchial brush biopsy material or aspirate	1,3-β-D-глюкан (фунгителл) ≥ 80 нг/л (пг/мл), обнаруженный в ≥ 2 последовательных образцах сыворотки при условии исключения возбудителей другой этиологии 1,3-β-D-glucan (Fungitell) ≥ 80 ng/L (pg/mL) detected in ≥ 2 consecutive serum samples, provided other pathogens have been excluded - Положительный результат теста T2Candida (нет в России*) Positive T2Candida test result (not available in Russia*)

*Метод одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для обнаружения в крови *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* и *Candida glabrata*.

Примечание. Случаи, которые соответствуют критериям фактора хозяина и клиническим критериям, но для которых не было обнаружено микологических признаков, считаются возможными инвазивными грибковыми инфекциями. БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж; ПЦР — полимеразная цепная реакция.

*Method is FDA approved for the detection of *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, and *Candida glabrata* in blood.

Note. Cases that meet host factor and clinical criteria, but for which no mycologic evidence was found, are considered possible invasive fungal infections. BAL — bronchoalveolar lavage; PCR — polymerase chain reaction.

и «ореола» наблюдали у 11 и 4,1–7 % пациентов с инвазивным аспергиллезом соответственно [25, 26]. В ряде случаев было показано полное отсутствие рентгенологических симптомов [27]. Особенно это касается детей младше 5 лет, у которых типичные для взрослых признаки могут не наблюдаться. С учетом крайней важности ранней постановки диагноза у пациентов с риском развития ИГИ при наличии фебрильной нейтропении длительностью ≥ 96 ч или специфических клинических признаков рекомендовано проведение компьютерной томографии органов грудной клетки [16]. Даже атипичные легочные инфильтраты у детей могут свидетельствовать о наличии плесневой ИГИ и должны быть основанием для выполнения дополнительных обследований и начала антимикотической терапии.

Некультуральные методы исследования легли в основу превентивной стратегии лечения, построенной на диагностике, однако и с их проведением связан ряд проблем. Так, в случае с инвазивным кандидозом некультуральные методы диагностики хотя и существуют, но до сих пор не стандартизированы. Они включают серологические маркеры (включенный в критерии 1,3- β -D-глюкан, а также предлагаемые рядом исследователей, но не включенные в критерии тесты на маннан и антиманнан, антитела к *Candida albicans*) и молекулярные методы (тест T2Candida (нет в России), который сочетает в себе ПЦР и технологию магнитного резонанса) [28, 29]. Результаты исследований показали, что чувствительность теста на 1,3- β -D-глюкан составляет 60,0–87,9 %, специфичность – 78,0–80,5 % [30–32].

Важно отметить, что соответствующее пороговое значение для положительного результата анализа 1,3- β -D-глюкана у детей не определено [33]. Китайские ученые оценили некоммерческий тест на 1,3- β -D-глюкан у 130 педиатрических пациентов, чувствительность теста составила 81,8 % [34]. P.B. Smith и соавт. ретроспективно изучили уровни 1,3- β -D-глюкана в сыворотке крови детей без инвазивных микозов. Авторы обнаружили, что исходные значения 1,3- β -D-глюкана в этих условиях были примерно на треть выше у детей, чем у взрослых [35]. Вследствие ограниченности данных нет рекомендаций по использованию теста на 1,3- β -D-глюкан для диагностики инвазивного кандидоза у детей [36]. Возможность использования теста на 1,3- β -D-глюкан для оценки эффективности противогрибковой терапии у детей также нуждается в дальнейшем изучении. Только в одном исследовании сообщается о серийном измерении уровня 1,3- β -D-глюкана для оценки эффективности противогрибковой терапии у новорожденных [37], данных по другим педиатрическим группам нет.

Для диагностики инвазивного аспергиллеза рекомендовано выполнять тест на галактоманнан. В систематическом обзоре литературы по инвазивному аспергиллезу у детей сообщалось, что совокупная

чувствительность и специфичность этого теста составляют 85 и 88 % соответственно [38], что свидетельствует о возможности проведения этого теста в педиатрической популяции. Применение теста на галактоманнан в БАЛ для диагностики инвазивного аспергиллеза имеет высокую степень убедительности рекомендаций (АII) [18]. Важно отметить, что диагностическая ценность определения уровня галактоманнана у пациентов без нейтропении при анализе жидкости БАЛ превышает 80 % и значительно выше, чем при анализе сыворотки крови [39]. Эффективность теста повышается при проведении повторных исследований – каждые 3–4 дня (степень убедительности рекомендаций AI) [18]. Однако у пациентов, ранее получавших антимикотическую терапию (в том числе в рамках профилактики), анализ может быть непоказателен из-за высокой вероятности ложноотрицательных результатов, поэтому скрининговые исследования в данной когорте не рекомендованы [40, 41].

Для постановки диагноза «доказанная ИГИ» требуются данные биопсии и обнаружение возбудителей в стерильных в норме биосубстратах. Однако забор образцов ткани также может быть затруднен или противопоказан у пациентов с нестабильной гемодинамикой, тромбоцитопенией или нарушениями свертывания крови [42, 43]. Эти требования часто не могут быть соблюдены, особенно на ранних стадиях инфекции. Стандартом диагностики инвазивного кандидоза является посев крови, для проведения которого может требоваться ежедневный забор образцов (от 2–4 мл/сут для детей массой <2 кг до 20 мл/сут у детей массой 12–36 кг), что в случае детей затруднительно [23]. У взрослых объем крови, необходимой для диагностики, составляет примерно 40–60 мл/сут, при этом забор необходимо проводить несколько раз в день, что также создает сложности.

Остро стоят вопросы недоступности специальных микологических исследований в реальной практике, необходимых для стандартизированной диагностики [44]. В исследовании Европейской конфедерации медицинской микологии (ЕСММ) в Восточной и Юго-Восточной Европе было показано [45], что в большинстве центров-участников (87,1 %; $n = 27$) имелся доступ к тесту на *Aspergillus* spp. – иммуноферментному анализу на галактоманнан. Большинство учреждений сообщили о доступе к препаратам антимикотической терапии, активным против плесневых грибов (83,9 %; $n = 26$). Согласно данным ЕСММ [46], хотя результаты лечения ИГИ в целом по Европе остаются удовлетворительными, некоторые учреждения не имеют доступа к определенным диагностическим инструментам и антифунгальным препаратам. Аналогичных объективных масштабных данных в отечественной литературе не представлено, хотя из опыта можно заключить, что доступность ряда диагностических методов и антифунгальных препаратов в России ограничена.

Таким образом, решение о начале антимикотической терапии у иммунокомпрометированного пациента с длительной гранулоцитопенией основывается на клинических критериях, таких как резистентная к антибиотикам лихорадка и/или легочные симптомы с обнаружением инфильтратов при компьютерной томографии органов грудной клетки [47], которые имеют вышеуказанные недостатки.

Лечение инвазивных микозов

Доступно 3 основных подхода к лечению инвазивных микозов: эмпирическая, превентивная и целенаправленная терапия [48] (табл. 3). Эмпирический и превентивный подходы являются стратегиями раннего назначения лечения, которые были разработаны для пациентов с подозрением на ИГИ. Эмпирическая терапия может быть начата у онкогематологических пациентов с фебрильной нейтропенией при наличии клинических симптомов [49, 50]. Превентивная терапия основана на использовании чувствительных методов экспресс-диагностики [49]. Целенаправленная терапия назначается на основании идентификации возбудителя [51].

Каждая из стратегий имеет свои достоинства и недостатки. Проведение целенаправленной терапии зачастую не представляется возможным ввиду временных ограничений диагностических методов. Превентивная терапия основана на диагностике, ввиду чего может

сопровождаться задержкой начала лечения. В случае превентивного и целенаправленного подходов к лечению выбор препаратов одинаков и зависит от возбудителя, т.е. превентивное лечение, по сути, равно целенаправленному, но начатому раньше.

Эмпирическая терапия

Эмпирическая терапия является стандартным подходом, позволяющим проводить лечение в период, когда можно достичь наибольшей эффективности. Данная стратегия применяется для пациентов с нейтропенией, у которых сохраняется или отмечается повторное повышение температуры тела $\geq 38^\circ\text{C}$ на фоне адекватной терапии антибиотиками широкого спектра действия в течение 96 ч при отсутствии микологических признаков (в связи с отрицательным результатом теста, отсутствием тест-систем, задержкой результата) [52].

Эмпирическое лечение может быть прекращено после восстановления количества лейкоцитов при подтверждении отсутствия ИГИ у пациента (отсутствия лихорадки и симптомов активной инфекции/инфильтратов) [18].

Важным фактором в назначении эмпирической терапии является выбор антимикотического препарата [53, 54]. Поскольку эмпирическая стратегия предполагает раннее начало лечения при отсутствии микологических признаков, препарат выбора должен обладать широким спектром действия.

Таблица 3. Стратегии лечения инвазивных микозов (адаптировано из [52])

Table 3. Treatment strategies for invasive mycoses (adapted from [52])

Критерий Criterion	Стратегия Strategy			
	эмпирическая empirical	превентивная preventive		целенаправленная goal-oriented
		I	II	
Факторы хозяина Host factors	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Да/нет* Yes/no*
Радиологические признаки и клинические симптомы Radiological signs and clinical symptoms	Персистирующая фебрильная нейтропения Persistent febrile neutropenia	Нет* или не соответствуют критериям EORTC/MSG No* or do not meet EORTC/MSG criteria	Да Yes	Да/нет* Yes/no*
Микологические признаки Mycological signs	Нет* No*	Да – из нестерильных локусов Yes – from non-sterile loci	Нет* No*	Да – из стерильных локусов Yes – from sterile loci
Диагноз по EORTC/MSG (2020) Diagnosis according to EORTC/MSG (2020)	Возможная ИГИ Possible IFIs	Вероятная ИГИ Probable IFIs		Доказанная ИГИ Proven IFIs

*«Нет» означает отсутствие данных по любым причинам как ввиду невозможности провести тест в связи с отсутствием тест-системы, так и ввиду отрицательного результата.

Примечание. EORTC/MSG – Европейская организация по исследованию и лечению рака/Группа по изучению микозов.

*“No” means the absence of data for any reason, either due to the inability to conduct a test due to the lack of a test system, or due to a negative result.

Note. EORTC/MSG – European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group.

