

*Клинико-гематологические факторы
прогноза эффективности применения
руксолитиниба при первичном
и вторичном миелофиброзе*

CAR-T: от идеи до применения

*Ретроспективный анализ собственного
многолетнего опыта исследования
мутационного статуса киназного
домена гена BCR::ABL у пациентов
с хроническим миелолейкозом*

*Опыт применения комбинации
циклоспорина и элтромбопага
в терапии вторичной
несостоятельности трансплантата
после трансплантации аутологичных
гемопозитических стволовых клеток*

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

3 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 лечении 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 .

3^{ТОМ 19}
'24

Учредитель: ООО «ИД «АБВ-пресс»
Издатель: ООО «ИД «АБВ-пресс»
115478 Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15

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

Редакторы: Н.В. Жукова, В.А. Пржигоцкий
Корректор: Е.С. Самойлова

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

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

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

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций

ПИ № ФС77-36928
от 21 июля 2009 г.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкогематология»
обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.
В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.

ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)
Онкогематология. 2024.
Том 19. № 3. 1–252.
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42167.
Отпечатано в типографии
«Лайдер Принт». 142104,
Подольск, ст. Свердлова, 26.
Тираж 3000 экз. Бесплатно.
<http://oncohematology.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алейникова Ольга Витальевна, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Республики Беларусь, директор управления по реализации национальных и международных проектов в детской гематологии/онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

Минков Милен, д.м.н., доцент, заведующий Клиникой педиатрии и подростковой медицины с отделением неонатологии больницы Rudolfsstiftung (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 «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

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

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

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

Румянцев Юлия Васильевна, д.м.н., *заведующая отделом исследования лимфопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета 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)*

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

3 Vol. 19
'24

Founder: PH "ABV-Press"

Publisher: PH "ABV-Press"

24 Kashirskoe Shosse, Build. 15,
Moscow 115478

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15,
Moscow, 115478.

Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvpress.ru

Editors: N.V. Zhukova, V.A. Przhigotskiy
Proofreaders E.S. Samoylova
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service

I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager A.G. Prilepskaya,
+7 (965) 319-10-53, alla@abvpress.ru

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

Information Technologies, and Mass
Media (ИИ No. ФС77-36928
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. 3. 1–252.

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

Printed at the printing house
"LIDER PRINT" 142104, Russia,
Moscow region, Podolsk, st. Sverdlova, 26.
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 Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, 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. Vladimirsky Moscow Region Research Clinical Institute, Chief Hematologist of Moscow Region (Moscow, Russia)

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

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

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

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

Mendeleeva, 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 Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, 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)

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И УСПЕХИ ЛЕЧЕНИЯ

- О.Ю. Виноградова, М.М. Панкрашкина, А.Л. Неверова, Д.И. Шихбабаева, М.А. Мурзабекова, М.В. Черников, А.В. Попова, В.П. Косенкова, Л.Б. Егорян, В.В. Птушкин*
Клинико-гематологические факторы прогноза эффективности применения руксолитиниба при первичном и вторичном миелофиброзе. Результаты проспективного одноцентрового исследования. 16
- С.Г. Захаров*
Иммунная тромбоцитопения: обзор литературы 34
- Д.В. Кустова, Е.В. Мотыко, А.Н. Кириенко, Т.Н. Герт, И.В. Леппянен, М.П. Бакай, Е.В. Ефремова, Е.В. Морозова, Е.Г. Ломаиа, В.А. Шуваев, С.В. Сидоркевич, И.С. Мартынкевич*
Ретроспективный анализ собственного многолетнего опыта исследования мутационного статуса киназного домена гена *BCR::ABL* у пациентов с хроническим миелолейкозом 45
- А.В. Лучкин, Е.А. Михайлова, И.В. Гальцева, З.Т. Фидарова, А.В. Абрамова, Ю.О. Давыдова, Н.М. Капранов, К.А. Никифорова, Ю.А. Цой, С.М. Куликов, Е.Н. Паровичникова*
Влияние исходной длины теломер у больных апластической анемией на результаты иммуносупрессивной терапии. 61
- М.В. Марченко, О.У. Климова, Е.В. Аникина, А.В. Лапина, Т.А. Рудакова, Т.И. Ксензова, А.Д. Кулагин*
Ингибитор комплемента C3 у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией при субоптимальном ответе на терапию ингибитором C5. 68
- Е.А. Дмитриева, С.В. Волошин, К.Д. Капанов, В. Тулие, В.В. Засыпкина, О.В. Магдыч, Е.Ф. Клинушкина*
Эффективность и безопасность применения венетоклакса при рецидивирующем/рефрактерном хроническом лимфоцитарном лейкозе в рутинной клинической практике в России. 79
- А.А. Мельникова, Ф.М. Аббасбейли, Т.Ю. Мушкарина, М.А. Вернюк, П.А. Зейналова, Л.Ю. Гривцова, С.А. Иванов, А.Д. Каприн*
Иммунологические особенности костномозгового микроокружения и оценка поражения костного мозга у пациентов при классической лимфоме Ходжкина. 92
- Т.Н. Толстых, Е.Н. Мисюрина, М.А. Мингалимов, Е.А. Барях, Е.И. Желнова, Д.Э. Гаглоева, С.А. Кардовская, Т.С. Чуднова, Е.Н. Зотина, Д.Д. Иванова, О.Л. Кочнева, К.В. Яцков, Л.Т. Шимановская, Д.С. Марьин, А.Б. Макешова, Н.Г. Чернова, Г.А. Дудина, М.А. Гранаткин, Т.А. Семина, А.В. Мисюрин, М.А. Лысенко*
Эффективность лечения пациентов с острым миелоидным лейкозом по данным московского онкологического регистра в период с 2019 по 2023 г. 99
- Ю.И. Ключагина, П.А. Зейналова, Е.Г. Громова, Т.Т. Валиев*
Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с множественной миеломой, осложненной в дебюте гемодиализзависимой почечной недостаточностью. Опыт одного центра 112

РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

- А.С. Волкова, Т.Т. Валиев, Д.С. Абрамов, А.В. Тараканова, А.А. Оджарова, Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова*
Фолликулярная лимфома педиатрического типа: обзор литературы и представление редкого клинического случая 122
- С.В. Семочкин, В.В. Лунин, И.Б. Капланская, А.А. Феденко*
Опыт применения комбинации циклоспорина и элтромбопага в терапии вторичной несостоятельности трансплантата после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. 132
- З.К. Абдулхаликова, М.В. Барабанщикова, В.В. Байков, И.М. Бархатов, Е.В. Морозова, И.С. Моисеев*
Сложности первичной диагностики у пациентов с подозрением на системный мастоцитоз 142

<i>М.Н. Паутова, Л.Е. Колоскова, О.И. Филиппова, А.В. Колосков</i> Трисомия 14 как единственная цитогенетическая аномалия при миелодиспластическом синдроме	149
<i>Я.В. Крылова, Е.В. Кондакова, А.Н. Гавриленко, А.М. Чекалов, Л.В. Федорова, Л.В. Стельмах, Е.В. Бабенко, Т.С. Щеголева, А.А. Гусак, В.В. Байков, Н.Б. Михайлова, А.Д. Кулагин</i> Мосунетузмаб при рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфоме на примере клинических случаев	153
<i>А.В. Абрамова, Е.А. Михайлова, И.В. Гальцева, З.Т. Фидарова, А.В. Лучкин, Н.М. Капранов, Ю.О. Давыдова, С.М. Куликов, В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова</i> Динамика субпопуляционного состава Т-клеток у больных апластической анемией в процессе иммуносупрессивной терапии	159
<i>Л.Г. Горенкова, Е.Е. Звонков, Я.К. Мангасарова, Ю.А. Чабеева, С.М. Куликов, А.М. Ковригина, Л.А. Кузьмина, Ю.В. Сидорова, М.А. Моздон</i> Клинический профиль и лечебные аспекты грибовидного микоза: ретроспективный анализ 210 случаев в России	173

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

<i>М.О. Попова, В.В. Маркелов</i> CAR-T: от идеи до применения	185
--	-----

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

<i>Д.В. Мартынов, Т.Т. Валиев, А.А. Оджарова, Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова, С.Н. Михайлова</i> Плазмобластная лимфома гипофиза у пациента с вирусом иммунодефицита человека: краткий обзор литературы и описание клинического наблюдения	199
---	-----

ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

<i>Т.С. Чуднова, Е.Н. Мисюрина, Е.А. Барях, Т.Н. Толстых, Л.Т. Шимановская, Д.Э. Гаглоева, Е.И. Желнова, А.Б. Макешова, К.В. Яцков, Е.Н. Зотина, Д.Д. Иванова, М.А. Мингалимов, О.Л. Кочнева, Е.Ю. Гришина, В.Н. Якимец</i> COVID-19 у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами	206
---	-----

АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

<i>И.С. Сайдуллаева, Т.А. Туполева, Д.С. Тихомиров, М.Ю. Дроков</i> Клиническое значение инфекций, вызванных вирусами герпеса человека 6А и 6В, у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в посттрансплантационном периоде	215
<i>М.В. Соловьева, М.В. Соловьев, Э.З. Иругова, А.А. Старцев, Н.К. Арутюнян, А.А. Крайзман, А.В. Абакумова, Л.П. Менделеева</i> Болевой синдром при множественной миеломе (результаты одноцентрового исследования)	224
<i>О.А. Обухова, И.А. Курмуков, А.А. Семенова, А.В. Лебедева, А.С. Иванова, Н.Ю. Шагина</i> Нутритивная недостаточность у пациентов с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Распространенность и подходы к коррекции	233
<i>С.В. Игнатьев, А.В. Лянгузов, И.В. Парамонов</i> Эффективность теста тромбодинамики при прогнозировании тромбозмболических осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями	243

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	251
---	-----

NEW DIRECTIONS, DIAGNOSTIC POSSIBILITIES AND TREATMENT ADVANCES

- O. Yu. Vinogradova, M. M. Pankraskina, A. L. Neverova, D. I. Shikhbabaeva, M. A. Murzabekova, M. V. Chernikov, A. V. Popova, V. P. Kosenkova, L. B. Egoryan, V. V. Ptushkin*
Clinical and hematological factors predicting the effectiveness of ruxolitinib in primary and secondary myelofibrosis. Results of a prospective single-center study 16
- S. G. Zakharov*
Immune thrombocytopenia: literature review 34
- D. V. Kustova, E. V. Motyko, A. N. Kirienko, T. N. Gert, I. V. Leppyanen, M. P. Bakay, E. V. Efremova, E. V. Morozova, E. G. Lomaia, V. A. Shuvaev, S. V. Sidorkevich, I. S. Martynkevich*
Retrospective analysis of own long-term experience in studying the *BCR::ABL* kinase domain mutational status in patients with chronic myeloid leukemia 45
- A. V. Luchkin, E. A. Mikhailova, I. V. Galtseva, Z. T. Fidarova, A. V. Abramova, Yu. O. Davydova, N. M. Kapranov, K. A. Nikiforova, Yu. A. Tsoy, S. M. Kulikov, E. N. Parovichnikova*
Influence of baseline telomere length on the results of immunosuppressive therapy in aplastic anemia patients 61
- M. V. Marchenko, O. U. Klimova, E. V. Anikina, A. V. Lapina, T. A. Rudakova, T. I. Ksenzova, A. D. Kulagin*
Complement C3 inhibitor in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with suboptimal response to C5 inhibitor therapy 68
- E. A. Dmitrieva, S. V. Voloshin, K. D. Kaplanov, V. Toullet, V. V. Zasyrkina, O. V. Magdych, E. F. Klinushkina*
Efficacy and safety of venetoclax in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia in Russia routine clinical practice 79
- A. A. Melnikova, F. M. Abbasbeyli, T. Yu. Mushkarina, M. A. Vernyuk, P. A. Zeynalova, L. Yu. Grivtsova, S. A. Ivanov, A. D. Kaprin*
Immunological features of the bone marrow microenvironment and assessment of bone marrow lesions in patients with classical Hodgkin lymphoma 92
- T. N. Tolstykh, E. N. Misyurina, M. A. Mingalimov, E. A. Baryakh, E. I. Zhelnova, D. E. Gagloeva, S. A. Kardovskaya, T. S. Chudnova, E. N. Zotina, D. D. Ivanova, O. L. Kochneva, K. V. Yatskov, L. T. Shimanovskaya, D. S. Mar'in, A. B. Makeshova, N. G. Chernova, G. A. Dudina, M. A. Granatkin, T. A. Semina, A. V. Misyurin, M. A. Lysenko*
Treatment efficiency in patients with acute myeloid leukemia from 2019 to 2023 according to the Moscow Cancer Registry 99
- Yu. I. Kliuchagina, P. A. Zeynalova, E. G. Gromova, T. T. Valiev*
Autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal failure requiring hemodialysis. A single-center experience 112

RARE AND COMPLEX CLINICAL SITUATIONS: DIAGNOSIS AND TREATMENT CHOICE

- A. S. Volkova, T. T. Valiev, D. S. Abramov, A. V. Tarakanova, A. A. Odzharova, Yu. E. Ryabukhina, P. A. Zeynalova*
Pediatric follicular lymphoma: literature review and presentation of a rare clinical case 122
- S. V. Semochkin, V. V. Lunin, I. B. Kaplanskaya, A. A. Fedenko*
Cyclosporine combined with eltrombopag for treatment of secondary graft failure after autologous hematopoietic stem cell transplantation 132
- Z. K. Abdulkhalikova, M. V. Barabanshchikova, V. V. Baykov, I. M. Barkhatov, E. V. Morozova, I. S. Moiseev*
Difficulties of primary diagnosis in patients with suspected systemic mastocytosis 142

<i>M.N. Pautova, L.E. Koloskova, O.I. Filippova, A.V. Koloskov</i> Trisomy 14 as the only cytogenetic abnormality in myelodysplastic syndrome	149
<i>Ya.V. Krylova, E.V. Kondakova, A.N. Gavrilenko, A.M. Chekalov, L.V. Fedorova, L.V. Stelmakh, E.V. Babenko, T.S. Shchegoleva, A.A. Gusak, V.V. Baykov, N.B. Mikhailova, A.D. Kulagin</i> Mosunetuzumab for relapsed or refractory follicular lymphoma: a case study	153
<i>A.V. Abramova, E.A. Mikhailova, I.V. Galtseva, Z.T. Fidarova, A.V. Luchkin, N.M. Kapranov, Yu.O. Davydova, S.M. Kulikov, V.V. Troitskaya, E.N. Parovichnikova</i> Dynamics of T cell subpopulation in patients with aplastic anemia during immunosuppressive therapy	159
<i>L.G. Gorenkova, E.E. Zvonkov, Ya.K. Mangasarova, Yu.A. Chabaeva, S.M. Kulikov, A.M. Kovrigina, L.A. Kuzmina, Yu.V. Sidorova, M.A. Mozdor</i> Clinical profile and therapeutic aspects of mycosis fungoides: a retrospective analysis of 210 cases in Russia	173

CURRENT BASIC RESEARCH IN PRACTICAL MEDICINE

<i>M.O. Popova, V.V. Markelov</i> CAR-T: from bench to bedside	185
--	-----

CURRENT TREATMENT ASPECTS FOR PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES AND HIV INFECTION

<i>D.V. Martynov, T.T. Valiev, A.A. Odzharova, Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova, S.N. Mikhailova</i> Plasmablastic pituitary lymphoma in a patient with human immunodeficiency virus: brief review of the literature and clinical case report	199
---	-----

TREATMENT OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES IN PATIENTS WITH COVID-19

<i>T.S. Chudnova, E.N. Misyurina, E.A. Baryakh, T.N. Tolstykh, L.T. Shimanovskaya, D.E. Gagloeva, E.I. Zhelnova, A.B. Makeshova, K.V. Yatskov, E.N. Zotina, D.D. Ivanova, M.A. Mingalimov, O.L. Kochneva, E.Yu. Grishina, V.N. Yakimets</i> COVID-19 in patients with acute lymphoblastic leukemia	206
--	-----

SUPPORTIVE THERAPY ASPECTS

<i>I.S. Saydullayeva, T.A. Tupoleva, D.S. Tikhomirov, M.Yu. Drovov</i> Clinical significance of infections caused by human 6A and 6B herpes viruses in allogeneic hematopoietic stem cells recipients in the post-transplant period	215
<i>M.V. Soloveva, M.V. Solovev, E.Z. Irugova, A.A. Startsev, N.K. Arutyunyan, A.A. Krayzman, A.V. Abakumova, L.P. Mendeleva</i> Pain syndrome in multiple myeloma (results of a single-center study)	224
<i>O.A. Obukhova, I.A. Kurmukov, A.A. Semenova, A.V. Lebedeva, A.S. Ivanova, N.Yu. Shagina</i> Nutritional deficiency in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. Prevalence and approaches to correction	233
<i>S.V. Ignatyev, A.V. Lyanguzov, I.V. Paramonov</i> Thrombodynamics test efficacy in predicting thromboembolic complications in patients with lymphoproliferative disorders	243

INFORMATION FOR AUTHORS	251
--------------------------------------	-----

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-16-33>

Клинико-гематологические факторы прогноза эффективности применения руксолитиниба при первичном и вторичном миелофиброзе. Результаты проспективного одноцентрового исследования

О.Ю. Виноградова¹⁻³, М.М. Панкрашкина¹, А.Л. Неверова¹, Д.И. Шихбабаева¹, М.А. Мурзабекова¹, М.В. Черников¹, А.В. Попова³, В.П. Косенкова¹, Л.Б. Егорян⁴, В.В. Птушкин¹⁻⁴

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

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

³кафедра онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;

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

Контакты: Анна Леонидовна Неверова anyuta6549@yandex.ru,
Мария Михайловна Панкрашкина bobkova.hematol@mail.ru

Введение. В настоящее время таргетная терапия является наиболее перспективной для лечения миелофиброза (МФ). Сегодня важны результаты многолетнего опыта применения руксолитиниба, в том числе вне рандомизированных исследований, определение предикторов его эффективности.

Цель исследования – оценка результатов долгосрочной терапии руксолитинибом больных первичным и вторичным МФ, резистентных к стандартному лечению, сопоставление эффективности таргетной терапии МФ с рядом исходных гендерных, возрастных, клинико-лабораторных и морфологических параметров.

Материалы и методы. В проспективное исследование вошли 206 пациентов (95 (46 %) мужчин и 111 (54 %) женщин) с МФ в хронической фазе, получавших руксолитиниб: 154 (75 %) – с первичным МФ, 39 (19 %) – с постполицидемическим, 13 (6 %) – с посттромбоцитемическим. Средний возраст пациентов составил 64 (18–84) года. Медиана длительности хронического миелопролиферативного заболевания от диагностики до назначения руксолитиниба – 75 (1–432) мес. К группе высокого риска по шкале DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System, Динамическая международная прогностическая шкала) отнесены 15 % больных, промежуточного-2 – 35 %, промежуточного-1 – 33 %, низкого – 17 %. В основном наблюдали высокую степень фиброза: у 44 % пациентов – МФ3, у 49 % – МФ2, у 7 % – МФ1. У 71 % больных выявлена мутация JAK2 V617F, у 3 % – MPL, у 19 % – CALR, у 7 % – тройной негативный статус.

Результаты. Медиана продолжительности терапии руксолитинибом – 24 (1–116) мес. Клинико-гематологический ответ к 1 мес: полный и частичный ответ – 14 %, клиническое улучшение – 20 %, стабилизация состояния – 57 %; к 3 мес – 21, 34, 36 %, к 1 году – 34, 21, 34 % соответственно. У 18 % больных ответ не получен. Медиана аллельной нагрузки JAK2 V617F за время наблюдения снизилась от исходного значения более чем на 50 % у половины больных. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) от начала терапии руксолитинибом составила 28 мес, общая выживаемость (ОВ) не достигнута. ВБП к 1 году лечения – 68 %, к 2 годам – 56 %, к 3 годам – 46 %, к 5 годам – 32 %, ОВ – 87, 75, 68 и 54 % соответственно.

Среди проанализированных факторов статистически значимыми для ВБП были возраст, степень риска по DIPSS, факт терапии гидроксикарбамидом, интерфероном, количество лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, степень фиброза перед началом терапии руксолитинибом. Для ОВ статистически значимыми были возраст, степень риска по DIPSS, вариант МФ, факт терапии интерфероном, количество лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, степень фиброза.

Заключение. Продемонстрирована долгосрочная эффективность терапии руксолитинибом первичного и вторичного МФ, выявлены гендерные, возрастные, клинико-лабораторные, морфологические факторы прогноза МФ при терапии руксолитинибом.

Ключевые слова: миелопролиферативное новообразование, миелопролиферативное заболевание, миелофиброз, первичный миелофиброз, посттромбоцитемический миелофиброз, постполицидемический миелофиброз, JAK2 V617F, таргетная терапия, руксолитиниб

Для цитирования: Виноградова О.Ю., Панкрашкина М.М., Неверова А.Л. и др. Клинико-гематологические факторы прогноза эффективности применения руксолитиниба при первичном и вторичном миелофиброзе. Результаты проспективного одноцентрового исследования. Онкогематология 2024;19(3):16–33.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-16-33>

Clinical and hematological factors predicting the effectiveness of ruxolitinib in primary and secondary myelofibrosis. Results of a prospective single-center study

O. Yu. Vinogradova^{1–3}, M. M. Pankraskina¹, A. L. Neverova¹, D. I. Shikhbabaeva¹, M. A. Murzabekova¹, M. V. Chernikov¹, A. V. Popova³, V. P. Kosenkova¹, L. B. Egoryan⁴, V. V. Ptushkin^{1–4}

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

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

³Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, Faculty of Pediatrics, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

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

Contacts: Anna Leonidovna Neverova anyuta6549@yandex.ru,
Mariya Mihaylovna Pankrashkina bobkova.hematol@mail.ru

Background. Currently, targeted therapy is the most promising for the treatment of myelofibrosis (MF). Today, the results of many years of experience with the use of ruxolitinib, including outside randomized trials and the identification of predictors of its effectiveness are important.

Aim. To evaluate the results of long-term ruxolitinib therapy in patients with primary and secondary MF resistant to standard treatment and compare the effectiveness of MF targeted therapy in patient groups depending on age, gender, clinical, laboratory and morphological parameters.

Materials and methods. The prospective study included 206 patients (95 (46 %) men and 111 (54 %) women aged 18–84 (mean 64) years) with MF in the chronic phase who received ruxolitinib: 154 (75 %) with primary MF, 39 (19 %) – with post-polycythemic, 13 (6 %) – with post-thrombocytopenic. The median duration of chronic myeloproliferative disease from diagnosis to prescription of ruxolitinib was 75 (1–432) months. According to DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System), 15 % of patients were classified as high risk, 35 % as intermediate-2, 33 % as intermediate-1, and 17 % as low-risk. 44 % of patients had MF3, 49 % – MF2, 7 % – MF1. 71 % of patients had JAK2 V617F mutation, 3 % – MPL, 19 % – CALR, and in 7 % triple negative status was detected.

Results. The median duration of ruxolitinib therapy was 24 (1–116) months. Clinical and hematological response at 1 month: complete and partial response – 14 %, clinical improvement – 20 %, stabilization – 57 %; at 3 months – 21, 34, 36 %, at 1 year – 34, 21, 34 %, respectively. No response was obtained in 18 % of patients. The median allele burden of JAK2 V617F during observation decreased more than twice from the initial value in half of the patients. The median of progression-free survival (PFS) from the start of ruxolitinib therapy was 28 months, the median of overall survival (OS) has not been achieved. PFS at 1 year of treatment was 68 %, at 2 years – 56 %, at 3 years – 46 %, at 5 years – 32 %, OS – 87, 75, 68, and 54 %, respectively.

Among many factors analyzed before starting ruxolitinib therapy, the following ones had statistically proved significance for PFS: age, DIPSS risk level, therapy with hydroxycarbamide, interferon, white blood cell count, platelet count, hemoglobin level, and degree of fibrosis. For OS, the following factors were significantly important: age, risk level according to DIPSS, type of MF, interferon therapy, white blood cell count, platelet count, hemoglobin level, and degree of fibrosis.

Conclusion. The long-term effectiveness of ruxolitinib therapy for primary and secondary MF has been demonstrated. Gender, age, clinical, laboratory, and morphological prognostic factors of ruxolitinib therapy efficiency in MF have been identified.

Keywords: myeloproliferative neoplasm, myeloproliferative disease, myelofibrosis, primary myelofibrosis, post-thrombocytopenic myelofibrosis, post-polycythemic myelofibrosis, JAK2 V617F, targeted therapy, ruxolitinib

For citation: Vinogradova O.Yu., Pankraskina M.M., Neverova A.L. et al. Clinical and hematological factors predicting the effectiveness of ruxolitinib in primary and secondary myelofibrosis. Results of a prospective single-center study. Onkogematologiya = Oncohematology 2024;19(3):16–33. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-16-33>

Введение

Миелофиброз (МФ) — хроническое заболевание, характеризующееся опухолевой пролиферацией гемопоэтических стволовых клеток, фиброзом костного мозга, спленомегалией, экстрамедуллярным гемо-

поэзом. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения первичный МФ относится к группе миелопролиферативных новообразований (МПН). Несмотря на применение обширного спектра лекарственных препаратов с различным

механизмом воздействия для терапии классических Ph-негативных хронических МПН (ХМПН), как первичный МФ, так и схожие по патогенезу и клиническому течению постполицитемический и посттромбоцитемический МФ в настоящее время по-прежнему остаются заболеваниями с крайне неблагоприятным прогнозом. Показатели общей выживаемости (ОВ) больных МФ значительно ниже тех, что наблюдаются при большинстве других лейкозов, и уступают в этом лишь острому лейкозу [1–3].

На протяжении истории исследования МФ эксперты пытались определить факторы прогноза его течения, начиная с момента диагностики и в последующем, в процессе наблюдения и терапии пациентов. Было показано, что такие параметры, как пожилой возраст (по разным данным, 60 лет или 65 лет и старше), наличие клинических симптомов, низкий уровень гемоглобина (<100 г/л), необходимость в трансфузиях эритроцитосодержащих сред, лейкоцитоз (по разным данным, $>15 \times 10^9$ /л или $>25 \times 10^9$ /л), наличие бластных клеток в периферической крови (1 % и более), имеют отрицательное влияние на течение заболевания [4, 5]. В результате были разработаны прогностические шкалы, многие из которых сегодня предлагаются клиническими руководствами для использования в широкой гематологической практике. Примерами таковых являются IPSS (International Prognostic Scoring System, Международная прогностическая шкала) [6], DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System, Динамическая международная прогностическая шкала) [7], DIPSS plus (Dynamic International Prognostic Scoring System Plus, Динамическая международная прогностическая шкала плюс) [8]. Однако данные шкалы содержат только гендерно-возрастные и клинико-гематологические параметры и не учитывают генетический статус пациентов (за исключением DIPSS plus, в которой появился цитогенетический критерий).

В то же время однозначно доказана клональная природа МФ, частично расшифрованы молекулярные механизмы, лежащие в его основе, а в последние годы определен целый ряд драйверных и эпигенетических мутаций, связанных с развитием заболевания и, как показали результаты исследований, обуславливающих его путь [9–14]. Поэтому были разработаны прогностические шкалы, полностью или частично основанные на молекулярно-генетических и цитогенетических маркерах, позволяющие предугадывать развитие заболевания, сроки его прогрессирования: MIPSS (Mutation-enhanced International Prognostic Scoring System, Международная прогностическая шкала с учетом мутаций и клинических показателей), MIPSS70 (Mutation-enhanced International Prognostic Scoring System for transplant-age patients, Международная прогностическая шкала с учетом мутаций и клинических показателей для возрастных пациентов), GIPSS (the Genetically-Inspired Prognostic Scoring System, Генетическая прогностическая шкала), MYSEC-PM (Myelofibrosis Secondary

to PV and ET Prognostic Model, Прогностическая шкала, учитывающая характер миелофиброза (первичный или вторичный), определяет прогностическую роль мутационного статуса *CALR* при вторичном МФ), MTSS (Myelofibrosis Transplant Scoring System, Трансплантационная шкала миелофиброза) [15–19].

Появление данных о молекулярных основах патогенеза ХМПН позволило создать ряд лекарственных препаратов, обладающих таргетным воздействием на участвующие в развитии этих новообразований янус-киназы и сигнальный путь JAK-STAT. Первый вошедший в широкую клиническую практику препарат такого механизма действия руксолитиниб доказал свою эффективность как в достижении клинико-гематологического ответа, купирования симптоматики, так и в возможности молекулярного ответа со стороны опухоли [20]. В конце 2022 г. были представлены международные данные 10-летней ОВ пациентов с МФ, получающих руксолитиниб, продемонстрированы относительно высокие для этого заболевания показатели: к этому сроку ОВ от времени начала терапии руксолитинибом в общей группе составила 34 %. Результаты исследования показали долгосрочную эффективность препарата как при первичном, так и при вторичном МФ у больных как с низким и промежуточным-1/-2 риском (в соответствии с клинической и молекулярной шкалой), так и с высоким риском прогрессирования заболевания [21].

Несомненно, в настоящее время таргетная терапия является наиболее перспективной для лечения МФ. Однако ранее выявленные предикторы его течения были определены до появления или в начале использования молекулярно-направленной терапии. Сегодня, когда появился целый ряд препаратов с таргетным воздействием на миелоидную опухоль и они начинают использоваться как в монорежиме, так и в комбинациях, крайне важны накопленный многолетний опыт применения руксолитиниба и определение предикторов его эффективности. В дальнейшем это позволит определять подходы к терапии пациентов с первичным и вторичным МФ, необходимую интенсивность воздействия на опухоль. Данные, касающиеся наших исследований относительно молекулярных предикторов терапии, мы опубликовали ранее [13]. Поэтому целью настоящего исследования явилась оценка результатов долгосрочной терапии руксолитинибом больных первичным и вторичным МФ, имеющих резистентность к стандартному лечению, а также сопоставление эффективности таргетной терапии МФ с рядом исходных гендерных, возрастных, клинико-лабораторных и морфологических параметров.

Материалы и методы

В проспективное исследование вошли 206 больных (95 (46 %) мужчин и 111 (54 %) женщин), страдающих МФ в хронической фазе, получавших таргетную терапию руксолитинибом на базе Московского городского

гематологического центра Городской клинической больницы им. С.П. Боткина. У 154 (75 %) из 206 пациентов диагностирован первичный МФ, у 39 (19 %) — постполицитемический, у 13 (6 %) — посттромбоцитемический. Первичный МФ устанавливали на основании критериев Всемирной организации здравоохранения 2016 г. [22], вторичный МФ — на основании критериев А. Tefferi и соавт. 2007 г. [23].

Медиана возраста больных при диагностике ХМПН составила 55 (12–81) лет. Медиана длительности ХМПН от диагностики до назначения руксолитиниба — 75 (1–432) мес (табл. 1).

До назначения таргетного препарата пациенты получали следующую лекарственную терапию: антиагреганты — 206 (100 %) больных, гидроксикарбамид — 178 (86 %), интерферон α — 44 (21 %), другие химиотерапевтические препараты (цитарабин, 6-меркаптопурин, бусульфан) — 18 (9 %), эритропоэтины — 16 (8 %), анагелид — 2 (1 %), даназол — 1 (0,5 %), децитабин — 1 (0,5 %). Спленэктомия была проведена 5 (2,5 %) пациентам. Во всех случаях наблюдали резистентность или непереносимость проведенного лечения. У 21 (10 %) пациента имелись тромбозы различной локализации. С учетом неблагоприятного прогноза заболевания (группа высокого риска прогрессирования и высокая степень фиброза) 9 (4 %) больных получили терапию руксолитинибом в качестве 1-й линии специфического лечения (см. табл. 1).

Медиана возраста больных перед назначением руксолитиниба составила 64 (18–84) года, 205 пациентов оставались в хронической фазе, в 1 случае руксолитиниб был назначен одновременно с развитием бластного криза (табл. 2).

В соответствии с прогностической клинической шкалой DIPSS [7] 31 (15 %) из 206 больных был отнесен к группе высокого риска, 73 (35 %) — к группе промежуточного-2 риска, 68 (33 %) — к группе промежуточного-1 риска, 34 (17 %) — к группе низкого риска. В когорте пациентов с первичным МФ эти показатели составили соответственно 27 (18 %), 51 (33 %), 51 (33 %), 25 (16 %), с вторичным — 4 (8 %), 22 (42 %), 17 (33 %), 9 (17 %). В основном наблюдали высокую степень фиброза: МФ3 — у 91 (44 %) больного, МФ2 — у 101 (49 %), МФ1 — лишь у 14 (7 %).

Перед назначением руксолитиниба клиническую симптоматику отмечали у 125 (61 %) пациентов. Оценку проводили по наличию или отсутствию симптомов (в дальнейшем был внедрен в работу международный опросник МПН-10, прошедший валидацию в России и включающий 10 основных конституциональных симптомов [24]).

Перед началом таргетной терапии спленомегалию — нижний край селезенки ниже реберной дуги более чем на 0 см — определяли у 192 (92 %) больных, при этом у 111 (54 % от общей группы) — более чем на 10 см.

Таблица 1. Гендерно-возрастная и клиническая характеристика пациентов с миелофиброзом до назначения руксолитиниба ($n = 206$)

Table 1. Gender, age and clinical characteristics of patients with myelofibrosis before ruxolitinib prescription ($n = 206$)

Показатель Parameter	Значение Value
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	95 (46) 111 (54)
Медиана возраста при диагностике Ph-негативного хронического миелопролиферативного новообразования (диапазон), лет Median age at diagnosis of Ph-negative chronic myeloproliferative neoplasm (range), years	55 (12–81)
Фаза Ph-негативного хронического миелопролиферативного новообразования при диагностике, n : Phase of Ph-negative chronic myeloproliferative neoplasm at diagnosis, n : хроническая chronic бластный криз blast crisis	206 0
Ранее проводимая терапия, n (%): Previous therapy, n (%): антиагреганты antiplatelet agents интерферон α interferon- α гидроксикарбамид hydroxycarbamide эритропоэтины erythropoietins другая химиотерапия other chemotherapy анагелид anagrelide даназол danazol венетоклакс + азациитидин venetoclax + azacitidine децитабин decitabine спленэктомия splenectomy	206 (100) 44 (21) 178 (86) 16 (8) 18 (9) 2 (1) 1 (0,5) 1 (0,5) 1 (0,5) 5 (2,5)
Медиана длительности заболевания от диагностики до начала терапии руксолитинибом (диапазон), мес Median disease duration from diagnosis to initiation of ruxolitinib therapy (range), months	75 (1–432)
Наличие тромбозов в анамнезе, n (%) History of thrombosis, n (%)	21 (10)

У ряда пациентов ($n = 71$; 34 %) была зависимость от трансфузий эритроцитсодержащих сред (см. табл. 2).

При диагностике методом секвенирования по Сэнгеру у 146 (71 %) больных определили драйверные мутации *JAK2*V617F, у 6 (3 %) — гена *MPL*, у 40 (19 %) — гена

Таблица 2. Характеристика пациентов с миелофиброзом (МФ) перед назначением руксолитиниба (n = 206)

Table 2. Characteristics of patients with myelofibrosis (MF) before ruxolitinib prescription (n = 206)

Показатель Parameter	Значение Value
Медиана возраста при назначении руксолитиниба (диапазон), лет Median age at ruxolitinib prescription (range), years	64 (18–84)
Фаза МФ во время назначения терапии руксолитинибом, n: MF phase at ruxolitinib prescription, n:	
хроническая chronic	205
бластный криз blast crisis	1
Риск по DIPSS, n (%): DIPSS risk, n (%):	
у всей когорты: for the entire cohort:	
низкий low	34 (17)
промежуточный-1 intermediate-1	68 (33)
промежуточный-2 intermediate-2	73 (35)
высокий high	31 (15)
у пациентов с первичным МФ: in patients with primary MF:	
низкий low	25 (16)
промежуточный-1 intermediate-1	51 (33)
промежуточный-2 intermediate-2	51 (33)
высокий high	27 (18)
у пациентов с вторичным МФ: in patients with secondary MF:	
низкий low	9 (17)
промежуточный-1 intermediate-1	17 (33)
промежуточный-2 intermediate-2	22 (42)
высокий high	4 (8)
Степень фиброза, n (%): Degree of fibrosis, n (%):	
МФ1 MF1	14 (7)
МФ2 MF2	101 (49)
МФ3 MF3	91 (44)
Наличие симптомов опухолевой интоксикации, n (%) Presence of tumor intoxication symptoms, n (%)	125 (61)
Спленомегалия (>0 см из-под реберной дуги), n (%) Splenomegaly (>0 cm below the costal arch), n (%)	192 (93)

Массивная спленомегалия (≥10 см из-под реберной дуги), n (%) Massive splenomegaly (≥10 cm below the costal arch), n (%)	111 (54)
Зависимость от гемотрансфузий, n (%) Transfusion dependence, n (%)	71 (34)

Примечание. DIPSS – Динамическая международная прогностическая шкала.