Международные клинические руководства по лечению ИГИ у онкогематологических пациентов рекомендуют липосомальный амфотерицин В и каспофунгин (степень убедительности рекомендаций А1) в качестве препаратов выбора для проведения эмпирической терапии у взрослых и детей [18, 55–57]. В настоящее время только у этих препаратов зарегистрировано показание «эмпирическая терапия у пациентов с фебрильной нейтропенией» при подозрении на грибковую инфекцию. Каспофунгин продемонстрировал не меньшую эффективность в сравнении с липосомальным амфотерицином В при проведении эмпирической терапии у пациентов с фебрильной нейтропенией, однако в группе каспофунгина отмечалось большее количество прорывных микозов, которые были обусловлены редкими возбудителями [58, 59], что возможно объяснить ограниченным спектром действия каспофунгина (не действует на другие дрожжи, кроме *Candida* spp., и плесени, кроме *Aspergillus* spp.). Каспофунгин, показавший свою эффективность [60] и одобренный для применения в рамках эмпирического подхода, обладает фунгицидным действием в отношении дрожжей, но фунгистатическим действием в отношении мицелиальных грибов [61, 62].

Несмотря на то что в литературе описаны случаи применения вориконазола в качестве препарата для эмпирической терапии [63], следует отметить, что вориконазол не был одобрен для эмпирической терапии, так как не продемонстрировал неменьшую эффективность по сравнению с липосомальным амфотерицином В у пациентов с нейтропенией [64].

На выбор оптимального препарата также оказывает влияние предполагаемая локализация инфекционного процесса. В частности, при подозрении на инфекционный процесс в центральной нервной системе (ЦНС) следует помнить о том, что эхинокандины плохо проникают через гематоэнцефалический барьер и не применяются для лечения микотических инфекций ЦНС [65].

Превентивная терапия

Превентивная стратегия основана на диагностике, поэтому в данном случае выбор препарата зависит от предполагаемого возбудителя.

Согласно международным рекомендациям [18, 56, 57], препаратами выбора при лечении инвазивного аспергиллеза являются азолы — вориконазол, исаваконазол. При назначении азолов необходимо учитывать их широкий спектр межлекарственных взаимодействий [66]. Так, совместное применение азолов с лекарствами, клиренс которых в значительной степени зависит от CYP3A4/5, CYP2C9, CYP2C19 и которые имеют узкий терапевтический индекс, может привести к токсичности одновременно вводимых препаратов. Следует проводить коррекцию доз и терапевтический лекарственный мониторинг препаратов, являющихся субстратами изоферментов цитохрома P450 (например,

венетоклакса, циклоспорина и др.) при сочетанном назначении азолов [67]. Совместное применение азолов с мощными индукторами CYP (рифампицин, карбамазепин, длительно действующие барбитураты (фенобарбитал), рифабутин, нафциллин, кетоконазол, экстракт зверобоя продырявленного) может привести к субтерапевтическим концентрациям азола в сыворотке крови и терапевтической неэффективности антимикотического лечения. Совместное применение азолов с мощными ингибиторами CYP3A4/5 (амиодарон, ципрофлоксацин, кларитромицин, некоторые антиретровирусные препараты и др.) может привести к повышению концентрации азолов в сыворотке крови и потенциальной токсичности. Кроме того, если пациент ранее получал лечение или профилактику азолами, при терапии прорывного микоза необходима смена класса препарата и переход ко 2-й линии лечения — липосомальному амфотерицину В [18, 56, 57]. В связи с узким терапевтическим диапазоном при применении вориконазола для лечения инвазивного аспергиллеза рекомендуется проведение терапевтического лекарственного мониторинга [68–70].

Основными препаратами для лечения инвазивного кандидоза являются эхинокандины и липосомальный амфотерицин В, преимущество которых по сравнению с азолами было продемонстрировано в рандомизированных клинических исследованиях [56, 57]. Неэффективность лечения может быть обусловлена резистентностью к препарату или наличием требующих хирургического лечения очагов диссеминации. В связи с этим при неэффективности 1-й линии терапии необходима смена класса препарата с учетом его спектра действия. Также при наличии неврологической симптоматики необходимо делать выбор в пользу препарата, способного проникать через гематоэнцефалический барьер, — полиенов или при подтвержденной чувствительности азолов [71].

Следует учитывать нейротоксичность вориконазола, так как препарат часто вызывает нежелательные явления, связанные с нарушениями зрения и расстройствами нервной системы: согласно французской базе данных, частота таких реакций составляет 18 и 14 % соответственно [72]. Нейротоксичность вориконазола связана с его способностью вызывать изменения в сетчатке глаза и ЦНС, что приводит к нарушениям зрения, галлюцинациям, изменениям психического состояния и спутанности сознания, головным болям [73].

Лечение мукормикоза предполагает хирургическое вмешательство для локального контроля заболевания и незамедлительное начало антимикотической терапии [55, 57]. Липосомальный амфотерицин В в этом случае является препаратом выбора как у взрослых, так и у детей (разрешен к применению у детей старше 1 мес). Оценку ответа на терапию рекомендовано проводить еженедельно с помощью лучевых методов диагностики. В случае развития нефротоксичности рекомендован переход на 2-ю линию терапии — исаваконазол или позаконазол.

Сравнение эмпирического и превентивного подходов

При сравнении подходов к лечению ИГИ необходимо оговориться о значительной неоднородности данных, которая влияет в том числе на результаты исследований [74]. Несмотря на наличие метаанализов, унифицировать данные и подходы зачастую не представляется возможным. Важно отметить необходимость своевременного назначения лечения препаратом широкого спектра действия, особенно в условиях ограниченного доступа к диагностическим тестам.

Согласно данным ряда работ, отличия в летальности между 2 стратегиями отсутствуют. У пациентов с фебрильной нейтропенией превентивная терапия не уменьшала выживаемость (95,1 % по сравнению с 97,3 % при эмпирическом лечении) при снижении стоимости лечения на 35 %, но ассоциировалась с большей частотой ИГИ: 2,7 % в группе эмпирической терапии и 9,1 % в группе превентивной терапии. В группе эмпирической терапии были зарегистрированы 2 случая аспергиллеза и ни одного случая кандидоза. Всего было диагностировано 12 случаев аспергиллеза (2 доказанных и 10 вероятных) с поражением легких, 1 случай также ассоциировался с поражением ЦНС. Пять случаев кандидоза были диагностированы с помощью культурального анализа крови (3 случая были вызваны *Candida albicans*, 1 случай — *Candida tropicalis*, 1 случай — неуточненным видом рода *Candida*) [75]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в систематическом обзоре и метаанализе 6 исследований: эмпирическое лечение у пациентов с нейтропенией и лихорадкой было связано с более низкой частотой прорывных инфекций, однако без преимущества при оценке общей смертности [76]. Необходимо отметить, что увеличение числа прорывных инфекций при превентивном лечении может быть связано как с дополнительными рисками для иммунокомпрометированных пациентов, так и с увеличением итоговой стоимости лечения 1 пациента [76].

В то же время при изучении документации системы итальянского регистра НЕМА e-Chart было обнаружено, что у пациентов, получавших эмпирическую терапию, частота подтвержденных/вероятных ИГИ была значимо ниже, чем у пациентов, получавших превентивную терапию (7,4 % против 23,7 %; $p < 0,001$). Аналогичные результаты были показаны для летальности: в группе эмпирической терапии летальность составила 7,1 %, тогда как в группе превентивной терапии — 22,5 % ($p = 0,002$). Таким образом, в данном исследовании летальность и частота ИГИ в группе превентивной терапии отличались в 3 раза [77].

Существуют и обратные данные, свидетельствующие об отсутствии значимых различий в частоте прорывных ИГИ, но говорящих в пользу эмпирической терапии ввиду ее большей эффективности. В исследовании 2020 г. с участием пациентов с тяжелой апластической анемией и ИГИ после интенсивной иммуно-

супрессивной терапии заболеваемость ИГИ была выше в группе превентивной терапии по сравнению с эмпирической ($p > 0,05$), при этом показатель эффективности терапии был значимо выше в группе эмпирической терапии (78,1 % против 47,1 %; $p < 0,05$) [78].

В Кокрановском систематическом обзоре и метаанализе 7 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1480 пациентов (2022 г.) было продемонстрировано, что различия в показателях летальности, связанной с микозом и иными причинами, ассоциированными с микозом, между 2 подходами могут быть незначительными или отсутствовать. Однако ввиду серьезной гетерогенности данных и сложностей с проведением рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований высокого качества уровень достоверности доказательств был оценен как низкий [79].

Согласно Кокрановскому обзору [79], превентивная терапия сокращала продолжительность применения препаратов (разница средних значений — 3,51 дня (95 % доверительный интервал (ДИ) — 6,99...—0,06) свидетельствует об очень низком уровне достоверности). Однако эта стратегия может повышать вероятность выявления прорывной ИГИ (относительный риск 1,70; 95 % ДИ 0,71—4,05 свидетельствует об очень низком уровне достоверности). При этом отличий в частоте или тяжести нежелательных явлений между группами не отмечали [79].

Таким образом, данные о сравнении 2 стратегий зачастую обладают низким уровнем достоверности в силу несовершенств дизайна исследований, а также гетерогенности случаев. Однако из сказанного можно сделать общий вывод о том, что превентивная терапия может снижать риск развития резистентности вследствие избыточного использования антимикотических препаратов [80], но ее проведение связано с рисками прорывных инфекций. В то же время эмпирическая стратегия позволяет вовремя начать лечение, тогда как превентивная терапия может быть начата поздно. Следовательно, выбор стратегии лечения должен быть индивидуализирован.

Влияние начала лечения на исходы

В то время как единый подход к лечению пациентов с ИГИ выработать довольно сложно с учетом большой гетерогенности пациентов, установлено, что позднее начало терапии коррелирует с высокой летальностью. Согласно данным литературы, отсроченное лечение было связано с увеличением показателей летальности в общей популяции пациентов с ИК или кандидемией до 1,5 раза [81—83] и в общей популяции пациентов с аспергиллезом до 2 раз [84].

В многомерном регрессионном анализе [85] соответствующее противогрибковое лечение в течение первых 48 ч было единственным фактором, независимо связанным с более низкой летальностью у пациентов

с инвазивным кандидозом. Адекватное противогрибковое лечение (отношение шансов (ОШ) 0,51; 95 % ДИ 0,27–0,95) и удаление центрального венозного катетера (ОШ 0,43; 95 % ДИ 0,21–0,87) в течение первых 48 ч были ассоциированы со снижением ранней летальности.

По данным систематического обзора 2022 г. рандомизированных контролируемых или когортных исследований ранней эмпирической антимикотической терапии, опубликованных с января 2012 г. по январь 2022 г., в ряде исследований раннее начало терапии при наличии показаний улучшало результаты лечения пациентов. Сообщалось о взаимосвязи между ранним началом терапии и показателями выживаемости при онкогематологических заболеваниях: надлежащая ранняя терапия значимо снижала 28-дневную летальность от всех причин ($p = 0,03$) и внутригоспитальную летальность от всех причин ($p = 0,011$) [74].

Летальность иммунокомпрометированных пациентов при задержке начала лечения ИГИ может увеличиваться значительно, чем в общей популяции. В исследовании с участием 106 онкологических пациентов 24-часовая задержка лечения кандидемии почти удваивала риск смерти (отношение рисков 1,823) [86]. При этом уровень госпитальной летальности увеличился на 2,5 % на каждый час задержки. Среднее время инкубации составило 32,1 ч, а сам показатель был связан с летальностью (одномерное отношение рисков в час 1,025; $p = 0,001$). Медиана времени, необходимого для определения дрожжей в культуре крови и для уведомления лечащего врача, и медиана времени до начала антимикотической терапии составили 0,3 и 7,5 ч соответственно. Эти результаты говорят о взаимосвязи между временем от дебюта инфекции до начала лечения и летальностью, при этом в значительной степени эта связь обусловлена временем, необходимым для проведения диагностических мероприятий и получения результатов [86].

У пациентов с онкогематологическими заболеваниями отсрочка терапии амфотерицином В на ≥ 6 дней после постановки диагноза мукормикоза приводила к двукратному увеличению 12-недельной летальности по сравнению с группой с более ранним лечением: 82,9 % против 48,6 % [87]. Отсроченная терапия амфотерицином В была определена как независимый прогностический фактор неблагоприятного исхода (ОШ 8,1; 95 % ДИ 1,7–38,2; $p = 0,008$).

В другом исследовании с участием 56 пациентов, у которых не получен ответ на проводимую антибиотикотерапию, начало антифунгальной терапии на 4-й день фебрильной нейтропении было связано с разрешением лихорадки в течение $5,4 \pm 3,9$ дня, тогда как в группе начала терапии на 8-й день разрешение наступало в течение $11,3 \pm 4,0$ дня ($p < 0,001$). Частота удовлетворительного ответа также была выше в группе с началом лечения на 4-й день (85,2 % против 69,0 %), хотя различия не были статистически значимы ($p > 0,05$).

Аналогичные результаты были получены для смертности от всех причин после 3 дней приема амфотерицина В – 7,4 % против 13,8 % ($p = 0,671$). Значимость в различиях частоты исходов может быть связана с небольшой выборкой [88].

После пересмотра критериев EORTC/MSG был проведен ретроспективный анализ данных пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток или с тяжелой нейтропенией в течение 14 дней, получавших липосомальный амфотерицин В в дозе 3 мг/кг/сут для лечения инвазивного плесневого микоза в рамках клинического исследования [89]. Показатели выживаемости через 6 нед для возможных случаев составили 87 %, для вероятных/доказанных – 69 % ($p = 0,009$), через 12 нед – 82 и 58 % соответственно ($p = 0,006$). Данные этого исследования свидетельствуют о лучших результатах лечения при возможной ИГИ по сравнению с вероятной/доказанной ИГИ, что, скорее всего, связано с началом лечения на более ранней стадии, так как возможная ИГИ не требует серологического или микробиологического подтверждения. Более низкая смертность может быть также обусловлена отсутствием микоза у таких пациентов.

Важно отметить, что отсутствие высококачественных доказательств преимуществ в выживаемости, связанных с ранним назначением антимикотической терапии, не следует интерпретировать как свидетельство преимуществ позднего назначения терапии [90]. Низкое качество данных о ценности раннего назначения обусловлено множеством факторов: сложностью регистрации случаев, ограниченной положительной прогностической ценностью тестов, неоднородными популяциями пациентов [90]. Таким образом, отсроченное начало лечения ИГИ может быть связано с увеличением риска смерти, тогда как раннее начало лечения ассоциировано с увеличением частоты благоприятных исходов [91].

Заключение

Инвазивные микозы являются частым осложнением у пациентов с гематологическими заболеваниями. Несмотря на значительную степень настороженности, диагностика ИГИ у гематологических пациентов остается трудной задачей. Клинические проявления часто неспецифичны, а многие диагностические тесты остаются недоступны в реальной практике. Кроме этого, проведение диагностических исследований может быть затруднено ввиду временных ограничений и состояния пациента.

Выделяют 3 подхода к лечению инвазивных микозов, среди которых эмпирический и превентивный представляют стратегии раннего лечения. Выбор подхода зависит от конкретного клинического случая, локальной эпидемиологии, доступности диагностических методов и должен быть индивидуализирован. В условиях ограниченности ресурсов рациональными

представляются раннее назначение терапии препаратом широкого спектра действия пациентам с фебрильной нейтропенией и параллельное проведение диагностических мероприятий в целях установления возбудителя. После получения результатов тестов препарат может быть заменен при необходимости.

В процессе поиска литературы мы обнаружили серьезную нехватку актуальных данных о преимуществах той или иной стратегии лечения у онкогематологических пациентов, что подчеркивает актуальность темы и свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Souza L., Nouér S.A., Morales H. et al. Epidemiology of invasive fungal disease in haematologic patients. *Mycoses* 2021;64:252–6. DOI: 10.1111/MYC.13205
2. Ruchlemer R., Ben-Ami R., Bar-Meir M. et al. Ibrutinib-associated invasive fungal diseases in patients with chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma: an observational study. *Mycoses* 2019;62:1140–7. DOI: 10.1111/MYC.13001
3. Ghez D., Calleja A., Protin C. et al. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib. *Blood* 2018;131:1955–9. DOI: 10.1182/BLOOD-2017-11-818286
4. Varughese T., Taur Y., Cohen N. et al. Serious infections in patients receiving ibrutinib for treatment of lymphoid cancer. *Clin Infect Dis* 2018;67:687. DOI: 10.1093/CID/CYI175
5. Lionakis M.S., Dunleavy K., Roschewski M. et al. Inhibition of B cell receptor signaling by ibrutinib in primary CNS lymphoma. *Cancer Cell* 2017;31:833–43.e5. DOI: 10.1016/J.CCELL.2017.04.012
6. Puerta-Alcalde P., Monzó-Gallo P., Aguilar-Guisado M. et al. Breakthrough invasive fungal infection among patients with haematologic malignancies: a national, prospective, and multicentre study. *J Infect* 2023;87:46–53. DOI: 10.1016/J.JINF.2023.05.005
7. Попова М.О., Рогачева Ю.А. Инвазивные микозы у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: результаты систематического обзора, обзора литературы и метаанализа. *Онкогематология* 2023;18(1):101–20. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-101-120
Popova M.O., Rogacheva Yu.A. Invasive mycoses in patients with hematological malignancies and recipients of hematopoietic stem cell transplantation: results of a systematic review, literature review and meta-analysis. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(1):101–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-101-120
8. Valentine J.C., Morrissey C.O., Tacey M.A. et al. A population-based analysis of invasive fungal disease in haematology-oncology patients using data linkage of state-wide registries and administrative databases: 2005–2016. *BMC Infect Dis* 2019;19. DOI: 10.1186/S12879-019-3901-Y
9. Cornely O.A., Bassetti M., Calandra T. et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 7): 19–37. DOI: 10.1111/1469-0691.12039
10. Hoenigl M., Salmanton-García J., Egger M. et al. Guideline adherence and survival of patients with candidaemia in Europe: results from the ECMM Candida III multinational European observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2023;23:751–61. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00872-6
11. Gamaletsou M.N., Walsh T.J., Zaoutis T. et al. A prospective, cohort, multicentre study of candidaemia in hospitalized adult patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infection* 2014;20(1):O50–7. DOI: 10.1111/1469-0691.12312
12. Tsay S.V., Mu Y., Williams S. et al. Burden of candidemia in the United States, 2017. *Clin Infect Dis* 2020;71:e449–53. DOI: 10.1093/CID/CIAA193
13. Bongomin F., Gago S., Oladele R.O., Denning D.W. Global and multi-national prevalence of fungal diseases – estimate precision. *J Fungi* 2017;3(4):57. DOI: 10.3390/JOF3040057.
14. Henao-Martínez A.F., Corbisiero M.F., Salter I. et al. Invasive pulmonary aspergillosis real-world outcomes: clinical features and risk factors associated with increased mortality. *Med Mycol* 2023;61(8):myad074. DOI: 10.1093/mmy/myad074
15. WHO. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Available at: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240060241> (accessed: 26.09.2023).
16. Donnelly P.J., Chen S.C., Kauffman C.A. et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis* 2020;71:1367–76. DOI: 10.1093/CID/CIZ1008
17. Багирова Н.С. Инвазивные грибковые инфекции: пересмотр определений, новое в диагностике по данным EORTC/MSGERC. Злокачественные опухоли 2020;10(3s1):39–48. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-10-3S1-39-48
Bagirova N.S. Invasive fungal infections: redefinitions, new diagnostics according to EORTC/MSGERC. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant tumours* 2020;10(3s1):39–48. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2019-10-3S1-39-48
18. Ullmann A.J., Aguado J.M., Alikan-Akdagli S. et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:e1–38. DOI: 10.1016/J.CMI.2018.01.002/ATTACHMENT/8391D917-C74B-49C7-877A-F8E9B9DFE1F6/MMC1.XLSX
19. Clancy C.J., Nguyen M.H. Finding the “missing 50 %” of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis* 2013;56:1284–92. DOI: 10.1093/CID/CIT006
20. Cuenca-Estrella M., Verweij P.E., Arendrup M.C. et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 7): 9–18. DOI: 10.1111/1469-0691.12038
21. Steinbach W.J., Perfect J.R. Pediatric invasive candidiasis: epidemiology and diagnosis in children. *J Fungi* 2016;2:5. DOI: 10.3390/JOF2010005
22. Carpio A.L.M., Climaco A. Fungemia Candidiasis. *StatPearls*, 2022.
23. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские рекомендации. 2-е издание. М., 2015. Доступно по: <http://nasci.ru/?id=2269&download=1> (дата обращения 26.09.2023).
Diagnosis and treatment of mycoses in intensive care units. Russian recommendations. 2nd edn. Moscow, 2015. Available at: <http://nasci.ru/?id=2269&download=1> (accessed 09.26.2023).