Note. DIPSS – Dynamic International Prognostic Scoring System.

CALR (в 2 случаях – тип 2, в 2 – редкие варианты, в остальных – тип 1), у 14 (7 %) пациентов драйверные мутации не выявляли, диагностирован тройной негативный статус. Результаты последующего исследования методом секвенирования нового поколения (NGS) у 106 больных подтвердили статус соматических мутаций в данной когорте [13]. Аллельная нагрузка JAK2 V617F перед назначением таргетной терапии руксолитинибом составила 2–100 % (медиана 53 %), гена CALR – 34–88 % (медиана 50 %), MPL – 46–99 % (медиана 69 %). Патогенные мутации с доказанным отрицательным клиническим влиянием (исследование ДНК с использованием миелоидной панели Illumina) найдены в 13 генах: поверхностных сигнальных рецепторов – CBL, CALR, JAK2, MPL; эпигенетической регуляции – ASXL1, EZH2, PHF6, IDH1, IDH2; регуляции сигнального пути RAS – KRAS, NRAS, NFI; регуляции транскрипции – SETBP1. Исследование генетического статуса у 106 пациентов позволило распределить их в соответствии с молекулярными шкалами GIPSS и MIPSS: к группе высокого риска отнесли 2 (4 %) и 12 (11 %), к группе промежуточного-2 риска – 12 (21 %) и 60 (57 %), к группе промежуточного-1 риска – 31 (54 %) и 30 (28 %), к группе низкого риска – 12 (21 %) и 4 (4 %) больных соответственно.

Стандартное цитогенетическое исследование (G-banding) клеток костного мозга до назначения руксолитиниба проведено 120 больным. У 55 (46 %) был выявлен нормальный кариотип. В остальных случаях наблюдали его качественные и/или количественные отклонения от нормы, при этом у 9 (7,5 %) пациентов выявили аномалии неблагоприятного прогноза – трисомию 8 – в 3 (2,5 %) случаях, делецию 5q – в 1 (0,8 %), перестройки 11q23 – в 2 (1,7 %), комплексный кариотип – в 3 (2,5 %).

При выборе первоначальной дозы руксолитиниба учитывали уровень тромбоцитов: при <100 × 10⁹/л доза руксолитиниба составила 5 мг 2 раза в сутки, при 100–200 × 10⁹/л – 15 мг 2 раза в сутки, при >200 × 10⁹/л – 20 мг 2 раза в сутки [25]. Последующую корректировку дозы осуществляли в зависимости от ответа на терапию и наличия и степени нежелательных явлений. Анализ эффективности лечения выполняли согласно критериям ELN (European LeukemiaNet) и IWG-MRT (International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment) [26].

Анализ данных настоящего проспективного исследования проводили в январе 2024 г. Сбор сведений и их последующий анализ выполняли в программе Microsoft Excel 14 в составе пакета Microsoft Office 2010. Использовали методы описательной статистики при оценке данных исследуемых групп, определении частоты достижения ответа на терапию, анализе продолжительности лечения. Применяли непараметрический U-критерий Манна–Уитни при сравнении различных показателей и метод Каплана–Майера для генерирования кривых выживаемости. При их построении продолжительность жизни больных рассчитывали от даты начала терапии руксолитинибом до смерти по любой причине, кроме гибели от новой коронавирусной инфекции COVID-19, в случае ОВ; до прогрессирования МФ или бластной трансформации либо смерти по этим причинам в случае выживаемости без прогрессирования (ВБП). Метод *log-rank*-теста с расчетом χ^2 -критерия Пирсона использовали для проверки статистической значимости различий. Статистически значимыми считали $p < 0,05$.

Результаты

Медиана продолжительности терапии руксолитинибом составила 24 (1–116) мес.

В процессе лечения доля пациентов ($n = 125$; 61 % от общей группы) с клиническими симптомами снизилась к 1 мес терапии на 20 % ($n = 25$), к 3 мес – на 42 % ($n = 52$), к 6 мес – на 61 % ($n = 76$), к 12 мес – на 75 % ($n = 94$), к 24 мес – на 92 % ($n = 115$), к 36 и 60 мес – на 94 % ($n = 117$), у остальных больных отмечали значительное снижение выраженности симптоматики (рис. 1). У пациентов с трофологической недостаточностью наблюдали увеличение массы тела.

Одновременно наблюдали выраженное уменьшение размера селезенки. Доля больных ($n = 192$; 93 % от общей группы), имеющих спленомегалию, уменьшилась к 1 мес терапии на 20 % ($n = 38$), к 3 мес –

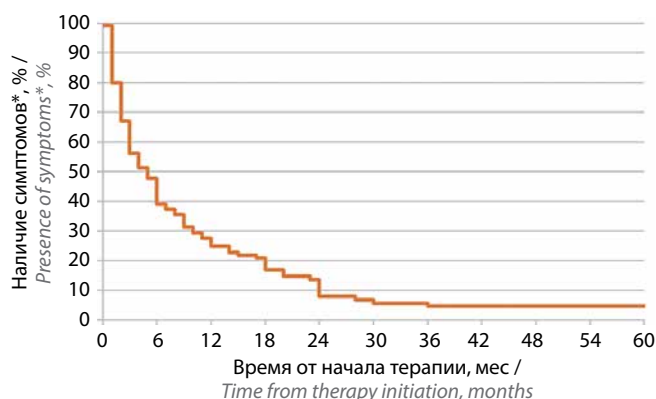


Рис. 1. Динамика конституциональных симптомов пациентов с миелофиброзом при терапии руксолитинибом ($n = 206$). *Симптомы: немотивированное повышение температуры тела, снижение массы тела, профузная ночная потливость
Fig. 1. Dynamics of constitutional symptoms in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib ($n = 206$). *Symptoms: unexplained fever, weight loss, profuse night sweats

на 30 % ($n = 58$), к 6 мес – на 30 % ($n = 58$), к 12 мес – на 40 % ($n = 77$), к 24 мес – на 48 % ($n = 92$), к 36 мес – на 55 % ($n = 106$), к 60 мес – на 56 % ($n = 107$); во всех остальных случаях также имела место различной степени положительная динамика. Доля пациентов ($n = 111$; 54 % от общей группы) с массивной спленомегалией (нижний край селезенки выступает более чем на 10 см из-под края реберной дуги) снизилась на 30 % ($n = 33$), 41 % ($n = 45$), 50 % ($n = 55$), 63 % ($n = 70$), 67 % ($n = 74$) соответственно (рис. 2).

При приеме руксолитиниба в подавляющем большинстве случаев показатели гемограммы имели положительную динамику. Так, уровень лейкоцитов и процент бластных клеток периферической крови имели тенденцию к снижению, показатели содержания гемоглобина и тромбоцитов в крови достоверно улучшились.

Медиана уровня гемоглобина перед назначением руксолитиниба составляла 92 (44–199) г/л, к 6 мес терапии этот показатель возрос на 8 %, к 12 мес – на 9 %, к 24 мес – на 18 %, к 36 мес – на 20 %, к 60 мес – на 30 %; в дальнейшем в большинстве случаев уровень гемоглобина оставался стабильным. Крайне важно то, что в процессе терапии значительно уменьшилась частота зависимости от трансфузий эритроцитов. Перед назначением руксолитиниба она имела место у 71 (34 %) из 206 больных, к 1 мес лечения число больных, ее сохранивших, уменьшилось на 27 % ($n = 19$), к 3 мес – на 40 % ($n = 28$), к 6 мес – на 46 % ($n = 33$), к 12 мес – на 58 % ($n = 41$), к 24 мес – на 64 % ($n = 45$), к 36 мес – на 73 % ($n = 52$); достигнутый результат, как правило, был стабилен (рис. 3).

В процессе лечения показатель количества тромбоцитов, медиана которого перед началом терапии

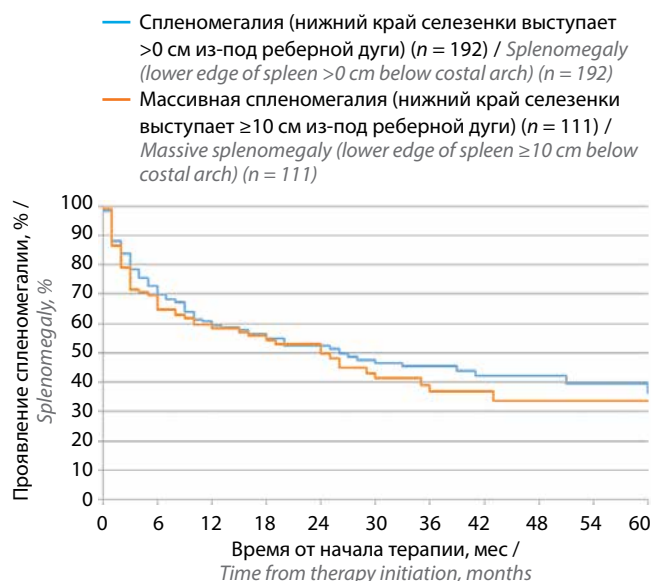


Рис. 2. Динамика частоты спленомегалии у пациентов с миелофиброзом при терапии руксолитинибом ($n = 206$)
Fig. 2. Dynamics of splenomegaly frequency in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib ($n = 206$)

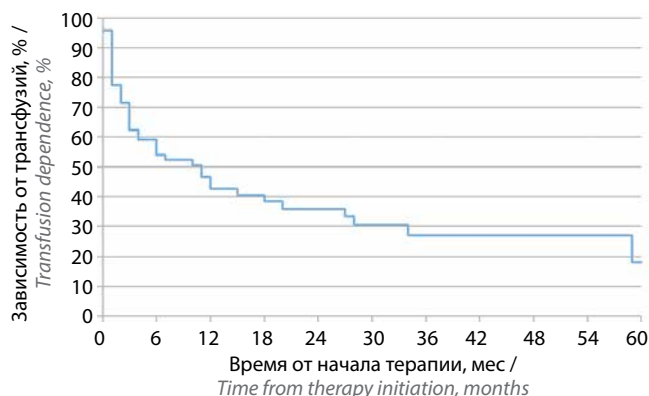


Рис. 3. Снижение трансфузионной зависимости пациентов с миелофиброзом при терапии руксолитинибом ($n = 71$)

Fig. 3. Reduced transfusion dependence of myelofibrosis patients treated with ruxolitinib ($n = 71$)

составляла $143 (11-1101) \times 10^9/\text{л}$, у большинства пациентов с его высокими и низкими значениями нормализовался уже к 3-му месяцу терапии руксолитинибом, оставаясь в дальнейшем также на стабильном уровне.

В целом клиничко-гематологический ответ на воздействие руксолитиниба у большей части пациентов был получен уже к 1-му месяцу лечения, как минимум стабилизацию заболевания к этому сроку наблюдали в 91 % случаев: полный и частичный ответ – в 14 % ($n = 29$), клиническое улучшение – в 20 % ($n = 41$), стабилизацию состояния – в 57 % ($n = 117$). Полный и частичный ответ к 3 мес терапии имел место у 21 % ($n = 43$) пациентов, клиническое улучшение – у 34 % ($n = 70$), стабилизацию состояния – у 36 % ($n = 74$), к году лечения эти показатели соответствовали 34 % ($n = 70$), 21 % ($n = 43$), 34 % ($n = 70$) соответственно.

У 9 (18 %) больных не удалось получить какого-либо ответа (рис. 4).

Результаты исследования также продемонстрировали положительную динамику молекулярно-генетического ответа. Медиана величины аллельной нагрузки *JAK2 V617F* у пациентов с данной мутацией от исходной величины 60 (5,7–97,9) % снизилась более чем на 50 % у половины больных. На момент анализа данных она составила 32 %, медиана времени достижения наилучшего молекулярного ответа соответствовала 18 (1–60) мес.

Ко времени анализа данных продолжали лечение руксолитинибом 55 % ($n = 114$) пациентов с разным уровнем клиничко-гематологического ответа: в 24 % ($n = 49$) случаев от общей группы сохранялся полный и частичный ответ, в 3 % ($n = 6$) наблюдалось клиническое улучшение, в 20 % ($n = 42$) – стабилизация заболевания (табл. 3).

Кроме того, лечение руксолитинибом было продолжено у 8 % ($n = 17$) пациентов с отсутствием клиничко-гематологического ответа и 9 больных с прогрессированием заболевания (у 2 развился бластный криз, у 7 отмечена клиничко-лабораторная прогрессия без бластоэ). Добавление к руксолитинибу в этих случаях других препаратов позволило стабилизировать состояние пациентов.

Руксолитиниб был отменен в 45 % ($n = 92$) случаев. В расчете на общую когорту из 206 больных в 2 % ($n = 5$) случаев была проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, в 7 % ($n = 15$) – отсутствовал эффект от терапии, в 4 % ($n = 8$) – имели место серьезные нежелательные явления (во всех случаях поводом была гепатотоксичность – повышение уровня трансаминаз до III–IV степеней), в 1 % ($n = 1$) – отказ

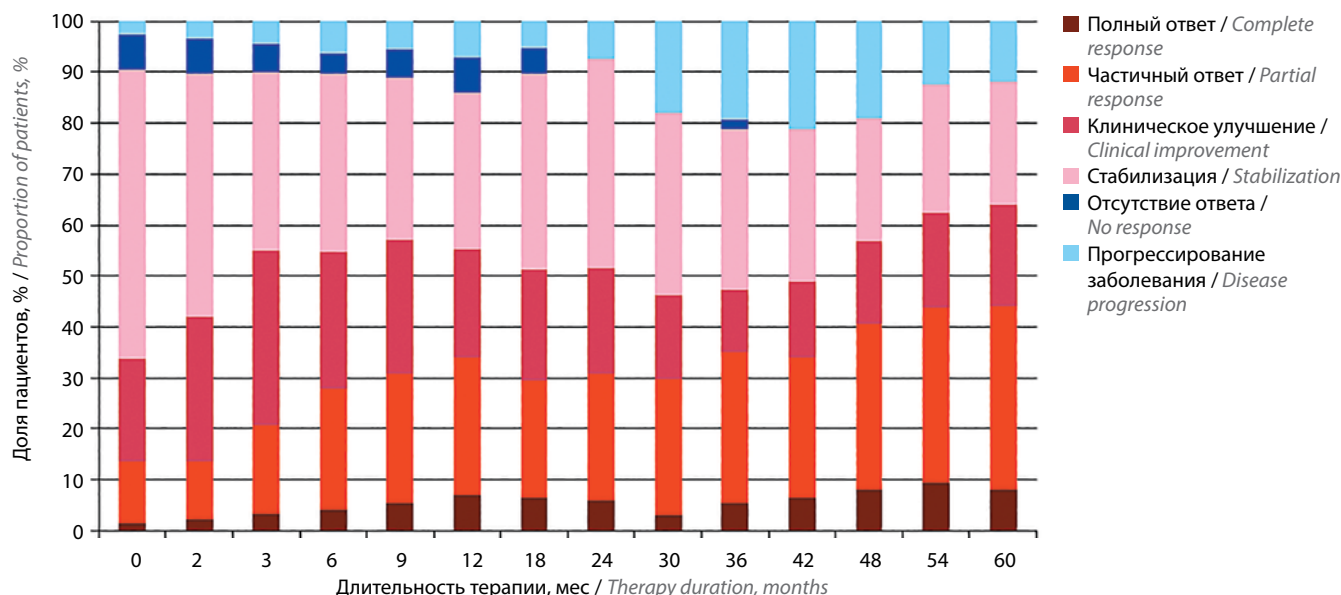


Рис. 4. Частота клиничко-гематологического ответа у пациентов с миелофиброзом при терапии руксолитинибом ($n = 206$)

Fig. 4. Clinical and hematological response rate in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib ($n = 206$)

Таблица 3. Результаты терапии руксолитинибом пациентов с миелофиброзом

Table 3. Results of ruxolitinib therapy in patients with myelofibrosis

Показатель Parameter	Значение Value	
	в общей группе, n = 206 (100 %) in the total group, n = 206 (100 %)	в выделенной подгруппе in selected subgroup
Пациенты, продолжающие терапию, в том числе имеющие: Patients continuing therapy, including those with:	114 (55 %)	100 %
полный + частичный ответ complete + partial response	49 (24 %)	43 %
клиническое улучшение clinical improvement	6 (3 %)	5 %
стабилизацию заболевания stabilization	42 (20 %)	37 %
отсутствие ответа no response	8 (4 %)	7 %
прогрессирование: progression:	9 (4 %)	8 %
миелофиброза без бластоза myelofibrosis without blastosis	7 (3 %)	6 %
картина бластного криза blast crisis	2 (1 %)	2 %
Пациенты, прекратившие терапию, в том числе: Patients who discontinued therapy, including:	92 (45 %)	100 %
из-за проведения алло-ТГСК, ремиссии due to allo-HSCT, remission	5 (2 %)	6 %
отсутствия эффекта no effect	15 (7 %)	16 %
отказа от терапии refusing treatment	1 (1 %)	1 %
серьезных нежелательных явлений serious adverse events	8 (4 %)	9 %
смерти, в том числе по причине: death, including due to:	63 (31 %)	68 %
прогрессирования миело- фиброза без бластоза/ бластного криза progression of myelofibrosis without blastosis/blast crisis	47 (23 %)	—
сопутствующего заболева- ния COVID-19, не под- твержденного молекулярно concomitant COVID-19 not molecularly confirmed	7 (3 %)	—
COVID-19, подтвержден- ного молекулярно COVID-19, molecularly confirmed	9 (5 %)	—

Примечание. Алло-ТГСК — аллогенная трансплантация костного мозга/гемопоэтических стволовых клеток.

Note. Allo-HSCT — allogeneic bone marrow/hematopoietic stem cell transplantation.

больного от лечения, в 31 % ($n = 63$) случаев зарегистрирована смерть пациентов. Основными причинами летальных исходов были прогрессирование заболевания (развитие бластного криза или прогрессирование МФ без выраженного бластоза — 23 % ($n = 47$) от общей группы), а также инфекция COVID-19 (8 % ($n = 16$)) (см. табл. 3). Надо отметить, что от прогрессирования МФ погибли в том числе все пациенты с тройным негативным статусом по драйверным мутациям.

Медиана ВБП от начала терапии руксолитинибом составила 28 мес. К году лечения она соответствовала 68 %, к 2 годам — 56 %, к 3 годам — 46 %, к 5 годам — 32 %. Эти же показатели для ОВ с учетом и без учета погибших от COVID-19 составили 85 и 87 %, 73 и 75 %, 66 и 68 %, 50 и 54 % соответственно. Медиана ОВ в первом случае составила 54 мес, во втором случае не достигнута (рис. 5).

Проведен анализ гендерно-возрастных и клинико-лабораторных факторов, которые предположительно

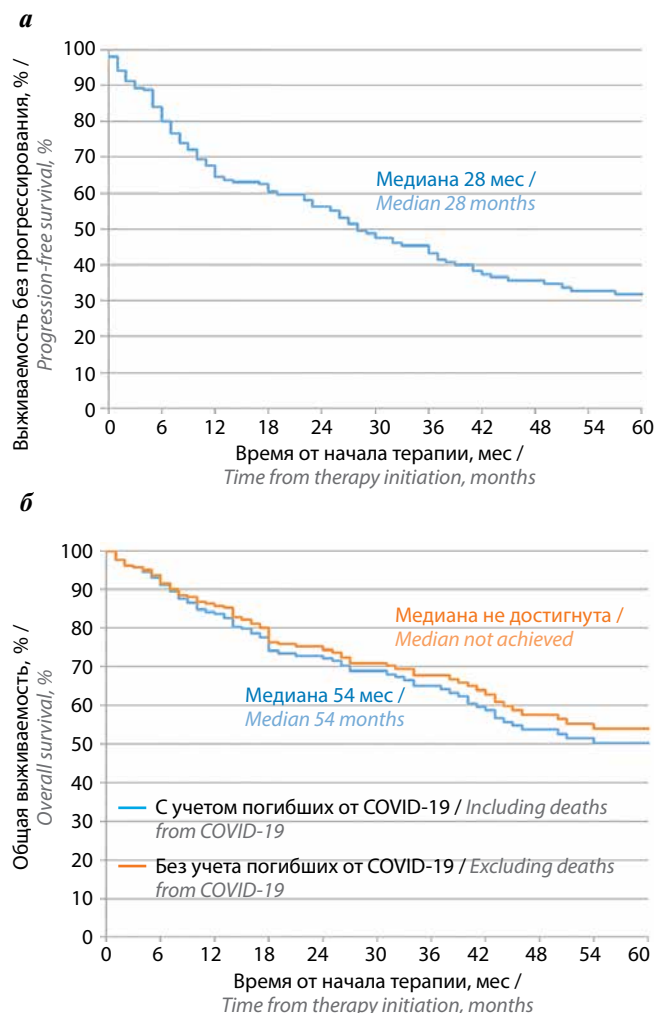


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования (а) и общая выживаемость (б) пациентов с миелофиброзом, получавших руксолитиниб, с учетом и без учета погибших от COVID-19 ($n = 206$)

Fig. 5. Progression-free survival (a) and overall survival (b) of myelofibrosis patients treated with ruxolitinib, including and excluding deaths from COVID-19 ($n = 206$)

могли ассоциироваться с лучшим или худшим прогнозом терапии руксолитинибом и повлиять на показатели выживаемости. К ним были отнесены возраст, пол больных, длительность ХМПН, степень риска по шкале DIPSS, вариант МФ (первичный или вторичный; первичный, или постполицитемический, или посттромбоцитемический), факт в анамнезе терапии гидроксикарбамидом, факт в анамнезе терапии интерфероном, наличие симптомов опухолевой интоксикации, размер селезенки, количество лейкоцитов, количество тромбоцитов, уровень гемоглобина, степень фиброза перед началом терапии руксолитинибом, наличие тромбозов до, а также в процессе лечения руксолитинибом, линия терапии руксолитинибом (1-я или последующие).

Как выяснилось, возраст пациентов имел статистически значимое влияние на показатели как ОВ, так и ВБП. В обоих случаях показатели выживаемости были выше у пациентов моложе 60 лет ($n = 131$) по сравнению с более возрастными (≥ 60 лет; $n = 75$) (для ОВ $p < 0,01$; для ВБП $p < 0,05$). В группе более молодых пациентов 5-летняя ОВ составила 57 %, при этом медиана ОВ не была достигнута, в группе более старшей возрастной категории – 41 %, медиана – 39 мес. Для ВБП те же показатели составили соответственно 37 % и 36 мес, 22 % и 17 мес, т.е. медиана отличалась в 2 раза (рис. 6).

Пол больных не имел значения для показателей выживаемости: среди мужчин и женщин 5-летняя ВБП составила 33 и 34 % соответственно, а ОВ в обеих гендерных группах оказалась равной 54 %.

Длительность ХМПН от времени его диагностики до начала терапии руксолитинибом также не коррелировала достоверно с показателями выживаемости. В исследовании оценивали группы больных с продолжительностью заболевания менее 12 мес ($n = 33$), от 12 до 60 мес ($n = 57$), 60 мес и более ($n = 116$). Для них ВБП составила 41, 21, 33 %, ОВ – 56, 43, 58 % соответственно.

Важным прогностическим фактором оказалась группа риска прогрессирования заболевания по шкале DIPSS. Выявлены статистически значимые различия в показателях ВБП между группами низкого и высокого риска ($p < 0,05$), а также ОВ между группами: низкого и промежуточного-1 ($p > 0,05$), низкого и промежуточного-2 ($p < 0,05$), низкого и высокого ($p < 0,05$), промежуточного-1 и промежуточного-2 ($p < 0,05$), промежуточного-1 и высокого ($p < 0,05$), промежуточного-2 и высокого ($p < 0,05$) риска. Показатели 5-летней ВБП и ОВ в группе низкого риска составили 52 и 72 %, промежуточного-1 – 30 и 64 %, промежуточного-2 – 30 и 50 %, высокого – 16 и 27 % соответственно. При низком риске прогрессирования заболевания медианы ВБП и ОВ не достигнуты; при промежуточном-1 риске медиана ВБП составила 28 мес, медиана ОВ также не достигнута; при промежуточном-2 риске значения ВБП и ОВ составили 30 и 54 мес, при высоком – 18 и 43 мес соответственно (рис. 7).

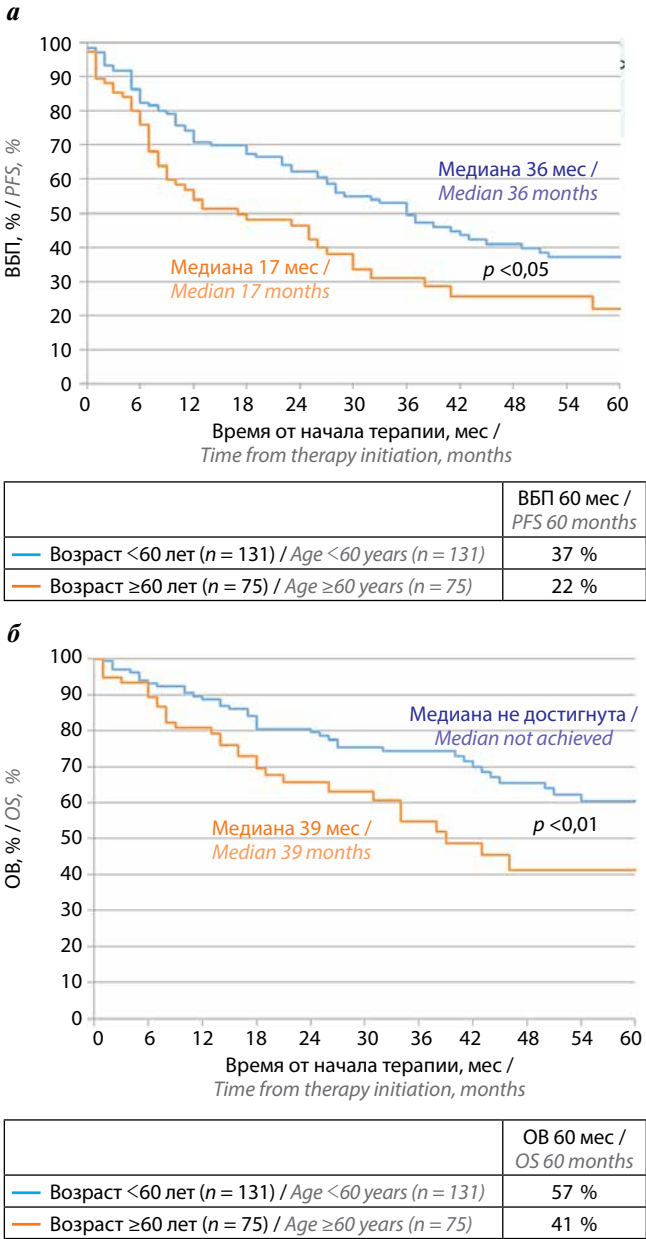


Рис. 6. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) (а) и общая выживаемость (ОВ) (б) пациентов с миелофиброзом, получавших руксолитиниб, в зависимости от возраста
Fig. 6. Progression-free survival (PFS) (a) and overall survival (OS) (b) of myelofibrosis patients treated with ruxolitinib, depending on age

Вариант МФ не оказал статистически значимого влияния на ВБП, однако показатели 5-летней выживаемости у больных первичным МФ были значительно хуже (29 %), чем при постполицитемическом (41 %) и посттромбоцитемическом (40 %) МФ. При этом обнаружены статистически значимые различия в показателях ОВ при первичном и постполицитемическом МФ ($p < 0,05$). В первом случае 5-летняя ОВ составила 49 %, во втором – 73 %. В группе больных посттромбоцитемическим МФ ОВ оказалась сопоставимой с таковой при первичном МФ – 46 %, статистически значимых различий, касающихся этой группы, не найдено. Кроме этого, именно у этой когорты больных

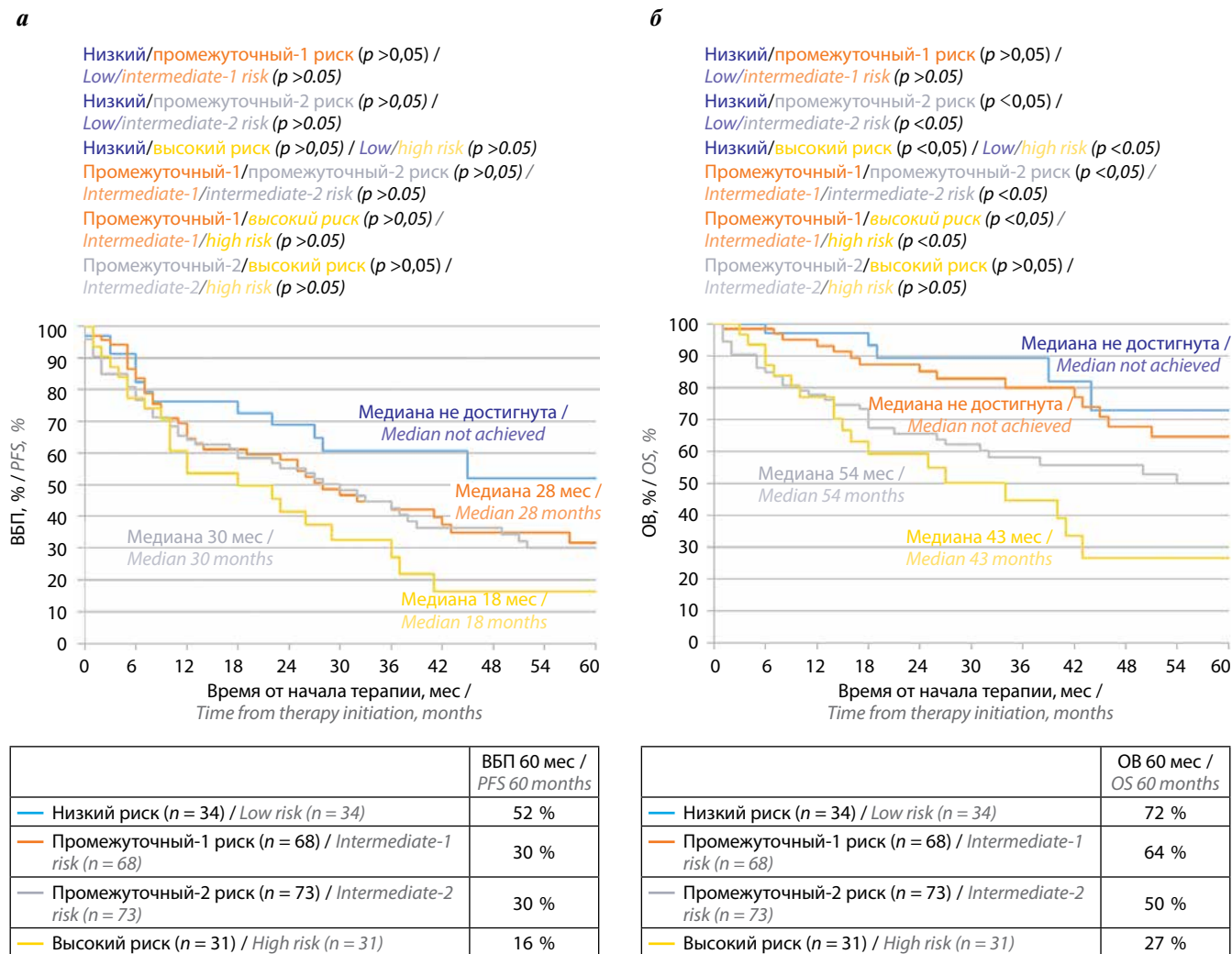


Рис. 7. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) (а) и общая выживаемость (ОВ) (б) пациентов с миелофиброзом, получавших руксолитиниб, в зависимости от группы риска по шкале DIPSS (Динамическая международная прогностическая шкала)
Fig. 7. Progression-free survival (PFS) (a) and overall survival (OS) (б) of myelofibrosis patients treated with ruxolitinib, depending on DIPSS risk group (Dynamic International Prognostic Scoring System)

выявлен самый низкий показатель медианы ОВ — 26 мес (при первичном МФ — 54 мес, при постполициитемическом медиана не достигнута) (рис. 8).

На показатели ВБП отрицательно влиял факт терапии ХМПН гидроксикарбамидом ($p < 0,05$). К 5 годам в группе больных, ранее не получавших препарат ($n = 28$), ВБП соответствовала 52 %, при этом медиана ВБП не была достигнута, в группе пациентов, получавших ранее гидроксикарбамид ($n = 178$), эти показатели составили соответственно 29 % и 26 мес (рис. 9). Существенных различий в показателях ОВ в указанных группах не выявлено, у пациентов, ранее не применявших и применявших препарат, 5-летняя ОВ составила 60 и 53 % соответственно, медиана ОВ в обеих группах не достигнута.

При этом использование интерферона α для терапии ХМПН оказалось прогностически благоприятным и привело к статистически значимым различиям в показателях ВБП ($p < 0,05$) и ОВ ($p < 0,05$). В когорте

пациентов, получавших интерферон ($n = 44$), 5-летние ВБП и ОВ соответствовали 51 и 73 %, при этом медианы ВБП и ОВ не были достигнуты. У больных, в лечении которых интерферон не был использован ($n = 162$), ВБП и ОВ соответствовали 27 и 49 %, а их медианы — 26 и 54 мес соответственно (рис. 10).

Статистически значимых различий в показателях выживаемости при МФ, протекающем с клиническими симптомами перед началом таргетной терапии ($n = 125$) и без них ($n = 81$), не выявлено. У больных с наличием симптомов 5-летняя ВБП составила 31 % (медиана ВБП 25 мес), без симптомов — 41 % (медиана 32 мес); ОВ — 50 % (медиана ОВ 54 мес) и 66 % (медиана не достигнута) соответственно.

Также статистически значимые различия в показателях как ОВ, так и ВБП не получены в группах больных с нормальным размером селезенки ($n = 14$) перед назначением руксолитиниба, с наличием спленомегалии ($n = 81$), массивной спленомегалии ($n = 111$).