24. Zhang H., Zhu A. Emerging invasive fungal infections: clinical features and controversies in diagnosis and treatment processes. *Infect Drug Resist* 2020;13:607. DOI: 10.2147/IDR.S237815
25. Rotjanapan P., Chen Y.C., Chakrabarti A. et al. Epidemiology and clinical characteristics of invasive mould infections: A multicenter, retrospective analysis in five Asian countries. *Med Mycol* 2018;56:186–96. DOI: 10.1093/MMY/MYX029
26. Anugulruengkitt S., Trinavarat P., Chanturanuwat P. et al. Clinical features and survival outcomes of invasive aspergillosis in pediatric patients at a Medical School in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2016;99:150–8.
27. Fracchiolla N.S., Sciumè M., Orofino N. et al. Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections in hematological malignancies: results from a single-centre study. *PLoS One* 2019;14(5):e0216715. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0216715
28. Arendrup M.C., Andersen J.S., Holten M.K. et al. Diagnostic performance of T2Candida among ICU patients with risk factors for invasive candidiasis. *Open Forum Infect Dis* 2019;6(5):ofz136. DOI: 10.1093/OFID/OFZ136
29. Lamoth F., Clancy C.J., Tissot F. et al. Performance of the T2Candida panel for the diagnosis of intra-abdominal candidiasis. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(3):075. DOI: 10.1093/OFID/OFAA075
30. Pini P., Bettua C., Orsi C.F. et al. Evaluation of serum (1 → 3)-β-D-glucan clinical performance: kinetic assessment, comparison with galactomannan and evaluation of confounding factors. *Infection* 2016;44:223–33. DOI: 10.1007/S15010-015-0849-8
31. Furfaro E., Giacobbe D.R., Del Bono V. et al. Performance of serum (1,3)-β-D-glucan screening for the diagnosis of invasive aspergillosis in neutropenic patients with hematological malignancies. *Mycoses* 2018;61:650–5. DOI: 10.1111/MYC.12787
32. Dichtl K., Seybold U., Wagener J. Serological biomarkers of candidemia: a retrospective evaluation of three assays. *Infection* 2019;47:217–24. DOI: 10.1007/S15010-018-1224-3
33. Walsh T.J., Katragkou A., Chen T. et al. Invasive candidiasis in infants and children: recent advances in epidemiology, diagnosis, and treatment. *J Fungi* 2019;5:11. DOI: 10.3390/JOF5010011
34. Goudjil S., Kongolo G., Dusol L. et al. (1–3)-β-D-glucan levels in candidiasis infections in the critically ill neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(1):44–8. DOI: 10.3109/14767058.2012.722716
35. Smith P.B., Benjamin D.K., Alexander B.D. et al. Quantification of 1,3-β-D-glucan levels in children: preliminary data for diagnostic use of the β-glucan assay in a pediatric setting. *Clin Vaccine Immunol* 2007;14(7):924–5. DOI: 10.1128/CVI.00025-07
36. Ferreras-Antolin L., Borman A., Diederichs A. et al. Serum beta-D-glucan in the diagnosis of invasive fungal disease in neonates, children and adolescents: a critical analysis of current data. *J Fungi* 2022;8(12):1262. DOI: 10.3390/JOF8121262/S1
37. Cornu M., Goudjil S., Kongolo G. et al. Evaluation of the (1,3)-β-D-glucan assay for the diagnosis of neonatal invasive yeast infections. *Med Mycol* 2018;56:78–87. DOI: 10.1093/MMY/MYX021
38. Tong T., Shen J., Xu Y. Serum galactomannan for diagnosing invasive aspergillosis in pediatric patients: a meta-analysis. *Microb Pathog* 2018;118:347–56. DOI: 10.1016/J.MICPATH.2018.03.059
39. Wu Z., Wang L., Tan L. et al. Diagnostic value of galactomannan in serum and bronchoalveolar lavage fluid for invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2021;99:115274. DOI: 10.1016/J.DIAGMICROBIO.2020.115274
40. Kim R., Koh Y., Shin D.Y. et al. The limited role of serum galactomannan assay in screening for invasive pulmonary aspergillosis in allogeneic stem cell transplantation recipients on micafungin prophylaxis: a retrospective study. *Blood Res* 2017;52:300–6. DOI: 10.5045/BR.2017.52.4.300
41. Marr K.A., Laverdiere M., Gugel A., Leisenring W. Antifungal therapy decreases sensitivity of the aspergillus galactomannan enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 2005;40:1762–9. DOI: 10.1086/429921
42. Prattes J., Flick H., Prüller F. et al. Novel tests for diagnosis of invasive aspergillosis in patients with underlying respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:922–9. DOI: 10.1164/RCCM.201407-1275OC/SUPPL_FILE/DISCLOSURES.PDF
43. He H., Ding L., Sun B. et al. Role of galactomannan determinations in bronchoalveolar lavage fluid samples from critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a prospective study. *Crit Care* 2012;16(4):R138. DOI: 10.1186/CC11443/FIGURES/2
44. Bassetti M., Azoulay E., Kullberg B.J. et al. EORTC/MSGERC definitions of invasive fungal diseases: summary of activities of the Intensive Care Unit Working Group. *Clin Infect Dis* 2021;72:S121–7. DOI: 10.1093/CID/CIAA1751
45. Driemeyer C., Falci D.R., Hoenigl M. et al. The current state of clinical mycology in Eastern and South-Eastern Europe. *Med Mycol* 2022;60(4):017. DOI: 10.1093/mmy/myac017
46. Salmanton-García J., Hoenigl M., Gangneux J.P. et al. The current state of laboratory mycology and access to antifungal treatment in Europe: a European Confederation of Medical Mycology survey. *Lancet Microbe* 2023;4:e47–56. DOI: 10.1016/S2666-5247(22)00261-0
47. Ruhnke M., Behre G., Buchheidt D. et al. Diagnosis of invasive fungal diseases in haematology and oncology: 2018 update of the recommendations of the infectious diseases working party of the German society for hematology and medical oncology (AGIHO). *Mycoses* 2018;61:796–813. DOI: 10.1111/MYC.12838
48. Kontoyiannis D.P. Invasive mycoses: strategies for effective management. *Am J Med* 2012;125:S25–38. DOI: 10.1016/J.AMJMED.2011.10.009
49. Maertens J., Groll A.H., Cordonnier C. et al. Treatment and timing in invasive mould disease. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(Suppl 1):37–43. DOI: 10.1093/JAC/DKQ440
50. Paramythiotou E., Frantzeskaki F., Flevari A. et al. Invasive fungal infections in the ICU: how to approach, how to treat. *Molecules* 2014;19:1085–119. DOI: 10.3390/MOLECULES19011085
51. Zaragoza R., Pemán J., Salavert M. et al. Multidisciplinary approach to the treatment of invasive fungal infections in adult patients. Prophylaxis, empirical, preemptive or targeted therapy, which is the best in the different hosts? *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:1261. DOI: 10.2147/TCRM.S3994
52. Mercier T., Maertens J. Clinical considerations in the early treatment of invasive mould infections and disease. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(suppl 1):i29–38. DOI: 10.1093/jac/dkx031
53. Denning D.W., Hope W.W. Therapy for fungal diseases: opportunities and priorities. *Trends Microbiol* 2010;18(5):195–204. DOI: 10.1016/j.tim.2010.02.004
54. Ashley E.S.D., Lewis R., Lewis J.S. et al. Pharmacology of systemic antifungal agents. *Clin Infect Dis* 2006;43:S28–39. DOI: 10.1086/504492
55. Tissot F., Agrawal S., Pagano L. et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017;102:433–44. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2016.152900
56. Lehrnbecher T., Averbuch D., Castagnola E. et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol* 2021;22:e270–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30725-7
57. Groll A.H., Pana D., Lanternier F. et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol* 2021;22:e254–69. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30723-3

58. Lafaurie M., Lapalu J., Raffoux E. et al. High rate of breakthrough invasive aspergillosis among patients receiving caspofungin for persistent fever and neutropenia. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1191–6. DOI: 10.1111/J.1469-0691.2009.03050.X
59. Walsh T.J., Teppler H., Donowitz G.R. et al. Caspofungin *versus* liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004;351(14):1391–402. DOI: 10.1056/NEJMOA040446
60. Aoun M. Clinical efficacy of caspofungin in the treatment of invasive aspergillosis. *Med Mycol* 2006;44:S363–6. DOI: 10.1080/13693780600860961
61. Garnock-Jones K.P., Keam S.J. Caspofungin: in pediatric patients with fungal infections. *Paediatr Drugs* 2009;11:740–4. DOI: 10.2165/00148581-200911040-00005
62. Клясова Г.А. Место Кандидаса в лечении инвазивных микозов. *РМЖ* 2004;5:335
Klyasova G.A. The place of *Candida* in the treatment of invasive mycoses. *RMZh* = *RMJ* 2004;5:335. (In Russ.).
63. Koh H., Hino M., Ohta K. et al. Empirical voriconazole therapy for febrile neutropenic patients with hematological disorders: a prospective multicenter trial in Japan. *J Infect Chemother* 2013;19:1126–34. DOI: 10.1007/S10156-013-0634-5
64. Jørgensen K.J., Gotzsche P.C., Dalbøge C.S., Johansen H.K. Voriconazole *versus* amphotericin B or fluconazole in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014(2):CD004707. DOI: 10.1002/14651858.CD004707.pub3
65. Strenger V., Farowski F., Müller C. et al. Low penetration of caspofungin into cerebrospinal fluid following intravenous administration of standard doses. *Int J Antimicrob Agents* 2017;50(2):272–5. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.02.024
66. Brüggemann R.J.M., Alffenaar J.W.C., Blijlevens N.M.A. et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis* 2009;48:1441–58. DOI: 10.1086/598327
67. Stemler J., de Jonge N., Skoetz N. et al. Antifungal prophylaxis in adult patients with acute myeloid leukaemia treated with novel targeted therapies: a systematic review and expert consensus recommendation from the European Hematology Association. *Lancet Haematol* 2022;9:e361–73. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00073-4
68. Takesue Y., Hanai Y., Oda K. et al. Clinical practice guideline for the therapeutic drug monitoring of voriconazole in non-Asian and Asian adult patients: consensus review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *Clin Ther* 2022;44:1604–23. DOI: 10.1016/J.CLINTHERA.2022.10.005
69. Park W.B., Kim N.H., Kim K.H. et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012;55:1080–7. DOI: 10.1093/CID/CIS599
70. Li H., Li M., Yan J. et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in critically ill patients improves efficacy and safety of antifungal therapy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2020;127:495–504. DOI: 10.1111/BCPT.13465
71. Wirth F., Ishida K. Antifungal drugs: an updated review of central nervous system pharmacokinetics. *Mycoses* 2020;63:1047–59. DOI: 10.1111/MYC.13157
72. Eiden C., Peyrière H., Cociglio M. et al. Adverse effects of voriconazole: analysis of the French Pharmacovigilance Database. *Ann Pharmacother* 2007;41:755–63. DOI: 10.1345/APH.1H671
73. Yang L., Wang C., Zhang Y. et al. Central nervous system toxicity of voriconazole: risk factors and threshold — a retrospective cohort study. *Infect Drug Resist* 2022;15:7475. DOI: 10.2147/IDR.S391022
74. Kanj S.S., Omrani A.S., Al-Abdely H.M. et al. Survival outcome of empirical antifungal therapy and the value of early initiation: a review of the last decade. *J Fungi* 2022;8(11):1146. DOI: 10.3390/JOF8111146
75. Cordonnier C., Pautas C., Maury S. et al. Empirical *versus* preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2009;48:1042–52. DOI: 10.1086/597395
76. Goldberg E., Gafter-Gvili A., Robenshtok E. et al. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2008;44:2192–203. DOI: 10.1016/J.EJCA.2008.06.040
77. Pagano L., Caira M., Nosari A. et al. The use and efficacy of empirical *versus* pre-emptive therapy in the management of fungal infections: the HEMA e-Chart Project. *Haematologica* 2011;96:1366–70. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2011.042598
78. Wu Y., Yan L., Wang H. et al. Clinical study on empirical and diagnostic-driven (pre-emptive) therapy of voriconazole in severe aplastic anaemia patients with invasive fungal disease after intensive immunosuppressive therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40:949–54. DOI: 10.1007/S10096-020-04054-9/TABLES/2
79. Uneno Y., Imura H., Makuuchi Y. et al. Pre-emptive antifungal therapy *versus* empirical antifungal therapy for febrile neutropenia in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;11(11):CD013604. DOI: 10.1002/14651858.CD013604.pub2
80. Zhang M.K., Rao Z.G., Ma T. et al. Appropriate empirical antifungal therapy is associated with a reduced mortality rate in intensive care unit patients with invasive fungal infection: A real-world retrospective study based on the MIMIC-IV database. *Front Med* 2022;9:952611. DOI: 10.3389/fmed.2022.952611
81. Garey K.W., Rege M., Pai M.P. et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: A multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006;43(1):25–31. DOI: 10.1086/504810
82. Gómez J., García-Vázquez E., Espinosa C. et al. Nosocomial candidemia at a general hospital: prognostic factors and impact of early empiric treatment on outcome (2002–2005). *Med Clin* 2010;134(1):1–5. DOI: 10.1016/J.MEDCLI.2009.06.066
83. Patel G.P., Simon D., Scheetz M. et al. The effect of time to antifungal therapy on mortality in candidemia associated septic shock. *Am J Ther* 2009;16(6):508–11. DOI: 10.1097/MJT.0b013e3181a1afb7
84. Von Eiff M., Roos N., Schulten R. et al. Pulmonary aspergillosis: early diagnosis improves survival. *Respiration* 1995;62:341–7. DOI: 10.1159/000196477
85. Puig-Asensio M., Padilla B., Garnacho-Montero J. et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(4):O245–54. DOI: 10.1111/1469-0691.12380
86. Taur Y., Cohen N., Dubnow S. et al. Effect of antifungal therapy timing on mortality in cancer patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(1):184–90. DOI: 10.1128/AAC.00945-09
87. Chamilos G., Lewis R.E., Kontoyiannis D.P. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis* 2008;47:503–9. DOI: 10.1086/590004
88. Malhotra P., Makkar A., Guru Murthy G.S. et al. Empirical amphotericin B therapy on day 4 or day 8 of febrile neutropenia. *Mycoses* 2014;57:110–5. DOI: 10.1111/MYC.12108
89. Cornely O.A., Maertens J., Bresnik M. et al. Efficacy outcomes in a randomised trial of liposomal amphotericin B based on revised EORTC/MSG 2008 definitions of invasive mould disease. *Mycoses* 2011;54:e449–55. DOI: 10.1111/J.1439-0507.2010.01947.X
90. Cortegiani A., Russotto V., Raineri S.M., Giarratano A. The paradox of the evidence about invasive fungal infection prevention. *Crit Care* 2016;20(1):114. DOI: 10.1186/S13054-016-1284-7
91. Rajendran R., Sherry L., Deshpande A. et al. A prospective surveillance study of candidaemia: epidemiology, risk factors, antifungal treatment and outcome in hospitalized patients. *Front Microbiol* 2016;7:20266. DOI: 10.3389/FMICB.2016.00915/BIBTEX