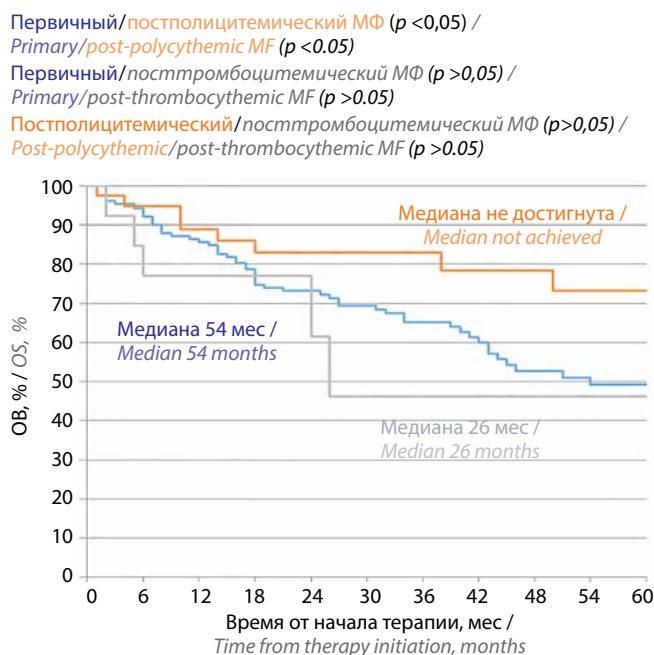
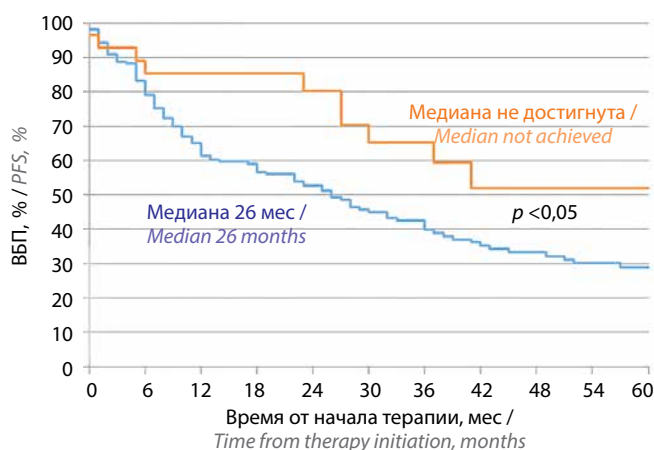


Рис. 8. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с миелофиброзом (МФ), получавших руксолитиниб, в зависимости от варианта МФ (первичный, постполицитемический, посттромбоцитемический)
Fig. 8. Overall survival (OS) of myelofibrosis (MF) patients treated with ruxolitinib, depending on MF variant (primary, post-polycythemic, post-thrombocytemic)



История терапии гидроксикарбамидом	ВБП 60 мес / PFS 60 months
Гидроксикарбамид применяли (n = 178) / Hydroxycarbamide was used (n = 178)	29 %
Гидроксикарбамид не применяли (n = 28) / Hydroxycarbamide was not used (n = 28)	52 %

Рис. 9. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) пациентов с миелофиброзом, получавших руксолитиниб, в зависимости от факта в анамнезе терапии гидроксикарбамидом
Fig. 9. Progression-free survival (PFS) of myelofibrosis patients treated with ruxolitinib, depending on history of hydroxycarbamide therapy

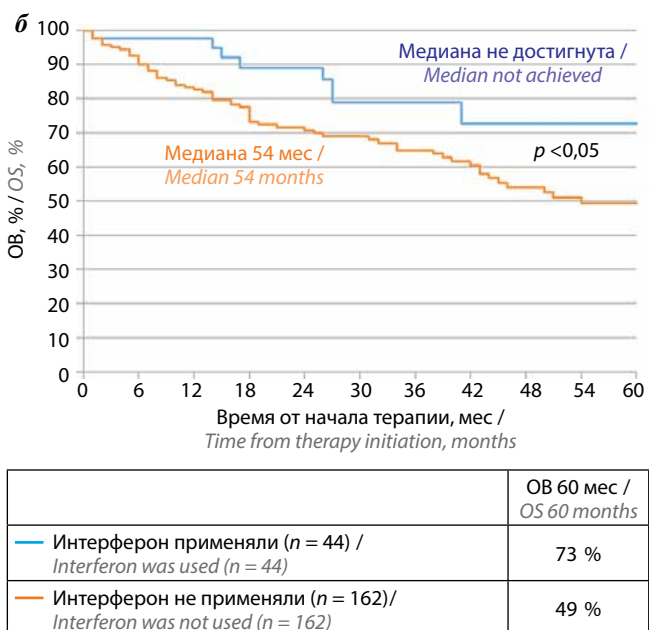
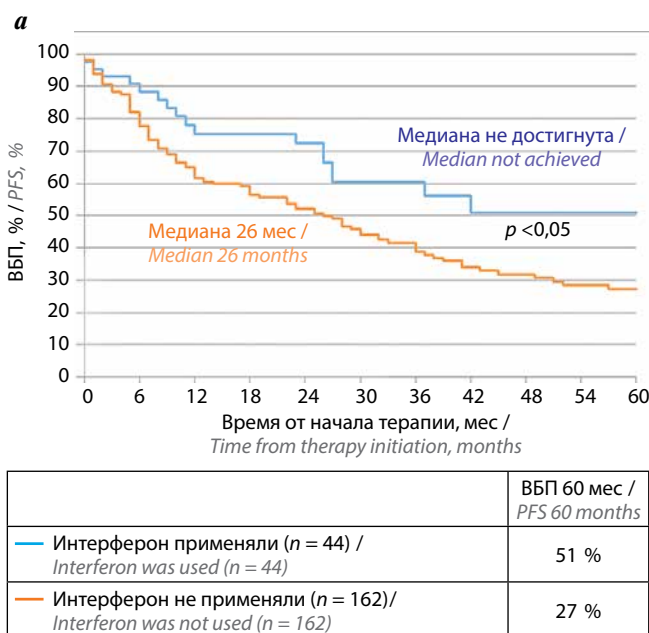


Рис. 10. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) (а) и общая выживаемость (ОВ) (б) пациентов с миелофиброзом, получавших руксолитиниб, в зависимости от факта в анамнезе терапии интерфероном
Fig. 10. Progression-free survival (PFS) (a) and overall survival (OS) (b) of myelofibrosis patients treated with ruxolitinib, depending on history of interferon therapy

Однако 5-летние показатели ВБП и ОВ в группе пациентов с нормальным размером селезенки оказались выше по сравнению с таковыми в остальных когортах, в случае ВБП — в 2 раза. ВБП в 3 группах составила соответственно 63 % (медиана не достигнута), 32 % (медиана 28 мес) и 29 % (медиана 26 мес), ОВ — 70 % (медиана не достигнута), 60 % (медиана не достигнута), 50 % (медиана 55 мес).

Для оценки важности прогностической значимости количества лейкоцитов в момент начала таргетной терапии использовали порог уровня $15 \times 10^9/\text{л}$.

Продemonстрирована важность определения этого фактора. У пациентов с уровнем лейкоцитов $<15 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 125$) и $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 69$) наблюдали статистически значимые различия в показателях ВБП и ОВ. У пациентов с меньшим или большим количеством лейкоцитов 5-летние показатели ВБП составили соответственно 36 и 25 % (медиана ВБП 33 и 17 мес), ОВ – 62 и 38 % (у больных с уровнем лейкоцитов $<15 \times 10^9/\text{л}$ медиана ОВ не достигнута, $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$ – 42 мес) (рис. 11).

Также имело место прогностическое значение количества тромбоцитов перед назначением руксолитиниба. С учетом того, что при МФ помимо нормальных значений количества тромбоцитов может наблюдаться как тромбоцитемия, так и тромбоцитоз, разбивку уровня тромбоцитов проводили по 2 индикаторам.

В соответствии с первым индикатором в качестве критериев рассматривали уровни $<50 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 30$), $50–100 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 40$), $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 136$). В указанных 3 группах 5-летняя ВБП составила соответственно 26, 30 и 34 %, медиана ВБП – 8, 26, 36 мес; 5-летняя ОВ – 45, 53 и 57 %, медиана ОВ не достигнута в 2 группах с большими значениями тромбоцитов, а в группе с количеством тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$ она составила 25 мес. При этом выявлены статистически значимые различия в показателях ВБП и ОВ между группами пациентов с уровнями тромбоцитов <50 и $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ (рис. 12).

В соответствии со вторым индикатором изучали показатели выживаемости с учетом количества тром-

боцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 70$), $100–450 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 114$) и $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 22$). Относительно показателей ВБП статистически значимых различий в группах не получено, однако имела место тенденция к ее различию между группами больных с количеством тромбоцитов <100 и $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,078$). Показатель 5-летней ВБП при уровне тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$ составил 28 %, при этом медиана ВБП – 22 мес; при уровне тромбоцитов $100–450 \times 10^9/\text{л}$ – 33 %, медиана – 33 мес; при уровне тромбоцитов $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$ – 41 %, медиана – 41 мес. Получены статистически значимые различия в показателях ОВ между когортами пациентов с количеством тромбоцитов <100 и $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,015$). Показатель 5-летней ОВ при уровне тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$ составил 48 %, при этом медиана ОВ – 45 мес; $100–450 \times 10^9/\text{л}$ – 54 %, медиана – 50 мес; $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$ – 64 %, медиана не достигнута (рис. 13).

Помимо этого, имели место статистически значимые различия в показателях ВБП и ОВ между когортами пациентов с уровнем гемоглобина $\geq 100 \text{ г/л}$ ($n = 83$) и $<100 \text{ г/л}$ ($n = 123$). В первом случае 5-летняя ВБП составила 41 %, медиана ВБП – 41 мес, во втором – 25 % и 24 мес соответственно. Для ОВ – 67 %, медиана не достигнута и 45 %, медиана 44 мес соответственно (рис. 14).

Также для показателей выживаемости больных МФ, получающих руксолитиниб, продемонстрирована значимость степени фиброза перед началом терапии. Выявлены статистически значимые различия в показателях ВБП и ОВ в группах больных с МФ1–2

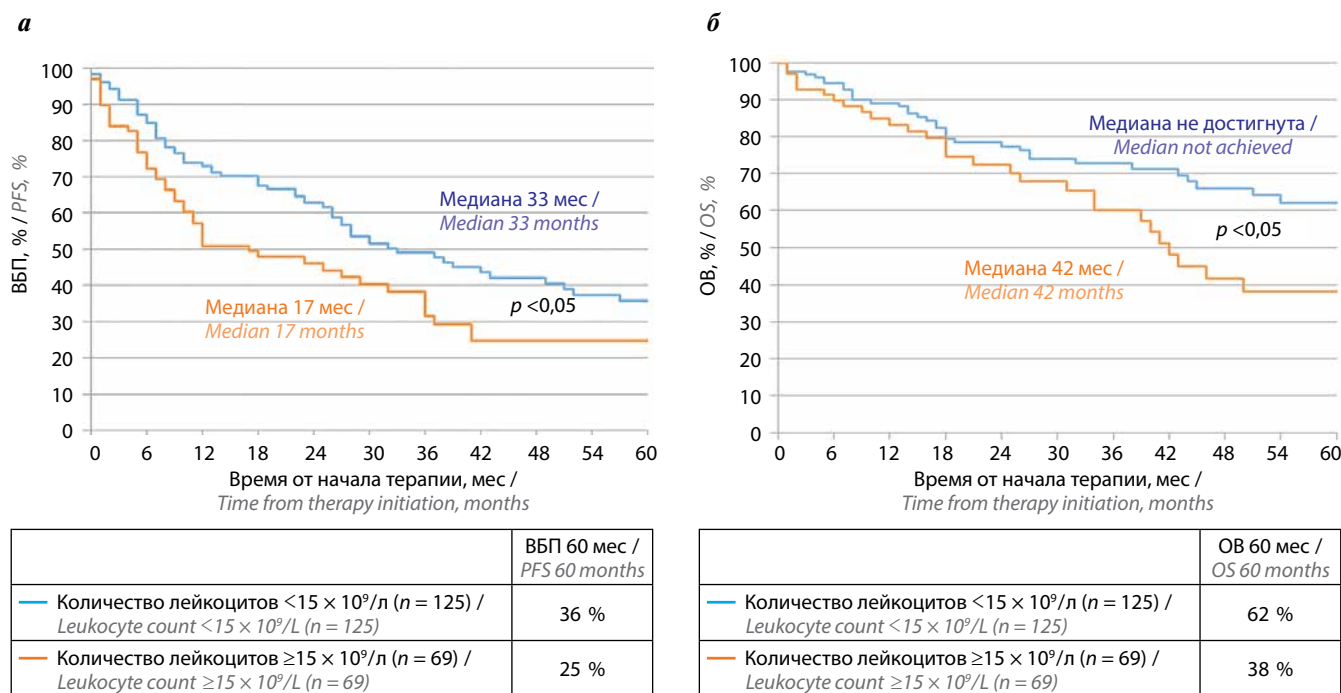
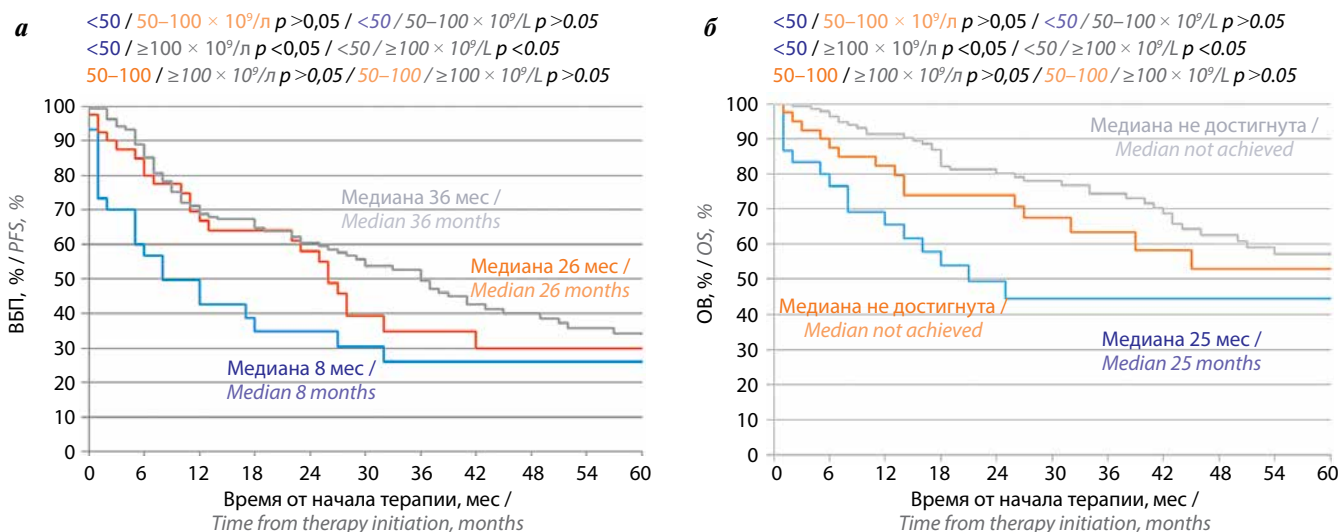


Рис. 11. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) (а) и общая выживаемость (ОВ) (б) пациентов с миелофиброзом, получавших руксолитиниб, в зависимости от количества лейкоцитов ($<15 \times 10^9/\text{л}$, $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$)

Fig. 11. Progression-free survival (PFS) (a) and overall survival (OS) (b) of myelofibrosis patients treated with ruxolitinib, depending on leukocyte count ($<15 \times 10^9/\text{L}$, $\geq 15 \times 10^9/\text{L}$)

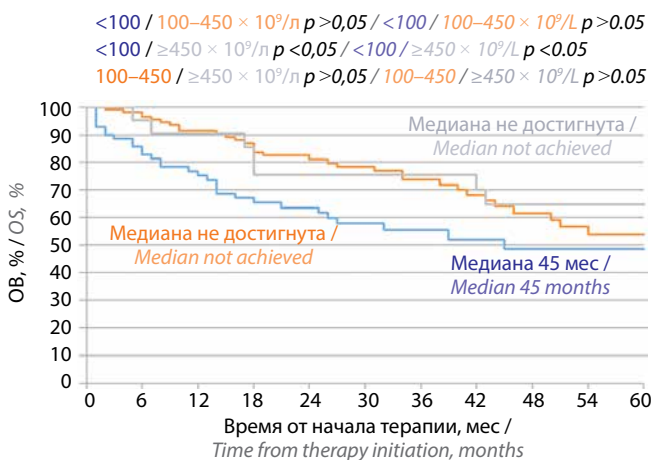


	ВБП 60 мес / PFS 60 months
— Количество тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 30$) / Platelet count $<50 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 30$)	26 %
— Количество тромбоцитов $50-100 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 40$) / Platelet count $50-100 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 40$)	30 %
— Количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 136$) / Platelet count $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 136$)	34 %

	ОБ 60 мес / OS 60 months
— Количество тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 30$) / Platelet count $<50 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 30$)	45 %
— Количество тромбоцитов $50-100 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 40$) / Platelet count $50-100 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 40$)	53 %
— Количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 136$) / Platelet count $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 136$)	57 %

Рис. 12. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) (а) и общая выживаемость (ОБ) (б) пациентов с миелофиброзом, получавших руксолитиниб, в зависимости от количества тромбоцитов ($<50 \times 10^9/\text{л}$, $50-100 \times 10^9/\text{л}$, $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$)

Fig. 12. Progression-free survival (PFS) (a) and overall survival (OS) (b) of myelofibrosis patients treated with ruxolitinib, depending on platelet count ($<50 \times 10^9/\text{L}$, $50-100 \times 10^9/\text{L}$, $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$)



	ОБ 60 мес / OS 60 months
— Количество тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 70$) / Platelet count $<100 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 70$)	48 %
— Количество тромбоцитов $100-450 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 114$) / Platelet count $100-450 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 114$)	54 %
— Количество тромбоцитов $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 22$) / Platelet count $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 22$)	64 %

Рис. 13. Общая выживаемость (ОБ) пациентов с миелофиброзом, получавших руксолитиниб, в зависимости от количества тромбоцитов ($<100 \times 10^9/\text{л}$, $100-450 \times 10^9/\text{л}$, $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$)

Fig. 13. Overall survival (OS) of myelofibrosis patients treated with ruxolitinib, depending on platelet count ($<100 \times 10^9/\text{L}$, $100-450 \times 10^9/\text{L}$, $\geq 450 \times 10^9/\text{L}$)

($n = 115$) и МФЗ ($n = 91$). При МФ1–2 пятилетняя ВБП составила 38 %, медиана ВБП — 33 мес, при МФЗ эти показатели соответствовали 24 % и 25 мес. Данные параметры относительно ОБ — 62 %, медиана не достигнута и 44 %, медиана 45 мес соответственно (рис. 15).

Учитывая, что факт развития тромбозов при ХМПН играет крайне отрицательную роль относительно прогноза выживаемости, в работе также рассматривали критерии наличия ($n = 21$) или отсутствия ($n = 185$) тромбозов в анамнезе и наличия ($n = 7$) или отсутствия ($n = 199$) их в период терапии руксолитинибом. Статистически значимых различий в группах больных, разделенных по этим критериям, не получено. У пациентов с наличием или отсутствием тромбозов в анамнезе 5-летняя ВБП составила 40 и 31 %, а в период проведения таргетной терапии — 27 и 32 % соответственно. При этом, как ни странно, показатель медианы ВБП в обоих случаях был несколько (статистически незначимо) выше у пациентов с тромбозами обеих групп. К 5 годам лечения руксолитинибом в когортах пациентов с наличием или отсутствием тромбозов в анамнезе ОБ составила 65 и 52 %, а в период проведения таргетной терапии — 64 и 54 % соответственно. Медиана ОБ во всех группах не достигнута.

Статистически значимых различий в показателях выживаемости в когортах больных, получающих

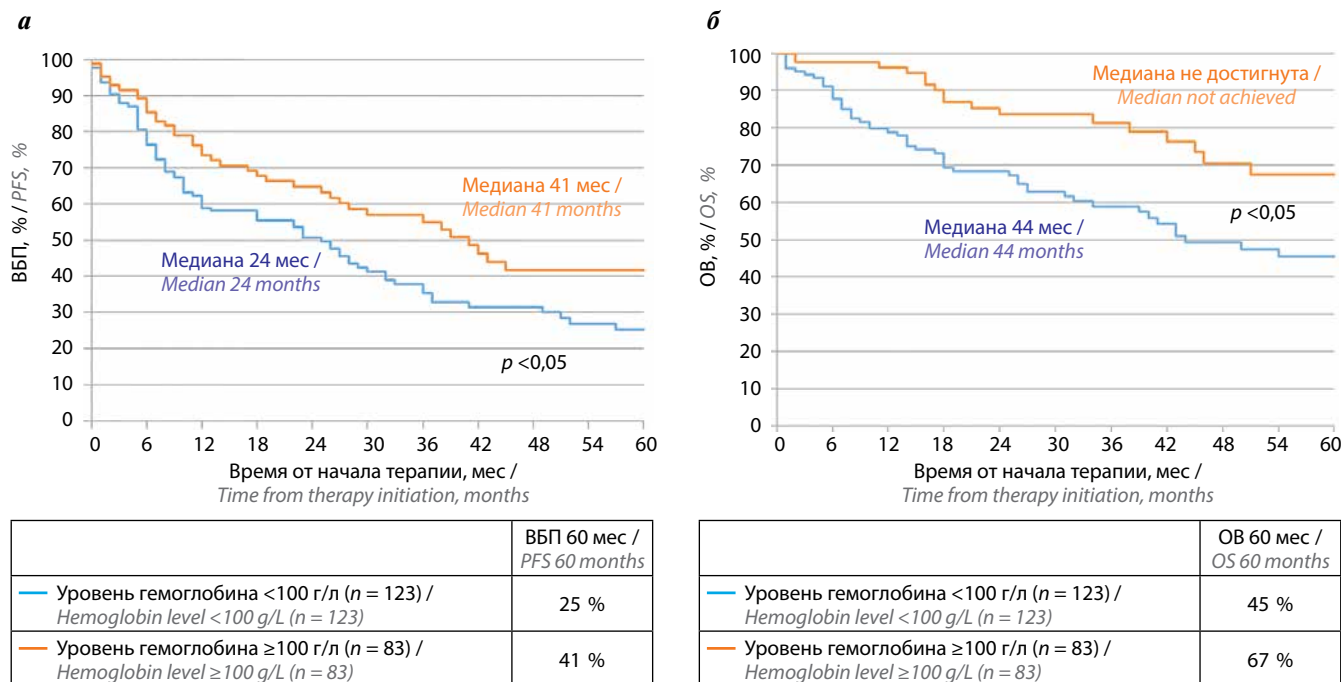


Рис. 14. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) (а) и общая выживаемость (ОВ) (б) пациентов с миелофиброзом, получавших руксолитиниб, в зависимости от уровня гемоглобина (<100 г/л, ≥100 г/л) перед началом таргетной терапии

Fig. 14. Progression-free survival (a) and overall survival (b) of myelofibrosis patients treated with ruxolitinib, depending on hemoglobin level (<100 g/L, ≥100 g/L) before starting targeted therapy

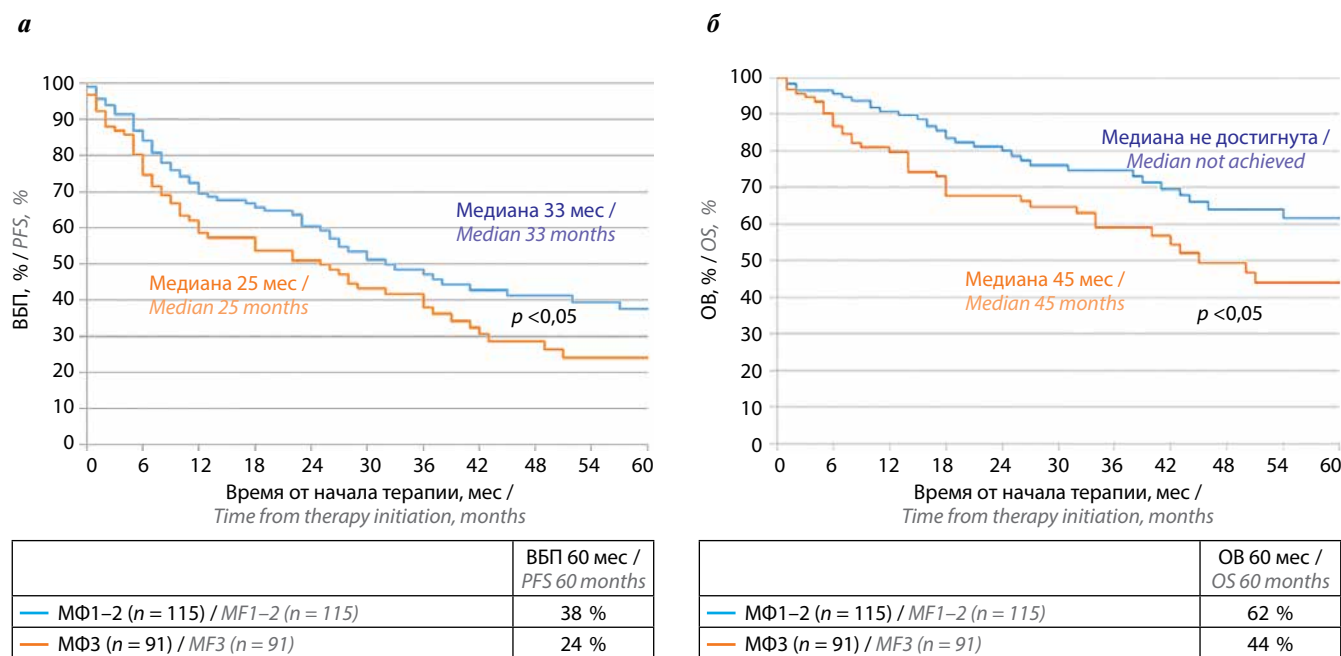


Рис. 15. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) (а) и общая выживаемость (ОВ) (б) пациентов с миелофиброзом, получавших руксолитиниб, в зависимости от степени фиброза

Fig. 15. Progression-free survival (PFS) (a) and overall survival (OS) (b) of myelofibrosis patients treated with ruxolitinib, depending on degree of fibrosis

руксолитиниб в 1-й линии терапии и ранее получавших циторедуктивную терапию, не обнаружено. Тем не менее показатель ВБП у 8 пациентов с первичным МФ, получавших таргетную терапию в 1-й линии, к 2 годам составил 87 %, к 5 годам — 46 %, а в группе 146 больных с первичным МФ, ранее получавших лечение, эти

показатели соответствовали 55 и 29 %. Имелась тенденция и к различию показателей медианы ВБП: в первом случае он составил 41 мес, во втором — 26 мес. Различий в 2 группах тех же показателей для ОВ не наблюдалось, 2- и 5-летняя ОВ составила соответственно 44 и 50 %, медиана ОВ — 43 и 41 мес.

В настоящей работе не рассматривали влияние генетических (цитогенетических, молекулярно-генетических) параметров на эффективность терапии и показатели выживаемости пациентов с МФ при терапии руксолитинибом, так как данный материал авторами был опубликован ранее [13].

Обсуждение

На современном этапе накоплен долгосрочный опыт применения руксолитиниба в лечении МФ как в рамках клинических исследований, так и в реальной клинической практике. Несомненно, результаты многолетнего использования препарата на больших когортах больных в различных центрах крайне важны. Они позволяют оценить возможности препарата при длительном применении, определить факторы, влияющие на эффективность терапии и показатели выживаемости.

В настоящей работе представлены данные многолетней терапии руксолитинибом (максимальный срок наблюдения 116 мес, т.е. почти 10 лет) пациентов с первичным и вторичным МФ, подавляющее большинство из которых (197 из 206) имели резистентность к стандартному лечению гидроксикарбамидом, а также в случаях вторичного МФ и группы низкого риска первичного МФ — к препаратам интерфероновой группы. Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность препарата в достижении клинико-гематологического ответа на терапию, у ряда пациентов — молекулярного.

В сравнении с 3-летним анализом международных рандомизированных исследований COMFORT-I и COMFORT-II можно отметить сходную динамику снижения спленомегалии у пациентов, получавших терапию руксолитинибом. В исследовании COMFORT-I у 59,4 % пациентов зафиксировано более чем 35 % уменьшение объема селезенки [27]. В исследовании COMFORT-II получена вероятность достижения ответа селезенки 51 % к 3 годам терапии руксолитинибом [28]. В представленной работе получены сопоставимые результаты: доля пациентов со спленомегалией снизилась на 55 % к 3 годам терапии руксолитинибом. В итальянском исследовании MYNERVA получен несколько лучший ответ со стороны селезенки (у 68 % пациентов) при сходном проценте больных с массивной спленомегалией (55 % в сравнении с 54 % в настоящем исследовании) [29].

Отмечены сопоставимые результаты представленного в данной работе исследования, касающиеся снижения клинической симптоматики, с данными других работ. Как и в других исследованиях, уменьшение, а в ряде случаев купирование симптоматики начало происходить уже в первые месяцы лечения руксолитинибом. Однако на ранних сроках терапии симптоматический ответ в данной работе был несколько ниже, чем в ряде других исследований. Так, в представленной работе к 3 мес терапии он составил 42 %, к 6 мес — 61 %, а в работе F. Palandri и соавт. эти показатели достигали 78,4 и 85,5 % соответственно. В дальнейшем частота достижения ответа стала сопоставимой. Например, к 3 годам терапии купирование клинических симптомов в настоящей работе констатировано у 94 % больных, а в работе итальянских авторов — у 89,3 % [30]. В международном исследовании JUMP к этому сроку лечения руксолитинибом показатель составил 89,8 % [31].

Гематологические показатели (уровень гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов) в процессе терапии руксолитинибом в настоящей работе имели положительную динамику, при этом в отличие от данных целого ряда исследований [32, 33] в начале лечения не наблюдались существенное снижение уровня тромбоцитов и развитие анемии.

Показатели 5-летней ВБП в представленном исследовании сопоставимы для больных группы высокого риска по DIPSS с результатами 4,6-летней ВБП в международном рандомизированном исследовании JUMP (16 и 15 % соответственно). В то же время для групп промежуточного-1/-2 и низкого риска показатели ВБП ниже, чем в международном исследовании [34].

Что касается ОВ, то ее медиана в исследовании ERNEST составила 6,2 года [21], а в настоящей работе при 5-летней оценке медиана ОВ не достигнута. Однако показатель 5-летней ОВ в ERNEST составил 59 % [21], а в настоящем исследовании он оказался несколько ниже — 54 %.

Ранее были выделены факторы, которые оказывали отрицательное влияние на течение МФ [6–8, 15–19, 35]. С момента появления руксолитиниба исследователи пытались выделить те параметры, которые оставались существенными для прогноза таргетной терапии [13, 21, 28, 30, 36, 37]. Однако значимость параметров в публикациях различалась. Отрицательное значение в некоторых работах имели пожилой возраст [21], мужской пол [21], продвинутая фаза заболевания [30], длительность ХМПН до назначения руксолитиниба [30], более высокая степень фиброза костного мозга [36], более низкая доза руксолитиниба [30], меньшая редукция объема (размера) селезенки в процессе терапии [28, 37].

В процессе данного исследования также были определены факторы, которые повлияли на показатели ВБП и ОВ.

Статистически значимые различия в показателях ВБП были получены у больных моложе или старше 60 лет ($p < 0,05$), с разной степенью риска (низкой или высокой) по шкале DIPSS ($p < 0,05$), получавших или не получавших ранее терапию гидроксикарбамидом и интерфероном ($p < 0,05$ для каждого), с количеством лейкоцитов перед началом терапии руксолитинибом ≥ 15 или $< 15 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), с количеством тромбоцитов < 50 или $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), с уровнем гемоглобина ≥ 100 или < 100 г/л ($p < 0,05$), со степенью фиброза МФ1–2 или МФ3 ($p < 0,05$).

При этом такие факторы, как пол больных, длительность ХМПН, вариант МФ (первичный или вторичный; первичный или постполицитемический, первичный или посттромбоцитомический), наличие симптомов опухолевой интоксикации, размер селезенки, наличие тромбозов до, а также в процессе лечения руксолитинибом, линия терапии руксолитинибом при первичном МФ (1-я или последующие), не имели статистической значимости.

Для показателя ОВ статистически значимыми были возраст моложе или старше 60 лет ($p < 0,01$); разная степень риска по шкале DIPSS между группами высокого (высокого и промежуточного-2) и низкого (промежуточного-1 и низкого) риска ($p < 0,05$); вариант МФ первичный или постполицитемический ($p < 0,05$); факт терапии интерфероном (между больными, получавшими или не получавшими ранее терапию; $p < 0,05$); количество лейкоцитов ≥ 15 или $< 15 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$); количество тромбоцитов < 50 или $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$) и < 100 или $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,015$); уровень гемоглобина ≥ 100 или < 100 г/л ($p < 0,05$); степень фиброза между группами пациентов с МФ1–2 и МФ3 ($p < 0,05$).

Пол пациентов, длительность ХМПН, факт в анамнезе терапии гидроксикарбамидом, наличие симптомов опухолевой интоксикации, размер селезенки, наличие тромбозов до, а также в процессе лечения руксолитинибом, линия терапии руксолитинибом (1-я или последующие) не оказали статистически зна-

чимого влияния на показатели ОВ (не коррелировали с показателями ОВ).

Несмотря на отсутствие достоверных корреляций ($p > 0,05$), обращают на себя внимание различия показателей 5-летней ВБП: в 1,5 раза у больных с первичным МФ по сравнению с постполицитемическим и посттромбоцитомическим; в 2 раза у пациентов с нормальным размером селезенки и имеющих спленомегалию; в 1,5 раза у пациентов с первичным МФ, получавших таргетную терапию в 1-й линии и ранее получавших другое лечение. Также обращают на себя внимание некоторые заметные, но не имеющие статистической значимости ($p > 0,05$) различия в показателях ОВ. Так, в группе больных с нормальным размером селезенки, по сравнению с когортой больных со спленомегалией, показатель 5-летней ОВ был выше на 10 %. Кроме того, имело место его 10 % различие у пациентов с отсутствием или наличием тромбозов.

Заключение

Результаты проведенного исследования продемонстрировали долгосрочную эффективность монотерапии руксолитинибом первичного и вторичного МФ. В процессе анализа выявлены гендерные, возрастные, клинико-лабораторные, морфологические факторы прогноза МФ при терапии руксолитинибом, что крайне важно для последующей выработки тактики лечения больных с данной патологией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brunner A.M., Hobbs G., Jalbut M.M. et al. A population-based analysis of second malignancies among patients with myeloproliferative neoplasms in the SEER database. *Leuk Lymphoma* 2016;57(5):1197–100. DOI: 10.3109/10428194.2015.1071490
2. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Available at: <https://seer.cancer.gov/>
3. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Критерии диагностики и современные методы лечения первичного миелофиброза. Вестник гематологии 2013;9(3):44–78. Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Diagnostic criteria and modern management of primary myelofibrosis. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2013;9(3):44–78. (In Russ.).
4. Cervantes F., Dupriez B., Passamonti F. et al. Improving survival trends in primary myelofibrosis: an international study. *J Clin Oncol* 2012;30(24):2981–7. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.0240
5. Mesa R.A., Niblack J., Wadleigh M. et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer* 2007;109(1):68–76. DOI: 10.1002/cncr.22365
6. Cervantes F., Dupriez B., Pereira A. et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009;113(13):2895–901. DOI: 10.1182/blood-2008-07-170449
7. Passamonti F., Cervantes F., Vannucchi A.M. et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010;115(9):1703–8. DOI: 10.1182/blood-2009-09-245837
8. Gangat N., Caramazza D., Vaidya R. et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011;29(4):392–7. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.2446
9. Guglielmelli P., Coltro G., Mannelli F. et al. *ASXL1* mutations are prognostically significant in PMF, but not MF following essential thrombocythemia or polycythemia vera. *Blood Adv* 2022;6(9):2927–31. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006350
10. Kim S.Y., Im K., Park S.N. et al. *CALR*, *JAK2*, and *MPL* mutation profiles in patients with four different subtypes of myeloproliferative neoplasms: primary myelofibrosis, essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myeloproliferative neoplasm, unclassifiable. *Am J Clin Pathol* 2015;143(5):635–44. DOI: 10.1309/AJCPAAC16LIWZMM
11. Song J., Hussaini M., Zhang H. et al. Comparison of the mutational profiles of primary myelofibrosis, polycythemia vera, and essential thrombocytosis. *Am J Clin Pathol* 2017;147(5):444–52. DOI: 10.1093/ajcp/aqw222
12. Rolles B., Mullally A. Molecular pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Curr Hematol Malig Rep* 2022;17(6):319–29. DOI: 10.1007/s11899-022-00685-1
13. Виноградова О.Ю., Шихбаева Д.И., Кобзев Ю.Н. и др. Молекулярные маркеры как возможные предикторы эффективности таргетной терапии миелофиброза: одноцентровое ис