Благодарность. Статья подготовлена с помощью группы MAG (Medical Adviser's Group, <http://mdwrt.com>) в лице Якова Пахомова и Ирины Бодэ.

Acknowledgment. The article was prepared with the help of the MAG group (Medical Adviser's Group, <http://mdwrt.com>) represented by Yakov Pakhomov and Irina Bode.

Вклад авторов

С.С. Андреев, Г.О. Бронин, Н.Ю. Епифанова, О.П. Козлова, Е.А. Пристанскова, С.Н. Хостелиди, О.В. Шадрикова: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ данных, редактирование финального текста статьи.

Все авторы указаны в алфавитном порядке. Все авторы внесли равный вклад.

Authors' contributions

S.S. Andreev, G.O. Bronin, N.Yu. Epifanova, O.P. Kozlova, E.A. Pristanskova, S.N. Khostelidi, O.V. Shadrivova: article writing, review of publications on the article topic, data analysis, article editing.

All authors are listed in alphabetical order. All authors contributed equally to the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.С. Андреев / S.S. Andreev: <https://orcid.org/0000-0002-9147-4636>

Г.О. Бронин / G.O. Bronin: <https://orcid.org/0000-0002-0694-3996>

Н.Ю. Епифанова / N.Yu. Epifanova: <https://orcid.org/0000-0001-8198-7131>

О.П. Козлова / O.P. Kozlova: <https://orcid.org/0000-0002-2467-4945>

Е.А. Пристанскова / E.A. Pristanskova: <https://orcid.org/0000-0002-4569-657X>

С.Н. Хостелиди / S.N. Khostelidi: <https://orcid.org/0000-0001-5794-5396>

О.В. Шадрикова / O.V. Shadrivova: <https://orcid.org/0000-0002-3272-5263>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Сбор материала и подготовка статьи были выполнены с помощью группы MAG (MedicalAdviser's Group, <http://mdwrt.com>) при финансовой поддержке ООО «Гилеад Сайенсиз Раша».

Funding. Data collection and article writing were carried out with the help of the MAG group (MedicalAdviser's Group, <http://mdwrt.com>) with the financial support of Gilead Sciences Russia LLC.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-113-124>

Успешное лечение панкреатита, инициированного препаратами L-аспарагиназы, в клинической практике

Ю.С. Коркина¹, М.А. Шервашидзе², Т.Т. Валиев^{1, 2}, Н.А. Батманова², Т.Р. Панферова²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Интенсификация лечения острого лимфобластного лейкоза у детей препаратами L-аспарагиназы (L-АСП) привела к значимому улучшению эффективности терапии и достижению высоких показателей выживаемости больных. Уникальные биологические свойства данного фермента позволяют успешно подавлять пролиферацию опухолевых blastов за счет снижения концентрации аспарагина в крови. Главные ограничения в использовании препаратов L-АСП заключаются в токсичности и реакциях гиперчувствительности, которые могут наблюдаться в 75 % случаев. Несмотря на то что у преобладающего числа пациентов осложнения после введения L-АСП отмечаются легкой/средней степени и являются управляемыми при проведении адекватной сопроводительной терапии, развитие тяжелых побочных эффектов приводит к вынужденному отказу от использования L-АСП, что существенно снижает вероятность благоприятного исхода у детей с острым лимфобластным лейкозом. К одному из самых тяжелых проявлений токсичности относится развитие аспарагиназа-ассоциированного панкреатита, который не только ухудшает прогноз, но и является самостоятельной причиной летальных исходов у больных. В статье приведены актуальные данные об аспарагиназа-ассоциированном панкреатите и опыт лечения данного осложнения в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Ключевые слова: L-аспарагиназа, острый лимфобластный лейкоз, панкреатит, дети

Для цитирования: Коркина Ю.С., Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т. и др. Успешное лечение панкреатита, инициированного препаратами L-аспарагиназы, в клинической практике. Онкогематология 2024;19(1):113–24. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-113-124>

Successful treatment of pancreatitis caused by L-asparaginase in clinical practice

Yu.S. Korkina¹, M.A. Shervashidze², T.T. Valiev^{1, 2}, N.A. Batmanova², T.R. Panferova²

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

Treatment intensification of acute lymphoblastic leukemia in children with L-asparaginase (L-ASP) improves therapy effectiveness and shows high survival rates. The unique biological properties of this enzyme make it possible to suppress tumor blast proliferation by reducing blood asparagine concentration. L-ASP use is limited by toxicity and hypersensitivity reactions observed in 75 % of cases. Although most complications during L-ASP therapy are mild/moderate and are manageable with adequate accompanying therapy, the development of severe side effects leads to forced withdrawal of L-ASP, which significantly reduces the likelihood of a favorable outcome in children with acute lymphoblastic leukemia. One of the most severe toxicity manifestations is the development of asparaginase-associated pancreatitis. It worsens the prognosis and may cause patients' death. This article presents both current data about asparaginase-associated pancreatitis and treatment experience of this complication at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the N.N. Blokhin National Research Center of Oncology.

Keywords: L-asparaginase, acute lymphoblastic leukemia, pancreatitis, children

For citation: Korkina Yu.S., Shervashidze M.A., Valiev T.T. et al. Successful treatment of pancreatitis caused by L-asparaginase in clinical practice. Onkogematologiya = Oncohematology 2024;19(1):113–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-113-124>

Введение

Л-аспарагиназа (L-АСП) является важным компонентом терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) как у детей, так и у взрослых. Несмотря на активное включение данного препарата в ведущие протоколы лечения ОЛЛ по всему миру, важной причиной, ограничивающей использование L-АСП, являются побочные эффекты, к которым относятся гиперчувствительность (10–30 %, может достигать 75 %), гипергликемия (4–20 %), тромбоз (2–7 %), гипертриглицеридемия (до 67 %), гепатотоксичность (30–60 %), а также панкреатит (2–18 %). Аспарагиназа-ассоциированный панкреатит (ААП) — одно из самых грозных осложнений терапии L-АСП, тяжелые формы которого развиваются в 0,5–4 % случаев [1, 2].

Острый панкреатит — обратимый процесс, характеризующийся наличием интерстициального отека и инфильтрацией ткани поджелудочной железы реактивными (воспалительными) клетками. Реактивный процесс приводит к преждевременной активации интраацинарных панкреатических проферментов, в том числе трипсина, индуцирующего повреждение ацинарных клеток и высвобождение цитокинов, которые способствуют развитию системной воспалительной реакции и приводят к полиорганной недостаточности.

Развитие панкреатита на фоне введения L-АСП зависит от дозы препарата: вероятность возникновения данного осложнения выше при суммарной дозе нативной L-АСП более 45000 Ед/м² в течение месяца. Одновременное применение L-АСП и кортикостероидов на этапах индукции и реиндукции ремиссии увеличивает вероятность ААП уже непосредственно после первых введений L-АСП. Предиктором развития данного осложнения является возраст пациента старше 6,8 года. Важную роль играют генетические мутации. Так, полиморфные варианты гена *CPA2* ассоциированы с более частым возникновением ААП [3–5].

Патофизиология развития панкреатита на фоне терапии L-АСП неизвестна. Однако считается, что системное истощение аспарагина, которое индуцирует гибель лейкоэмических клеток, приводит к гиперактивации фермента аспарагинсинтетазы. В самом большом количестве в организме данный фермент находится в поджелудочной железе, так как высокая концентрация аспарагина необходима для синтеза белков панкреатических пищеварительных ферментов [6–8].

К клиническим и лабораторно-инструментальным признакам ААП относятся боль в животе, опоясывающие боли, тошнота, рвота, повышение уровня амилазы и/или липазы в сыворотке крови, а также изменения при визуализирующих методах диагностики. Аускультативно у пациентов может отмечаться ослабление кишечных шумов, пальпаторно — болезненность в эпигастральной области. При системной воспалительной реакции возникают тахикардия, гипотензия и лихорадка, клиническая картина может быть интерпретирована как септицемия.

Для постановки диагноза необходимо наличие минимум 2 из 3 критериев: клиническая картина ААП, уровень амилазы/липазы в 3 раза выше нормы (3N), признаки панкреатита по данным ультразвукового исследования (УЗИ) или компьютерной томографии (КТ). Повышение уровня амилазы/липазы в сыворотке крови является наиболее распространенным биохимическим критерием панкреатита. В начальной стадии клинических проявлений панкреатита при УЗИ изменения могут отсутствовать, в фазе развернутой клинической симптоматики отмечаются увеличение размера поджелудочной железы, повышение эхогенности паренхимы. В стадии панкреонекроза появляются анэхогенные участки деструкции в паренхиме железы, отграниченные затеки жидкости вокруг нее, свободная жидкость в брюшной полости. В педиатрической практике визуализация поджелудочной железы значительно лучше, чем у взрослых пациентов, однако для подтверждения и/или выявления панкреонекроза требуется выполнение КТ с внутривенным контрастированием. КТ информативнее УЗИ в выявлении затек/псевдокист, так как область вокруг поджелудочной железы может быть экранирована желудком или кишечником. В настоящее время рекомендаций по использованию магнитно-резонансной томографии в диагностике панкреатита/панкреонекроза нет [5].

К тяжелым осложнениям острого панкреатита относятся синдром системной воспалительной реакции и полиорганная недостаточность с проявлениями токсической пневмонии, плеврального выпота, острого респираторного дистресс-синдрома и почечной недостаточности. Локальные осложнения ААП включают панкреонекроз и образование вокруг поджелудочной железы псевдокист с панкреатическим секретом. Если консервативное лечение оказывается неэффективным, сохраняется выраженный болевой синдром, вызванный парапанкреатической деструкцией и инфицированием, целесообразно выполнять эндоскопическое вмешательство для дренирования псевдокист под ультразвуковым контролем [9].

При наличии панкреонекроза/псевдокист терапия L-АСП должна быть окончательно прекращена [7].

Для предупреждения развития тяжелых форм ААП при концентрации амилазы/липазы в крови, превышающей 3N, и/или при наличии клинических, визуализационных признаков панкреатита необходимо прекратить введение препарата L-АСП. При уровне амилазы/липазы менее 3N и исключении псевдокист и/или панкреонекроза, а также при отсутствии симптомов в течение 48 ч пациенту можно назначить повторное введение L-АСП с мониторингом состояния. Для лечения панкреатита пациентам как можно раньше должны быть назначены инфузионная терапия, введение ингибиторов протеазы и антибактериальная терапия. Профилактика рецидивов данного осложнения подразумевает использование соматостатина (октреотид 100 мкг подкожно 3 раза в сутки) в качестве

химиопротектора, который ингибирует секрецию эндокринных органов, включая пищеварительные ферменты поджелудочной железы [1, 2, 7].

Ведущая международная группа по изучению ОЛЛ IC BFM (International cooperation Berlin–Frankfurt–Munster) помимо полной редукции L-АСП рекомендует следующую тактику ведения пациентов с ААП: использование адекватно подобранного парентерального питания, назначение антибактериальной и противогрибковой терапии, H₂-блокаторов (3–4-го поколений), а также аprotинина в дозе 200 000–500 000 МЕ путем короткой внутривенной инфузии в качестве нагрузочной дозы, затем 100 000 МЕ в течение 3–5 ч и далее 100 000 МЕ/сут (в случае тяжелого течения возможно внутривенное введение с перитонеальным лаважем). В рекомендациях отведена важнейшая роль использованию аналога соматостатина (октреотида) из расчета 125–250 мкг медленно внутривенно в качестве нагрузочной дозы, затем — непрерывной внутривенной инфузии со скоростью 4 мкг/кг/ч (максимально 250 мкг/ч). Также при достаточном уровне тромбоцитов препарат может вводиться подкожно. Увеличение дозы допустимо с учетом клинико-лабораторных данных. При наличии хирургических показаний пациентам должно быть проведено удаление инфицированных или некротических тканей поджелудочной железы [10–13].

Полная отмена препаратов L-АСП в лечении ОЛЛ у детей приводит к выраженному снижению эффективности терапии, так как благодаря включению в современные протоколы и длительному использованию L-АСП 5-летняя бессобытийная выживаемость стала достигать 72 %, в то время как в группе детей, не получавших такую терапию, этот показатель составил только 47 % [14]. Поэтому важно своевременно диагностировать осложнения, встречающиеся при использовании препаратов L-АСП, проводить их терапию и выполнять лечение по протоколу с соблюдением режима и доз введения химиопрепаратов.

Представляем опыт лечения ААП у ребенка с ОЛЛ в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Клинический случай

Пациентка М., 5 лет, с диагнозом «ОЛЛ, пре-пре-В-иммуноподвариант, ЦНС статус I» получала терапию по протоколу ALL IC-BFM 2009 для больных группы стандартного риска. Во время проведения фазы индукции ремиссии на 5-е сутки после первого введения пегилированной формы L-АСП (Oncaspar®) у ребенка стал отмечаться умеренный болевой синдром в области эпигастрия без эффекта от проведения обезболивающей терапии, а также возникло однократное повышение температуры тела до фебрильных значений.

В биохимическом анализе крови отмечалось увеличение уровня α -амилазы до 139 Ед/л. По результатам КТ у больной были выявлены признаки воспалительного

процесса поджелудочной железы: увеличение ее размера, парез кишечника (см. таблицу). После исключения острой хирургической патологии пациентке была начата консервативная терапия: голод, парентеральное питание, аналог соматостатина (октреотид) 200 мкг/сут, дротаверин (80 мг/сут), омепразол 20 мг/сут, метоклопрамид (4 мг/сут) и антибактериальная терапия в режиме пиперациллин/тазобактам (350 мг/кг/сут). На фоне проводимой терапии у ребенка стала отмечаться положительная динамика в виде снижения уровня общей амилазы до 60 Ед/л, а также по данным УЗИ (см. таблицу).

С учетом нормализации температуры тела, купирования клинических признаков панкреатита, отсутствия лейкопении антибактериальная терапия была отменена, но к 11-му дню консервативной терапии у пациентки стало отмечаться повторное нарастание признаков острого воспаления поджелудочной железы: в биохимическом анализе крови увеличение уровня α -амилазы до 681 Ед/л; к терапии был возвращен пиперациллин/тазобактам 350 мг/кг/сут.

В таблице и на рис. 1 представлены динамика уровней α -амилазы, липазы и панкреатической амилазы в зависимости от дня терапии острого панкреатита, а также данные УЗИ и изменение тактики лечения.

Обсуждение

Несмотря на то что острый панкреатит, развившийся на фоне введения L-АСП, является тяжелейшим побочным эффектом, данное осложнение возможно успешно лечить при использовании правильно подобранной консервативной терапии, при необходимости — хирургическим вмешательством. Консервативные опции включают октреотид, дротаверин, парентеральное питание, инфузионную и антибактериальную терапию.

Инструментальные методы диагностики играют незаменимую роль при определении причин болей в животе у детей, получающих лечение по поводу ОЛЛ. Дети не всегда могут локализовать источник боли, описать ее характер, поэтому при абдоминальном болевом синдроме необходимо полное исследование брюшной полости, включая изучение стенок кишечника. Ультразвуковыми признаками острого панкреатита являются прежде всего увеличение размера поджелудочной железы, неоднородность паренхимы. Детей с подозрением на панкреатит следует обследовать утром, строго натощак, что значительно улучшает визуализацию органа. У детей младше 7–9 лет в обязательном порядке необходимо, кроме обзорного сканирования секторными абдоминальными датчиками 2–5 МГц, использовать и линейные датчики 9–12 МГц, что позволит детально исследовать все отделы органа. При появлении подозрения на панкреонекроз необходимо ставить врачу УЗИ задачу поиска даже минимальных проявлений этого грозного осложнения. При хорошей подготовке кишечника, адекватном обезболивании и седации визуализация поджелудочной

Динамика уровней α -амилазы, липазы, панкреатической амилазы, а также данных УЗИ/КТ на фоне консервативной терапии аспирагиназа-ассоциированного панкреатита
Dynamics of α -amylase, lipase, and pancreatic amylase levels, as well as ultrasound/CT data during conservative treatment of asparaginase-associated pancreatitis

День терапии аспирагиназа-ассоциированного панкреатита Day of therapy for asparaginase-associated pancreatitis	α -амилаза, Ед/л α -amylase, U/L	Липаза, Ед/л Lipase, U/L	Панкреатическая амилаза, Ед/л Pancreatic amylase, U/L	КТ-/УЗИ-картина CT/Ultrasound	Лечение Treatment
0	139	—	—	Рентгеновская КТ по Cito! без в/в контрастирования: умеренное увеличение размера поджелудочной железы, затеки в парапанкреатической клетчатке не выявлены Emergency X-ray CT without IV contrast: moderate increase in pancreas size, no leaks in the parapancreatic tissue were detected	Начало консервативной терапии (октреотид 200 мкг/сут, дрогаверин 80 мг/сут, омепразол 20 мг/сут), антибактериальная терапия (амикацин 285 мг/сут, пиперациллин/тазобактам 1700 мг 4 раза в сутки), инфузионная терапия 4000 мл/м ² . Парентеральное питание (СМОФКабивен центральный 1100,0/сут, 13 мл/кг/сут с увеличением до 21 мл/кг/сут по уровню лактата) Start of conservative therapy (octreotide 200 µg/day, drotaverine 80 mg/day, omeprazole 20 mg/day), antibacterial therapy (amikacin 285 mg/day, piperacillin/tazobactam 1700 mg 4 times a day), infusion therapy 4000 ml/m ² . Parenteral nutrition (SMOFKabiven-central 1100.0/day, 13 ml/kg/day with an increase to 21 ml/kg/day according to lactate level)
+1	60	—	—	УЗИ: увеличение размера головки поджелудочной железы до 20 мм, структура однородная, контур ровный, четкий. Вирсунгов проток 1 мм. Свободная и осумкованная жидкость в брюшной полости не выявлена Ultrasound: an increase in pancreas head size to 20 mm, the structure is homogeneous, the contour is smooth and clear. Wirsung's duct is 1 mm. No free or encysted fluid was detected in the abdominal cavity	Продолжение терапии Continuation of therapy
+2	51	—	—	УЗИ: картина прежняя, без отрицательной динамики Ultrasound: the same picture, without negative dynamics	Продолжение терапии в прежнем объеме в связи с положительной клинико-лабораторной динамикой Continuation of previous therapy due to positive clinical and laboratory dynamics