- следование. Онкогематология 2023;18(4):115–34. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-115-134>
- Vinogradova O.Yu., Shikhhabaeva D.I., Kobzev Yu.N. et al. Molecular markers as possible efficacy predictors of targeted therapy for myelofibrosis: single-center study. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4):115–34. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-115-134>
14. Verma T., Papadantonakis N., Peker Barclift D., Zhang L. Molecular genetic profile of myelofibrosis: implications in the diagnosis, prognosis, and treatment advancements. *Cancers (Basel)* 2024;16(3):514. DOI: 10.3390/cancers16030514
15. Tefferi A., Guglielmelli P., Lasho T.L. et al. MIPSS70+ version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1769–70. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.9867
16. Guglielmelli P., Lasho T.L., Rotunno G. et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2018;36(4):310–8. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.4886
17. Tefferi A., Guglielmelli P., Nicolosi M. et al. GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *Leukemia* 2018;32(7):1631–42. DOI: 10.1038/s41375-018-0107-z
18. 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(12):2726–31. DOI: 10.1038/leu.2017.169
19. Gagekmann N., Ditschkowski M., Bogdanov R. et al. Comprehensive clinical-molecular transplant scoring system for myelofibrosis undergoing stem cell transplantation. *Blood* 2019;133(20):2233–42. DOI: 10.1182/blood-2018-12-890889
20. Pemmaraju N., Bose P., Rampal R. et al. Ten years after ruxolitinib approval for myelofibrosis: a review of clinical efficacy. *Leuk Lymphoma* 2023;64(6):1063–81. DOI: 10.1080/10428194.2023.2196593
21. Guglielmelli P., Gharardi A., Carobbio A. et al. Impact of ruxolitinib on survival of patients with myelofibrosis in the real world: update of the ERNEST Study. *Blood Adv* 2022;6(2):373–5. DOI: 10.1182/bloodadvances.202106006
22. 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
23. Tefferi A., Thiele J., Orazi A. et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007;110(4):1092–7. DOI: 10.1182/blood-2007-04-083501
24. Ионов Т.И., Виноградова О.Ю., Ефремова Е.В. и др. Разработка и результаты апробации русской версии опросника MPN10 для оценки симптомов у пациентов с миелолифферативными новообразованиями с учетом международных рекомендаций. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2020;13(2):176–84. Ionova T.I., Vinogradova O.Yu., Efremova E.V. et al. Development and validation results of the Russian MPN10 questionnaire version for symptom assessment in patients with myeloproliferative neoplasms compliant with international recommendations. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2020;13(2):176–84. (In Russ.).
25. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелолифферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.) *Клиническая онкогематология* 2021;14(2):262–98. Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Subortseva I.N. et al. National Clinical Guidelines on diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative neoplasms polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis) (edition 2020). *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2021;14(2):262–98. (In Russ.).
26. Tefferi A., Cervantes F., Mesa R. et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood* 2013;122(8):1395–8. DOI: 10.1182/blood-2013-03-488098
27. Verstovsek S., Mesa R.A., Gotlib J. et al. COMFORT-I investigators. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J Hematol Oncol* 2017;10(1):55. DOI: 10.1186/s13045-017-0417-z
28. Harrison C.N., Vannucchi A.M., Kiladjian J.J. et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis [published correction appears in *Leukemia* 2017;31(3):775]. *Leukemia* 2016;30(8):1701–7. DOI: 10.1038/leu.2016.148
29. Coltro G., Sant'Antonio E., Palumbo G.A. et al. Assessment of the efficacy and tolerability of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis patients in a real-life setting: an Italian MYNERVA Project. *Cancer Med* 2023;12(7):8166–71. DOI: 10.1002/cam4.5618
30. Palandri F., Palumbo G.A., Bonifacio M. et al. Baseline factors associated with response to ruxolitinib: an independent study on 408 patients with myelofibrosis. *Oncotarget* 2017;8(45):79073–86. DOI: 10.18632/oncotarget.18674
31. Gupta V., Griesshammer M., Martino B. et al. Analysis of predictors of response to ruxolitinib in patients with myelofibrosis in the phase 3b expanded-access JUMP study. *Leuk Lymphoma* 2021;62(4):918–26. DOI: 10.1080/10428194.2020.1845334
32. Verstovsek S., Mesa R.A., Gotlib J. et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica* 2013;98(12):1865–71. DOI: 10.3324/haematol.2013.092155
33. Cervantes F., Vannucchi A.M., Kiladjian J.J. et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis [published correction appears in *Blood* 2016;128(25):3013]. *Blood* 2013;122(25):4047–53. DOI: 10.1182/blood-2013-02-485888
34. Passamonti F., Gupta V., Martino B. et al. Comparing the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with Dynamic International Prognostic Scoring System low-, intermediate-1-, intermediate-2-, and high-risk myelofibrosis in JUMP, a Phase 3b, expanded-access study. *Hematol Oncol* 2021;39(4):558–6. DOI: 10.1002/hon.2898
35. Barosi G., Massa M., Campanelli R. et al. Primary myelofibrosis: older age and high JAK2V617F allele burden are associated with elevated plasma high-sensitivity C-reactive protein levels and a phenotype of progressive disease. *Leuk Res* 2017;60:18–23. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.06.004
36. Palandri F., Al-Ali H.K., Guglielmelli P. et al. Impact of bone marrow fibrosis grade on response and outcome in patients with primary myelofibrosis treated with ruxolitinib: a post-hoc analysis of the JUMP study. *EHA 2021. Abstract EP1092*.
37. Vannucchi A.M., Kantarjian H.M., Kiladjian J.J. et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica* 2015;100(9):1139–45. DOI: 10.3324/haematol.2014.119545

Вклад авторов

О.Ю. Виноградова: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, окончательное одобрение рукописи, административная поддержка;
М.М. Панкрашкина, А.Л. Неверова, Д.И. Шихбабаева: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;
М.А. Мурзабекова, А.В. Попова, В.П. Косенкова, Л.Б. Егорян: сбор и обработка данных;
М.В. Черников: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных;
В.В. Птушкин: окончательное одобрение рукописи, административная поддержка.

Authors' contributions

O.Yu. Vinogradova: concept and design development, data analysis and interpretation, article writing, final article approval, administrative support;
M.M. Pankrashkina, A.L. Neverova, D.I. Shikhbabaeva: data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing;
M.A. Murzabekova, A.V. Popova, V.P. Kosenkova, L.B. Egoryan: data collection and processing;
M.V. Chernikov: data collection and processing, data analysis and interpretation;
V.V. Ptushkin: final article approval, administrative support.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Ю. Виноградова / O.Yu. Vinogradova: <https://orcid.org/0000-0002-3669-0141>
М.М. Панкрашкина / M.M. Pankrashkina: <https://orcid.org/0000-0002-5658-9729>
А.Л. Неверова / A.L. Neverova: <https://orcid.org/0000-0001-9524-7070>
Д.И. Шихбабаева / D.I. Shikhbabaeva: <https://orcid.org/0000-0002-1384-1621>
М.А. Мурзабекова / M.A. Murzabekova: <https://orcid.org/0009-0002-9306-0960>
М.В. Черников / M.V. Chernikov: <https://orcid.org/0000-0002-7869-209X>
А.В. Попова / A.V. Popova: <https://orcid.org/0000-0001-5376-7473>
В.П. Косенкова / V.P. Kosenkova: <https://orcid.org/0009-0001-2974-4973>
Л.Б. Егорян / L.B. Egoryan: <https://orcid.org/0000-0001-8077-5225>
В.В. Птушкин / V.V. Ptushkin: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6050>

Конфликт интересов

О.Ю. Виноградова, М.М. Панкрашкина, Д.И. Шихбабаева: лекторские гонорары, участие в клинических исследованиях ООО «Новартис фарма».
А.Л. Неверова, М.А. Мурзабекова, М.В. Черников, А.В. Попова, В.П. Косенкова, Л.Б. Егорян заявляют об отсутствии конфликта интересов.
В.В. Птушкин: лекторские гонорары ООО «Новартис фарма».

Conflict of interest

O.Yu. Vinogradova, M.M. Pankrashkina, D.I. Shikhbabaeva: lecture fees, participation in clinical studies of Novartis Pharma LLC.
A.L. Neverova, M.A. Murzabekova, M.V. Chernikov, A.V. Popova, V.P. Kosenkova, L.B. Egoryan: declare that there is no conflict of interest.
V.V. Ptushkin: lecture fees from Novartis Pharma LLC.

Финансирование. Статья подготовлена по результатам исследований, выполненных за счет бюджетных средств по государственному заданию ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы».
Funding. The article was prepared based on the results of studies carried out at the expense of budgetary funds on the state assignment of the S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Московского городского гематологического центра ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы».
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Moscow City Hematology Center, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-34-44>



Иммунная тромбоцитопения: обзор литературы

С.Г. Захаров

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

Контакты: Сергей Геннадьевич Захаров hematologymoniki@mail.ru

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – аутоиммунное заболевание, сопровождающееся снижением количества тромбоцитов, что зачастую приводит к развитию кровотечений. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что низкое количество тромбоцитов при ИТП – результат действия множества факторов, включая нарушение тромбоцитопоэза и изменения иммунного ответа, приводящих к разрушению тромбоцитов. ИТП – гетерогенное заболевание с трудно прогнозируемым течением. В значительном количестве случаев оно переходит в хроническую форму, требующую длительного поддерживающего лечения, что приводит к повышению риска геморрагических осложнений и снижению качества жизни. Более глубокое понимание этиологии и патогенеза этого заболевания позволяет выявить потенциальные терапевтические мишени для разработки новых эффективных методов лечения. В данном обзоре суммированы последние достижения в изучении патофизиологии ИТП, дана оценка текущих терапевтических стратегий и методов прогнозирования ответа на терапию.

Ключевые слова: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, иммунная тромбоцитопения

Для цитирования: Захаров С.Г. Иммунная тромбоцитопения: обзор литературы. Онкогематология 2024;19(3):34–44.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-34-44>

Immune thrombocytopenia: literature review

S.G. Zakharov

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

Contacts: Sergey Gennadievich Zakharov hematologymoniki@mail.ru

Immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disease characterized by a decrease in platelet count, which often leads to bleeding. Evidence suggests that low platelet counts in ITP are the result of multiple factors, including impaired thrombocytopoiesis and changes in the immune response leading to platelet destruction. ITP is a heterogeneous disease with a course that is difficult to predict. In a significant number of cases, ITP becomes chronic, requiring long-term maintenance treatment, which leads to an increased risk of hemorrhagic complications and a decrease in quality of life. A deeper understanding of the etiology and pathogenesis of this disease makes it possible to identify potential therapeutic targets for the development of new effective treatments. This review summarizes recent advances in understanding the ITP pathophysiology, evaluating current therapeutic strategies and methods for predicting therapy response.

Keywords: idiopathic thrombocytopenic purpura, immune thrombocytopenia

For citation: Zakharov S.G. Immune thrombocytopenia: literature review. Onkogematologiya = Oncohematology 2024; 19(3):34–44. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-34-44>

Введение

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, или иммунная тромбоцитопения (ИТП), – иммуноопосредованное приобретенное заболевание взрослых и детей, которое характеризуется транзиторным или устойчивым изолированным снижением числа тромбоцитов и повышенным риском кровотечения [1–4].

В последние годы отмечается рост заболеваемости ИТП. В России заболеваемость среди взрослых в период

с 2003 по 2024 г. возросла с 4,2 до 6,4 случая на 100 тыс. населения в год (ежегодное процентное изменение 4,3 %), при этом наибольший рост заболеваемости зафиксирован среди женщин в возрастной группе 30–39 лет (ежегодное процентное изменение 8,7 %).

Иммунная тромбоцитопения и качество жизни

Иммунная тромбоцитопения не только повышает риск кровотечений, но и ухудшает качество жизни,

при этом основными симптомами выступают чрезмерная усталость, изменение настроения, апатия, плохой сон, частая смена настроения. При наблюдении за пациентами с ИТП установлено влияние заболевания на качество жизни. Так, 85 % больных ИТП жалуются на недостаток энергии, 77 % отмечают сниженную способность заниматься физическими упражнениями, а 75 % сообщают, что ИТП ограничивает их способность выполнять рутинные операции. По мнению 80 % врачей, симптомы ИТП приводят к ухудшению качества жизни пациента, при этом 66 % отметили, что причиной этого является именно усталость. По причине ИТП 49 % пациентов уже сократили или серьезно рассматривали возможность сокращения своего рабочего времени, а 29 % — возможность увольнения, что делает ИТП серьезной социальной проблемой.

Иммунная тромбоцитопения в Московской области

В Московской области с диагнозом ИТП наблюдаются более 500 больных, 390 из которых получают дорогостоящее лечение — агонисты тромбоцетиновых рецепторов, что, несомненно, оказывает финансовую нагрузку на регион и требует высоких затрат на терапию данной группы больных. Следовательно, разработка новых методов диагностики, мониторинга и лечения может внести весомый вклад в улучшение фармакоэкономической и социальной составляющей здравоохранения, а также будет способствовать внедрению персонализированного подхода к терапии и реабилитации пациентов с ИТП.

Таким образом, учитывая рост заболеваемости ИТП, прежде всего среди молодого трудоспособного населения, а также тот факт, что примерно у 17–50 % пациентов с первичной ИТП заболевание переходит в хроническую форму, требующую длительной поддерживающей терапии, актуальность изучения данной патологии и разработка эффективных и безопасных методов ее диагностики и лечения не вызывают сомнений.

Патофизиология иммунной тромбоцитопении

Один из важнейших этапов патофизиологического развития ИТП — потеря иммунологической толерантности к антигенам собственных тромбоцитов [5]. Результаты многих исследований показали, что при ИТП нарушение регуляции Т-клеточного ответа приводит к нарушению баланса Т-хелперов (Th1/Th2) [6, 7] и, как результат, к ускоренной пролиферации и гиперактивности цитотоксических Т-лимфоцитов. На этом фоне развивается усиленное разрушение тромбоцитов в сочетании с повышенной выживаемостью В-лимфоцитов, что способствует большей выработке аутоантител и ускорению клиренса тромбоцитов [8]. Аутоантитела опсонизируют тромбоциты, способствуя усилению фагоцитоза, апоптоза, активации комплемента и нарушению мегакариопоэза и тромбоцитопоэза [9, 10].

Fc-опосредованный механизм гибели тромбоцитов

Хотя разрушение тромбоцитов в селезенке в первую очередь включает механизмы, зависящие от Fc-фрагментов иммуноглобулинов (Ig), также описаны новые механизмы, не зависящие от Fc-опосредованной гибели клеток [11–13]. В одном из исследований показано, что аутоантитела могут индуцировать модификацию гликанов на поверхностных гликопротеинах тромбоцитов. При дальнейшем распознавании рецепторами Эшвелла–Морелла, которые экспрессируются на гепатоцитах, эта модификация приводит к ускоренному клиренсу тромбоцитов в печени [14]. Доказано также, что Т-клетки CD8⁺ у пациентов с ИТП вызывают фагоцитоз тромбоцитов гепатоцитами [15]. Это может объяснить потенциальный механизм неэффективности спленэктомии у некоторых пациентов с ИТП. В ретроспективном исследовании с участием 61 пациента с ИТП было показано, что десалирование тромбоцитов и последующее уменьшение их количества в ответ на лечение препаратами 1-й линии не зависело от какого-либо Fc-опосредованного механизма [16].

В исследовании М.Е. Quach и соавт. показано, что у пациентов с ИТП, у которых отсутствовал ответ на терапию, с большей частотой вырабатывались аутоантитела против лигандсвязывающего домена GPIb/IX [17]. Это специфическое связывание приводит к активации GPIb/IX посредством перекрестного связывания рецепторов тромбоцитов, раскрытия механосенсорного домена и разрушения тромбоцитов, что является дополнительным доказательством Fc-независимого механизма.

Недавно было продемонстрировано, что новые эффекторные функции аутоантител при ИТП модулируют заболевание и могут влиять на клинический исход у пациентов. Показано, что подгруппа аутоантител индуцирует отщепление остатков сиаловой кислоты от поверхности тромбоцитов и мегакариоцитов. Кроме того, обнаружено, что десалирование, опосредованное аутоантителами, препятствует взаимодействию белка клетки с внеклеточным матриксом и, следовательно, приводит к нарушению адгезии тромбоцитов и дифференцировки мегакариоцитов [18]. Путем ингибирования сиалидазы данный механизм теоретически может быть использован в качестве лечебного подхода в сочетании с другими методами лечения для повышения числа тромбоцитов у некоторых пациентов, имеющих резистентность к другим методам лечения.

Апоптоз и жизненный цикл тромбоцитов

Достоверно известно, что внутренний путь апоптоза играет важную роль в жизненном цикле тромбоцитов. Многие исследовательские группы продемонстрировали роль ИТП-зависимых аутоантител в регуляции апоптоза тромбоцитов и задействованных путей. Существует достаточно доказательств того, что различные маркеры апоптоза, включая воздействие

фосфатидилсерина, деполяризацию митохондриального трансмембранного потенциала, экспрессию белка семейства Bcl-2, активацию каспазы 3 и каспазы 9, в значительной степени участвуют в апоптозе тромбоцитов при ИТП [19, 20].

Известно, что микроРНК также могут играть роль в патогенезе ИТП путем индуцирования иммунного дисбаланса популяций лимфоцитов Treg/Th17 через дисрегуляцию клеточного пути NR4A3/Foxp3 [21]. Помимо этого, также показано, что активация клеточного пути PD-1/PD-L1 ауторегуляторным белком sPD-L1 может нивелировать дисбаланс иммунных клеток Th1/Th2 и Treg/Th17 у пациентов с ИТП [22]. Одновременно с этим установлено, что дисбаланс клеток Th1/Th2 может быть связан с нарушением регуляции плазматоидных и миелоидных дендритных клеток [23].

Кроме того, выявлено, что введение Ig успешно снижает апоптоз тромбоцитов как у взрослых, так и у детей [24, 25]. При этом апоптотические тромбоциты не были обнаружены у пациентов с ИТП, имеющих антитела к GPIa/IIa, и были найдены только у тех, кто имел антитела к GPIIb/IIIa и GPIb [26]. Это указывает на потенциальную роль специфичности аутоантител.

Антитромбоцитарные антитела

Аутоантитела, продуцируемые во время ИТП, влияют не только на выживаемость тромбоцитов, но и на их образование из мегакариоцитов [8]. Показано, что аутоантитела связываются с мегакариоцитами и препятствуют их созреванию, что приводит к снижению образования тромбоцитов [27, 28]. *In vitro* выявлено, что аутоантитела ингибируют продуцирование тромбоцитов, нарушая мегакариопоэз и созревание тромбоцитов (тромбоцитопоэз) [29, 30]. Однако роль апоптоза мегакариоцитов в патофизиологии ИТП еще предстоит изучить. Более ранние и недавние исследования механизма апоптоза в патогенезе ИТП дали противоречивые результаты. Так, показано, что лечение свежемороженой плазмой при ИТП, скорее, приводит к уменьшению апоптоза мегакариоцитов [31]. Кроветворные стволовые клетки, выделенные из здоровой пуповинной крови, совместно культивировали с плазмой пациентов с ИТП, что приводило к снижению апоптоза, уменьшению экспрессии лиганда, индуцирующего апоптоз и связанного с фактором некроза опухоли (TRAIL), и увеличению экспрессии антиапоптотического белка Bcl-xL в дифференцированных мегакариоцитах [32]. С другой стороны, в более раннем исследовании *in vivo* установлено, что мегакариоциты на самом деле подвергаются усиленному апоптозу в присутствии аутоантител [33]. По данным исследования аспиратов костного мозга пациентов с ИТП обнаружено, что усиление апоптоза связано с фрагментацией ядер, конденсацией хроматина и активацией каспазы 3. Это в дальнейшем приводит

к фагоцитозу полиплоидных клеток резидентными макрофагами в костном мозге [33]. В другом недавнем исследовании показано, что снижение апоптоза мегакариоцитов происходит в образцах костного мозга, полученных от пациентов с ИТП. У этих пациентов апоптоз мегакариоцитов был снижен по сравнению с контрольной группой. Аналогично апоптоз мегакариоцитов был снижен у пациентов с ИТП и миелодиспластическим синдромом. Эти результаты предполагают связь апоптоза мегакариоцитов с выработкой тромбоцитов [34].