День терапии аспарагиназа-ассо- циированного панкреатита Day of therapy for asparaginase- associated pancreatitis	α -амилаза, Ед/л α -amylase, U/L	Липаза, Ед/л Lipase, U/L	Панкреа- тическая амилаза, Ед/л Pancreatic amylase, U/L	КТ-/УЗИ-картина CT/Ultrasonnd	Лечение Treatment
+3	72	—	—	—	Продолжение терапии с учетом сохраняющейся положительной клинической картины. Отмена антибактериальной терапии Continuation of therapy due to the continued positive clinical picture. Discontinuation of antibacterial therapy
+4	124	—	70		
+5	217	—	—		
+10	575	—	—	УЗИ: поджелудочная железа увеличена в области головки (19 мм) и хвоста (22 мм). Структура железы диффузно неоднородная, долячатая, с мелкими типозоогенными включениями в головке. Контур нечеткий, бугристый. Виреунгов проток шириной до 1,6 мм. Нельзя исключить наличие затека на уровне хвоста поджелудочной железы слоем до 8 мм. Заключение: выраженные диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы Ultrasonnd: the pancreas is enlarged in the head (19 mm) and tail (22 mm). The structure is diffusely heterogeneous, lobular, with small hyposchoic inclusions in the head. The contour is uneven. The wide of Wirsung's duct is up to 1.6 mm. It is impossible to exclude the presence of a leak at the level of pancreas tail with a layer up to 8 mm. Conclusion: pronounced diffuse changes in the pancreatic parenchyma	Увеличение дозы октреотида до 600 мкг/сут Increasing the octreotide dose to 600 μg/day
+11	681	—	—	УЗИ: переднезадние размеры поджелудочной железы увеличены по сравнению с возрастной нормой в 2–3 раза: головка – 25 мм, тело – 9 мм, хвост – 27 мм. Структура паренхимы диффузно неоднородная, повышенной эхогенности, долячатая. Контур нечеткий, бугристый. При ЦДК васкуляризация усилена. В структуре головки определяется гипозохогенная зона размером 10×10 мм. Парапанкреатическая клетчатка уплотнена. В парапанкреатической клетчатке вблизи головки – жидкость слоем до 4 мм. В полости малого таза определяется свободная жидкость слоем 9 мм. В просвете желчного пузыря определяется эхогенный осадок 9 мм. Заключение: ультразвуковая картина с учетом клинико-лабораторных данных соответствует острому деструктивному панкреатиту (рис. 2–4)	Увеличение объема инфузионной терапии до 4500 мл/м²/сут, начало антибактериальной терапии (пиперацillin/тазобактам 350 мг/кг/сут, амикацин 15 мг/кг/сут) Increasing the infusion therapy volume to 4500 ml/m²/day, starting antibacterial therapy (piperacillin/tazobactam 350 mg/kg/day, amikacin 15 mg/kg/day)

Продолжение таблицы
Continuation of table

День терапии аспарагиназа-ассо- циированного панкреатита Day of therapy for asparaginase- associated pancreatitis	α -амилаза, Ед/л α -amylase, U/L	Липаза, Ед/л Lipase, U/L	Панкреа- тическая амилаза, Ед/л Pancreatic amylase, U/L	КТ-/УЗИ-картина CT/Ultrasound	Лечение Treatment
+11	681	—	—	Ультразвук: the anteroposterior pancreas sizes are increased 2–3 times compared to the age norm: head – 25 mm, body – 9 mm, tail – 27 mm. The parenchyma structure is diffusely heterogeneous, increased echogenicity, and lobular. The contour is uneven. Vascularization is enhanced by CDM. In the structure of the head, a hypoechoic zone measuring 10 × 10 mm is determined. Peripancreatic cellular tissue is stranding, near the pancreas head, a layer of liquid up to 4 mm is detected in it. In the pelvic cavity there is a 9 mm layer of free fluid. Echogenic sediment of 9 mm is determined in gallbladder lumen. Conclusion: the ultrasound picture, taking into account clinical and laboratory data, corresponds to acute destructive pancreatitis (Fig. 2–4)	
+12	369	224	101	КТ с в/в контрастированием: головка поджелудочной железы увеличена до 25 мм, структура неоднородная (в структуре гиподенсные участки, наиболее крупный – 8 × 4 × 9 мм), накопление контрастного препарата неравномерное. Поперечный размер тела – 16 мм, хвоста – 15 мм. Структура паренхимы тела и хвоста однородная, отмечается сглаженность контура, потеря дольчатости. Вирсунгов проток не расширен. Парапанкреатическая клетчатка несколько уплотнена. Брюшина латеральных каналов утолщена до 2 мм. Определяется умеренное количество жидкости в латеральных каналах с обеих сторон, в полости малого таза. Заключение: изменения в поджелудочной железе в большей степени соответ- ствуют деструктивному панкреатиту (рис. 5–7) CT with IV contrast: the pancreas head is enlarged to 25 mm, the structure is heterogeneous (the structure has hypodense areas, the largest is 8 × 4 × 9 mm), the accumulation of the contrast agent is uneven. The transverse size of the body is 16 mm, of the tail – 15 mm. The structure of body and tail parenchyma is homogeneous; there is a smoothness of the contour and loss of lobulation. Wirsung's duct is not dilated. The peripancreatic cellular tissue is somewhat stranding. The peritoneum of the lateral canals is thickened to 2 mm. A moderate amount of fluid is determined in the lateral canals on both sides, in the pelvic cavity. Conclusion: changes in the pancreas are more consistent with destructive pancreatitis (Fig. 5–7)	Продолжение терапии Continuation of therapy
+14	167	—	—	—	
+16	209	—	—	УЗИ: незначительное сокращение размеров гипоехогенной зоны в области головки поджелудочной железы Ultrasound: slight reduction in the size of hypoechoic zone in pancreas head	

День терапии аспарагиназа-ассо- циированного панкреатита Day of therapy for asparaginase- associated pancreatitis	α -амилаза, Ед/л α -amylase, U/L	Липаза, Ед/л Lipase, U/L	Панкреа- тическая амилаза, Ед/л Pancreatic amylase, U/L	КТ-/УЗИ-картина CT/Ultrasound	Лечение Treatment
+18	222	172	155	УЗИ: размер и структура поджелудочной железы прежние. Сокращение слоя жидкости вблизи головки до 2 мм и количества свободной жидкости в полости малого таза Ultrasound: the size and structure of the pancreas are the same. Reduction of fluid layer near the head to 2 mm and the amount of free fluid in the pelvic cavity	Продолжение терапии Continuation of therapy
+20	184	217	140	—	
+21	129	—	—	КТ с в/в контрастированием: рентгенологическая картина без отрицательной динамики по сравнению с предыдущим КТ-исследованием CT with IV contrast: X-ray picture without negative dynamics compared to the previous CT	
+22	113	—	—	—	
+23	136	250	101	—	
+24	136	—	—	УЗИ: размеры поджелудочной железы сократились, но остаются увеличенны- ми (24-8-15 мм), эхогенность снизилась. В паренхиме хвоста появилась линейная исчерченность. Контур ровный. При ЦДК отмечается снижение васкуляризации. В головке поджелудочной железы сохраняется типозоженная зона $7 \times 1,7$ мм. Парапанкреатическая клетчатка не уплотнена. В желчном пузыре осадок слоем 8 мм. Жидкость вокруг поджелудочной железы не выявлена. В полости малого таза сохраняется свободная жидкость в объеме 9 мл Ultrasound: the size of the pancreas has decreased, but remains enlarged (24-8-15 mm), echogenicity has decreased. Linear striations appeared in the tail parenchyma. The contour is smooth. There is a decrease in vascularization by CDM. In the pancreas head, a hypoechoic zone measuring 7×1.7 mm persist. Peripancreatic cellular tissue is not stranding. There is an 8 mm sediment layer in the gallbladder. No fluid was detected around the pancreas. Free fluid remains in the pelvic cavity in a volume of 9 mL	Увеличение нутритивной поддержки до 30 мл/ч Increasing nutritional support to 30 mL/h
+26	96	145	59	—	

Окончание таблицы

End of table

День терапии аспарагиназа-ассо- циированного панкреатита Day of therapy for asparaginase- associated pancreatitis	α -амилаза, Ед/л α -amylase, U/L	Липаза, Ед/л Lipase, U/L	Панкреа- тическая амилаза, Ед/л Pancreatic amylase, U/L	КТ- /УЗИ-картина CT/Ultrasound	Лечение Treatment
+27	—	—	—	УЗИ: поджелудочная железа прежних размеров. Структура остается неоднородной, гипоехогенная зона в паренхиме головки не определяется. Парапанкреатическая клетчатка не уплотнена. Вокруг поджелудочной железы жидкость не определяется. В малом тазу свободная жидкость отсутствует Ultrasound: the pancreas is the same size. The structure remains heterogeneous; the hypochoic zone in the head parenchyma is not detected. Peripancreatic cellular tissue is not stranding. There is no fluid detected around the pancreas. There is no free fluid in the pelvis	Постановка назоеюнального зонда с дальнейшим проведе- нием нутритивной поддержки (питание со скоростью 200 мл/ч) Placement of a nasojejunal tube with further nutritional support (at a rate of 200 mL/h)
+30	—	—	—	—	Продолжение терапии, отмена октреотида Continuation of therapy, discontinuation of octreotide

Примечание. УЗИ — ультразвуковое исследование; КТ — компьютерная томография; в/в — внутривенный; ЦДК — цветное доплеровское картирование.
Note. Ultrasound — ultrasound examination; CT — computed tomography; IV — intravenous; CDM — Color Doppler mapping.

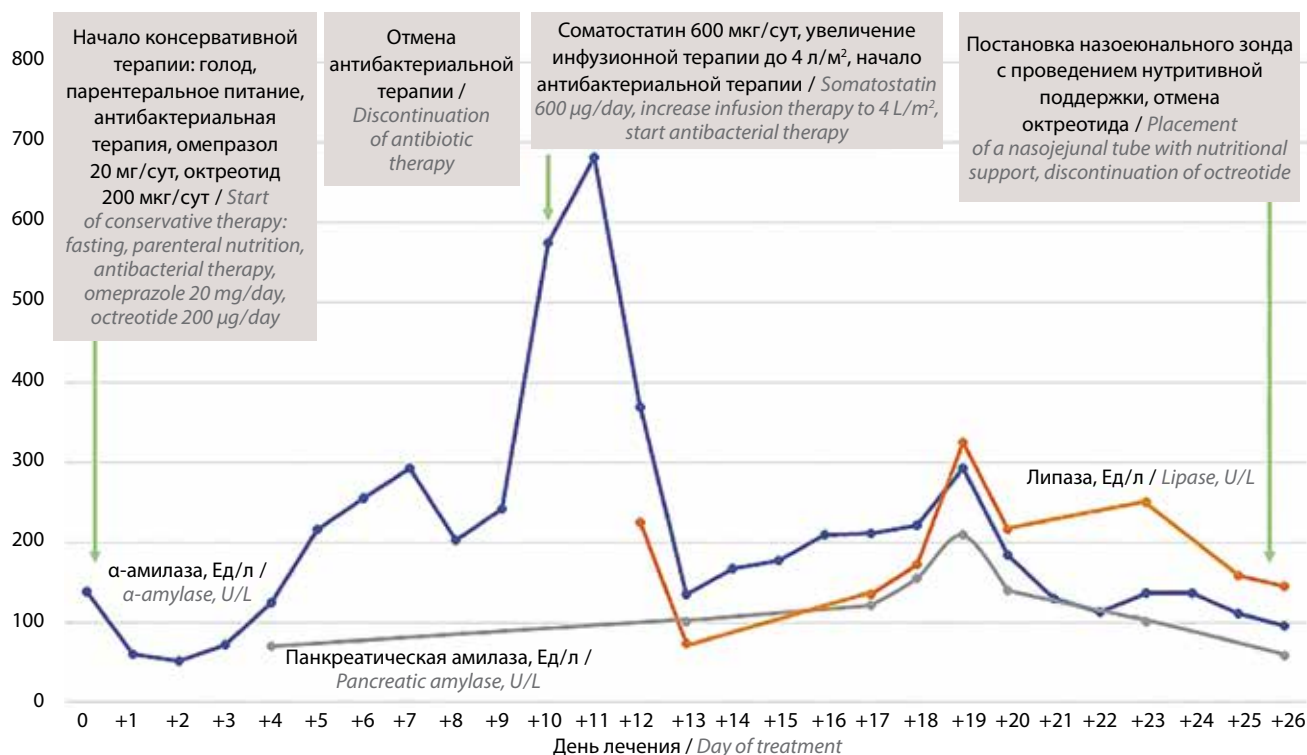


Рис. 1. Динамика биохимических маркеров аспарагиназа-ассоциированного панкреатита и коррекция тактики лечения
Fig. 1. Dynamics of asparaginase-associated pancreatitis biochemical markers and correction of treatment tactics



Рис. 2. Поперечное ультразвуковое исследование головки и тела поджелудочной железы: увеличение размера, повышение эхогенности, неоднородная структура, нечеткий контур, уплотнение парапанкреатической клетчатки
Fig. 2. Transverse ultrasound examination of pancreas head and body: increased size, increased echogenicity, heterogeneous structure, unclear contour, parapancreatic tissue stranding

желудочной железы и окружающей клетчатки с помощью УЗИ у детей до 7–9 лет достигает очень высокой точности.

В описанном случае были выявлены очаг лизиса в паренхиме головки железы, реакция парапанкреатической клетчатки, мелкие затеки вокруг головки железы, жидкость в малом тазу, что позволило сделать заключение о переходе процесса в деструктивную фазу. Все изменения были подтверждены при рентгеновской КТ с внутривенным контрастированием.



Рис. 3. Прицельное ультразвуковое исследование головки поджелудочной железы линейным датчиком 9 МГц. Курсорами отмечены скопление жидкости вблизи головки и зона деструкции в центральных отделах паренхимы
Fig. 3. Targeted ultrasound examination of pancreas head with a 9 MHz linear probe. The cursors mark fluid accumulation near the head and destruction zone in the central parts of the parenchyma



Рис. 4. Поперечное ультразвуковое сканирование хвоста поджелудочной железы: увеличение размера, повышение эхогенности
Fig. 4. Transverse ultrasound examination of pancreas tail: increased size, increased echogenicity



Рис. 5. Рентгеновская компьютерная томография с внутривенным контрастированием, артериальная фаза, аксиальный срез на уровне головки поджелудочной железы: увеличение размера, гиподенсный участок (зона деструкции) в области головки, неровный нечеткий контур
Fig. 5. Computed tomography with intravenous contrast, arterial phase, axial projection at the pancreas head level: increase in size, hypodensity area (zone of destruction) in the head, uneven contour

Комплексный подход (сочетание УЗИ и КТ) позволил своевременно поставить диагноз и, скорректировав терапию, не допустить прогрессирования и перехода процесса в «хирургическую стадию». В ряде случаев при выраженном метеоризме и у детей старшего возраста детальная визуализация поджелудочной железы и определение затеков вокруг нее с помощью УЗИ могут быть затруднены. В подобных случаях не следует откладывать проведение КТ с внутривенным контрастированием, которая достоверно покажет наличие затеков вокруг органа и позволит принять своевременное решение о необходимости хирургического вмешательства.

В случае развития панкреатита дальнейшая полихимиотерапия ОЛЛ предполагает полное исключение препаратов L-АСП. Наша пациентка в настоящее время продолжает программное лечение ОЛЛ



Рис. 6. Рентгеновская компьютерная томография с внутривенным контрастированием, артериальная фаза, аксиальный срез на уровне тела поджелудочной железы: увеличение размера, неравномерное накопление контрастного препарата
Fig. 6. Computed tomography with intravenous contrast, arterial phase, axial projection at the pancreas body level: increase in size, uneven accumulation of contrast



Рис. 7. Рентгеновская компьютерная томография с внутривенным контрастированием, артериальная фаза, аксиальный срез на уровне хвоста поджелудочной железы: увеличение размера, сглаженность контура (признак отека)
Fig. 7. Computed tomography with intravenous contrast, arterial phase, axial projection at the pancreas tail level: increase in size, smoothness of the contour (sign of edema)

по протоколу ALL-IC BFM 2009 без препаратов L-АСП. Статус по основному заболеванию — клинкогематологическая ремиссия, минимальная остаточная болезнь методом проточной цитофлуориметрии не определяется.

Заключение

Острый панкреатит — редкое и тяжелое осложнение при терапии препаратами L-АСП у больных ОЛЛ. Внимательный ежедневный осмотр больного, своевременный лабораторный (α -амилаза, липаза, панкреатическая амилаза сыворотки крови) и инструментальный (УЗИ и КТ) мониторинг, привлечение мультидисциплинарной команды врачей (хирургов, реаниматологов, рентгенологов) помогают своевременно диагностировать данное осложнение. Совместное ведение больного

ОЛЛ с развившимся панкреатитом командой врачей позволяет провести эффективную консервативную

терапию и своевременно определить показания к хирургическому вмешательству.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hijiya N., van der Sluis I.M. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2016;57(4):748–57. DOI: 10.3109/10428194.2015.1101098
- Buie L.W., Moore J., van Deventer H. Successful use of octreotide as a chemoprotectant for prevention of PEG-asparaginase-induced pancreatitis. *Pharmacotherapy* 2014;34(8):e149–51. DOI: 10.1002/phar.1460
- Chen C.B., Chang H.H., Chou S.W. et al. Acute pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia correlates with L-asparaginase dose intensity. *Pediatr Res* 2022;92(2):459–65. DOI: 10.1038/s41390-021-01796-w
- 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
- 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
- Lopez-Santillan M., Iparraguirre L., Martin-Guerrero I. et al. Review of pharmacogenetics studies of L-asparaginase hypersensitivity in acute lymphoblastic leukemia points to variants in the GRIA1 gene. *Drug Metab Pers Ther* 2017;32(1):1–9. DOI: 10.1515/dmpt-2016-0033
- M'harzi S., Elouali A., Lahrahe K. et al. Acute pancreatitis following L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res Rep* 2022;18:100357. DOI: 10.1016/j.lrr.2022.100357
- Raja R.A., Schmiegelow K., Frandsen T.L. Asparaginase-associated pancreatitis in children. *Br J Haematol* 2012;159(1):18–27. DOI: 10.1111/bjh.12016
- Tsai C.Y., Kilberg M.S., Husain S.Z. The role of asparagine synthetase on nutrient metabolism in pancreatic disease. *Pancreatol* 2020;20(6):1029–34. DOI: 10.1016/j.pan.2020.08.002
- Тетерин Ю.С., Куликов Ю.Д. Эндоскопическое внутрипросветное дренирование зон панкреатогенной деструкции при некротизирующем панкреатите. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2022;(2):17–23. DOI: 10.17116/hirurgia202202117
- Teterin Yu.S., Kulikov Yu.D. Endoscopic transluminal drainage for infected pancreatic necrosis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery* 2022;(2):17–23. (In Russ.).
- Lankisch P.G., Apte M., Banks P.A. Acute pancreatitis. *Lancet* 2015;386(9988):85–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60649-8
- Wu S.F., Chen A.C., Peng C.T., Wu K.H. Octreotide therapy in asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(6):824–5. DOI: 10.1002/pbc.21721
- Chen Z., Li J. Experience in diagnosis and treatment of asparaginase-associated pancreatitis in children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2014;52(11):854–8.
- Протокол лечения острого лимфобластного лейкоза у детей ALL-IC BFM 2009. ALL-IC BFM 2009 Treatment Protocol for Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. (In Russ.).
- Горошкова М.Ю. Интенсивное применение COLI-аспарагиназы в протоколе MB 2002: результаты рандомизированного исследования у больных с острым лимфобластным лейкозом стандартной группы риска. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
- Goroshkova M.Yu. Intensive use of COLI-asparaginase in the MB 2002 protocol: results of a randomized study in patients with acute lymphoblastic leukemia of the standard risk group. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2008. (In Russ.).

Вклад авторов

Ю.С. Коркина, М.А. Шервашидзе, Т.Т. Валиев, Н.А. Батманова, Т.Р. Панферова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, окончательное одобрение статьи.

Все авторы внесли равный вклад.

Authors' contributions

Yu.S. Korkina, M.A. Shervashidze, T.T. Valiev, N.A. Batmanova, T. R. Panferova: concept and design development, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval.

All authors contributed equally to the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

М.А. Шервашидзе / M.A. Shervashidze: <https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>

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

Н.А. Батманова / N.A. Batmanova: <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

Т.Р. Панферова / T.R. Panferova: <https://orcid.org/0000-0003-2240-069X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

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