Роль митохондрий в патогенезе иммунной тромбоцитопении

Некоторые исследователи также отмечают роль митохондрий в патогенезе ИТП. В исследовании Y. Ноу и соавт. обнаружено, что функциональная активность клеток-супрессоров миелоидного происхождения (MDSC) у пациентов, у которых не получен ответ на терапию высокими дозами дексаметазона, была снижена, однако механизм и причины этого явления были до конца не ясны [35]. Лишь недавно в работе того же автора было установлено, что MDSC пациентов с ИТП имели более низкую экспрессию глюкокортикоидного рецептора (GR), который может транслоцироваться в митохондрии, чтобы регулировать транскрипцию митохондриальной ДНК и уровень окислительного фосфорилирования. Более того, экспрессия генов, кодируемых CPT-1 и митохондриальной ДНК, была снижена в мышечных MDSC, обработанных GR-siRNA [36].

Роль Т-клеток в патогенезе иммунной тромбоцитопении

В недавнем исследовании было показано, что фолликулярные Т-хелперы (ТФХ) могут играть роль в развитии хронической формы ИТП. Абсолютное количество ТФХ, экспрессия цитокинов, ассоциированных с клетками CD4⁺, включая интерлейкины (IL) 2, 4, 10 и 21, и соответствующие уровни экспрессии регуляторных матричных РНК, включая Bcl-6, c-Maf, Blimp-1 и PD-1, до и после лечения внутривенным Ig (ВВИГ) и кортикостероидами определялись с помощью проточной цитометрии, ELISA (иммуноферментный анализ) и количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией соответственно. Частота ТФХ у пациентов была значительно выше по сравнению со здоровым контролем до лечения ($p < 0,05$). После лечения процент ТФХ значительно снизился у пациентов, у которых получен ответ на терапию ИТП ($p < 0,05$). Корреляционный анализ показал обратную зависимость количества ТФХ от количества тромбоцитов в периферической крови. Полученные данные показали, что циркулирующие ТФХ и цитокины, ассоциированные с клетками CD4, могут играть роль в развитии хронической ИТП. Это свидетельствует о том, что чрезмерная активация ТФХ может способствовать

иммунопатогенезу ИТП [37]. Более того, обнаружено, что повышенное количество ТФХ коррелирует с повышенным количеством децелированных тромбоцитов. Это говорит о том, что блокирование клеточных путей ТФХ может быть потенциальной терапевтической мишенью [38].

В исследовании Т. Hassan и соавт. сообщается о вкладе IL-27 в патогенез ИТП у детей. Так, у пациентов с ИТП уровень IL-27 был значительно выше, чем в контрольной группе (770,6 и 373,8 пг/мл соответственно). У пациентов с острой ИТП отмечался самый высокий уровень IL-27 среди групп, в то время как пациенты в ремиссии имели самый низкий уровень IL-27 (860,1 и 622,9 пг/мл соответственно) [39].

Клинические проявления

Заболеваемость ИТП составляет 1,6–5,3 случая на 100 тыс. населения в год, причем у женщин она встречается чаще, чем у мужчин [40–42]. В зависимости от продолжительности заболевания ИТП можно разделить на острую (<3 мес), персистирующую (3–12 мес) и хроническую (>12 мес). По сравнению с детьми у взрослых чаще развивается хроническая форма ИТП, в то время как только у 20–30 % детей сохраняется персистирующая тромбоцитопения в течение 12 мес [43, 44].

У большинства пациентов наблюдаются кровотечения, такие как петехии, экхимозы, кровоизлияния на слизистых оболочках рта и носа, урогенитальные кровотечения; у женщин — аномальные маточные кровотечения [45]. При первичном обследовании у некоторых пациентов, в том числе у 30–40 % пациентов с хронической ИТП, отсутствуют какие-либо симптомы кровотечения [46, 47].

Сильные кровотечения связаны с высоким уровнем смертности [48, 49]. Зарегистрированные показатели таких кровотечений варьируются в зависимости от изучаемой популяции. В недавнем обзоре литературы, включавшем 108 исследований с участием 10908 пациентов, взвешенная доля внутримозгового кровоизлияния составила 1 % ($p < 0,05$), а тяжелого кровотечения, не связанного с внутримозговым кровоизлиянием, — 15 % ($p < 0,05$) [50]. А. Forsythe и соавт. также сообщали о тяжелых кровотечениях, которые потребовали медикаментозной терапии (ВВИГ, кортикостероиды или трансфузии тромбоцитов) у 10,2 % взрослых пациентов с ИТП в течение 6 мес после начала терапии агонистами рецепторов тромбопоэтина [51]. При анализе реестра McMaster ITP D.M. Arnold и соавт. обнаружили, что у 56 % пациентов с ИТП отмечаются клинически значимые кровотечения в ходе заболевания, а у 2,2 % — внутримозговые кровоизлияния [52]. У пациентов с числом тромбоцитов $25\text{--}49 \times 10^9/\text{л}$ и $<25 \times 10^9/\text{л}$ частота кровотечений была в 2,4 и 4,5 раза выше соответственно [47]. Кроме того, кровотечение, требующее обращения за медицинской помощью в течение 1 года до постановки ди-

агноза ИТП, было связано с трехкратным увеличением частоты последующих кровотечений [47]. Обнаружено, что применение нестероидных противовоспалительных препаратов связано с любым кровотечением (отношение шансов 4,8; 95 % доверительный интервал 1,1–20,7), а применение антикоагулянтов — с сильным кровотечением (отношение шансов 4,3; 95 % доверительный интервал 1,3–14,1) [53]. В большой когорте пациентов Т. Nato и соавт. обнаружили, что старший возраст (>60 лет), количество тромбоцитов $<10 \times 10^9/\text{л}$ и наличие гематурии связаны с повышенным риском внутримозговых кровоизлияний [54].

У пациентов с ИТП также часто встречается утомляемость, и ее влияние на их качество жизни, связанное со здоровьем, до недавнего времени недооценивалось [55]. Лечение, направленное на увеличение количества тромбоцитов, также снижает утомляемость [56, 57]. Однако рекомендуется использовать стратегии лечения, направленные непосредственно на борьбу с утомляемостью, для улучшения связанного со здоровьем качества жизни пациентов с ИТП [58]. Как это ни парадоксально, сообщается о повышенной частоте тромбоэмболических осложнений у пациентов с ИТП [59, 60]. Поэтому крайне важно, чтобы пациенты с проявлениями ИТП были осведомлены о риске таких осложнений. Их следует информировать о том, что ИТП может повышать риск не только кровотечения, но и венозной и артериальной тромбоэмболии. Более того, пациенты с риском развития эмболий различного генеза должны наблюдаться более тщательно [46]. Особо высокий риск тромбозов отмечен у пациентов после спленэктомии, у пациентов с резким повышением уровня тромбоцитов на фоне медикаментозной терапии, у пожилых пациентов и при наличии циркуляции антифосфолипидных антител или волчаночного антикоагулянта [61].

Повышенный уровень протромботических микрочастиц тромбоцитарного происхождения и активация комплемента на тромбоцитах, покрытых антителами, также способствуют развитию тромбоза при ИТП [62]. В дополнение к факторам, связанным с заболеваниями и состояниями с повышенным риском тромбообразования, терапия ИТП агонистами тромбопоэтиновых рецепторов и спленэктомия также могут увеличивать риск тромбоэмболических осложнений [63, 64]. Клиническое ведение пациентов с ИТП, которым требуется антикоагулянтная или антиагрегантная терапия из-за сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, — серьезная проблема. Таким пациентам может потребоваться более агрессивное лечение для достижения безопасного количества тромбоцитов ($>50 \times 10^9/\text{л}$) [46]. Общая смертность пациентов с ИТП несколько выше, чем в общей популяции, в основном из-за увеличения риска сердечно-сосудистых заболеваний, инфекций, кровотечений и смертности, связанной с гематологическими опухолями [65].

Диагностика

Обычно ИТП диагностируют у пациентов с изолированной тромбоцитопенией ($<100 \times 10^9/\text{л}$) после исключения других потенциальных причин ее возникновения. При диагностике ИТП обязательны физикальное обследование, оценка основных показателей общего анализа крови и микроскопия мазка крови (см. рис. 1). Однако, поскольку тромбоцитопения может быть многофакторным состоянием, выявить истинные ее причины действительно сложно, и лечащий врач должен обладать обширными знаниями о тромбоцитарных патологиях и состояниях, характеризующихся снижением тромбоцитов. Диагноз ИТП подтверждается путем обнаружения характерных тромбоцит-специфических антител в сыворотке пациента [66, 67]. Текущие руководства Американской ассоциации гематологов 2019 г. не содержат четких указаний по оценке антител у пациентов с ИТП, так как по-прежнему отсутствуют убедительные доказательства, подтверждающие их клиническую пользу, а отсутствие данных антител при обследовании не исключает диагноза ИТП [4]. Следует отметить, что, хотя гликопротеид-специфические тесты показали превосходную специфичность, из-за низкой чувствительности они часто могут давать отрицательные результаты, что необходимо учитывать при интерпретации и последующих рекомендациях. Другие потенциальные препятствия при внедрении тестирования на антитела в рамках обязательного режима диагностики ИТП — отсутствие опытного персонала, оборудования и других условий, а также проблема экономической эффективности.

Еще один возможный диагностический маркер ИТП — абсолютное количество лимфоцитов. Так, в исследовании J. Lu и соавт. показано, что количество клеток с профилями CD3^+ , $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$, $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ и $\text{CD16}^+\text{CD56}^+$ в группе наблюдения было ниже, чем в контрольной, а с профилями $\text{CD3}^+\text{CD8}^+$, CD19^+ наряду с абсолютным количеством лимфоцитов — выше [68].

Также в работе W. Wang и соавт. показано, что по сравнению с контрольной группой общее количество мегакариоцитов, промегакариоцитов, зернистых мегакариоцитов и «голых» мегакариоцитов, а также средний объем тромбоцитов и содержание крупных тромбоцитов в группе ИТП увеличились, в то время как доля тромбоцитпродуцирующих мегакариоцитов, общее количество тромбоцитов в объеме крови и тромбоцит уменьшились. Таким образом, комбинированный анализ числа мегакариоцитов костного мозга, доли мегакариоцитов в классификации на каждой стадии и классических параметров тромбоцитов может использоваться в качестве дополнительного метода диагностики ИТП [69].

Важную роль в диагностике ИТП могут играть и генетические маркеры. Их изучение может помочь в определении индивидуальных особенностей патогенеза заболевания, прогнозировании возможного от-

вета на терапию, а также в подборе персонализированного курса лечения. Однако на данный момент в современной литературе встречаются противоречивые данные о влиянии аллельных полиморфизмов на развитие заболевания. В недавнем исследовании выявлено, что полиморфизмы генов *TNF- α* AG, *TGF- β* 1 TT, *IFN- γ* TT, *MBL* BB и *IL-1* RA связаны с более высокой вероятностью развития заболевания, тогда как генотипы *IFN- γ* AA и *MBL* AB могут играть роль при оценке эффективности терапии глюкокортикостероидами (ГКС) [70].

Терапия

Решение о начале терапии при впервые диагностированной ИТП зависит от нескольких факторов (см. рис. 1). Текущие руководства рекомендуют терапевтическое вмешательство у взрослых пациентов с ИТП при пороговом количестве тромбоцитов $20\text{--}30 \times 10^6/\text{л}$ [4]. Определить риск кровотечения могут помочь и другие факторы: возраст (например, >65 лет), предшествующие кровотечения, сопутствующие заболевания, связанные с высоким риском кровотечения (например, гипертония, цереброваскулярные заболевания), почечная или печеночная недостаточность, медикаментозное лечение антикоагулянтами и антиагрегантами, хирургические вмешательства и особенности образа жизни (например, занятия экстремальными видами спорта) [71]. Для данной популяции пациентов критическим может быть более высокое количество тромбоцитов. Как подчеркивается в действующих рекомендациях, решение о лечении ИТП должно приниматься по согласованию между лечащим врачом и пациентом. Пациент должен быть проинформирован о преимуществах и возможных побочных эффектах вариантов лечения. Следует учитывать, что некоторые побочные эффекты могут представлять больший риск для пациента, чем само заболевание [72].

Лечение ГКС наиболее часто используется при терапии 1-й линии у пациентов с ИТП [73]. Положительные эффекты ГКС включают снижение клиренса тромбоцитов ретикулоэндотелиальной системой [74, 75]. Количество тромбоцитов обычно увеличивается в течение нескольких дней после начала терапии [45]. Среди ГКС наиболее часто используются преднизолон и высокие дозы дексаметазона [76]. Американская ассоциация гематологов не рекомендует использовать ГКС дольше 6 нед [4]. С другой стороны, рассматривается более длительная терапия низкими дозами ГКС для поддержания количества тромбоцитов выше $30 \times 10^3/\text{мл}$, если был получен ответ на начальную стероидную терапию [77]. В ряде исследований продемонстрирован более быстрый ответ на дексаметазон по сравнению с преднизолоном, но общие показатели в долгосрочной перспективе через 6, 12 мес и позже существенно не различаются [76, 78].

Несмотря на высокую частоту раннего ответа, только у 20–40 % пациентов достигается устойчивый ответ

после прекращения приема ГКС [79, 80]. В качестве прогностического фактора L. Wang и соавт. измеряли уровни антитромбоцитарных антител у пациентов с ИТП, принимавших ГКС [76]. Они обнаружили, что наличие антител к GPIIb-IX может предполагать недостаточный первоначальный ответ на ГКС. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить роль антитромбоцитарных антител в прогнозировании ответа на ГКС. Крайне важно тщательно наблюдать за пациентами на предмет возможных побочных эффектов от приема ГКС, таких как артериальная гипертензия, гипергликемия, нарушения сна и настроения, язва желудка, миопатия, глаукома и остеопороз. Для предотвращения тяжелой токсичности прием ГКС следует снижать и прекращать у пациентов, у которых не получен ответ на лечение, либо при наличии противопоказаний, таких как беременность, сахарный диабет, активная инфекция и психические расстройства. Такие пациенты могут получать терапию другими препаратами 1-й линии — ВВИГ. Для увеличения частоты устойчивого ответа исследовалась комбинация дексаметазона с препаратами 3-й линии, такими как ритуксимаб. В недавнем метаанализе сравнивалась эффективность комбинации высоких доз дексаметазона и ритуксимаба с монотерапией дексаметазоном при ИТП [80]. Общая частота ответов через 3 мес и частота устойчивых ответов через 12 мес были значительно выше в группе комбинированной терапии, чем в группе пациентов, получавших монотерапию. Кроме того, частота нежелательных явлений при комбинированной терапии существенно не увеличилась [80].

В 1980-х гг. для лечения ИТП начали использовать ВВИГ. Их получают путем очистки из объединенной плазмы здоровых доноров, которая содержит поливалентный IgG (80–95 % и более) и незначительное количество IgA и IgM [81]. Считается, что ВВИГ ингибирует Fc-опосредованный фагоцитоз тромбоцитов, покрытых антителами, ретикулоэндотелиальной системой [82]. Количество тромбоцитов обычно увеличивается в течение 48 ч после применения ВВИГ [83]. Предпочтительная схема лечения — 1 г/кг/сут, которую следует повторять в течение 2 дней подряд [2]. Более низкая доза 0,2–0,4 г/кг/сут может использоваться в течение 4–5 дней [84]. В метаанализе 13 рандомизированных исследований было установлено, что низкодозовые схемы ВВИГ столь же эффективны, как и высокие дозы, при этом низкие дозы были связаны со значительно меньшим риском побочных эффектов [85]. В ограниченном количестве рандомизированных контролируемых исследований сравнивали эффективность ВВИГ и ГКС в качестве терапии 1-й линии при ИТП у взрослых [86]. В. Godeau и соавт. продемонстрировали, что ВВИГ увеличивает количество тромбоцитов у взрослых с недавно диагностированной ИТП более эффективно, чем высокие дозы метилпреднизолона (частота ответа 79 % против 60 %) [87]. В не-

большом исследовании взрослые пациенты с ИТП получали терапию преднизолоном (1 мг/кг/сут; $n = 17$), высокими дозами ВВИГ (400 мг/кг/сут с 1-го по 5-й день; $n = 13$) или их комбинацией ($n = 13$). Гематологический ответ ($>50 \times 10^9/\text{л}$) был достигнут у 82, 54 и 92 % пациентов соответственно [87].

Может существовать взаимосвязь между наличием антитромбоцитарных антител и реакцией на ВВИГ. J. Peng и соавт. обнаружили, что частота ответа у пациентов без антител к GPIIb-IX была значительно выше, а наличие антител к GPIIb/IIIa не влияло на ответ на лечение [88]. Однако в другом исследовании выявить значимую взаимосвязь между наличием антител и отсутствием ответа на ВВИГ не удалось [89]. Наиболее частые побочные эффекты ВВИГ включают головную боль, лихорадку и рвоту [90]. Тяжелые побочные эффекты, такие как острая почечная недостаточность, асептический менингит и тромботические явления, встречаются редко [91]. Однако, по мнению исследователей, ВВИГ дорог в производстве, а его количество напрямую зависит от объема доступного биоматериала [92]. В ретроспективном анализе A. Safarou и соавт. между группой детей, получавших терапию ВВИГ, и группой ГКС не выявлено статистически значимых различий в эффективности и частоте появления побочных эффектов, что говорит о предпочтительности использования менее затратного вида лекарственной терапии [93].

Для пациентов с установленным диагнозом ИТП, у которых не получен ответ на терапию препаратами 1-й линии, показано использование терапии препаратами 2-й линии — агонистами тромбопоэтиновых рецепторов: ромиплостимом, элтромбопагом, аватромбопагом. Эффективность и безопасность этих препаратов были изучены и показаны в многоцентровых клинических исследованиях и подтверждены в многолетней рутинной клинической практике.

Спленэктомия при ИТП — надежный метод терапии, использующийся уже много лет [94]. Ее эффективность, по различным данным, может достигать 80 % [95, 96]. Однако следует учитывать возможные риски хирургического вмешательства, особенно при наличии у пациента дополнительных рисков кровотечения из-за сопутствующих заболеваний. Помимо этого, сохраняется группа пациентов, у которых не наблюдается ответ и на спленэктомию. Частота отсутствия ответа, по разным оценкам, составляет около 30 % [97]. В случае неэффективности оперативного вмешательства возможно применение ритуксимаба — моноклонального антитела к CD20 или других вариантов терапии иммуносупрессии [98, 99].

Инфекционные возбудители, провоцирующие тромбоцитопению, были зарегистрированы при различных инфекциях, таких как вирус иммунодефицита человека, *Helicobacter pylori*, вирус гепатита С и COVID-19. Помимо этого, инфекционные агенты, выявленные у взрослых пациентов с ИТП, исследованы

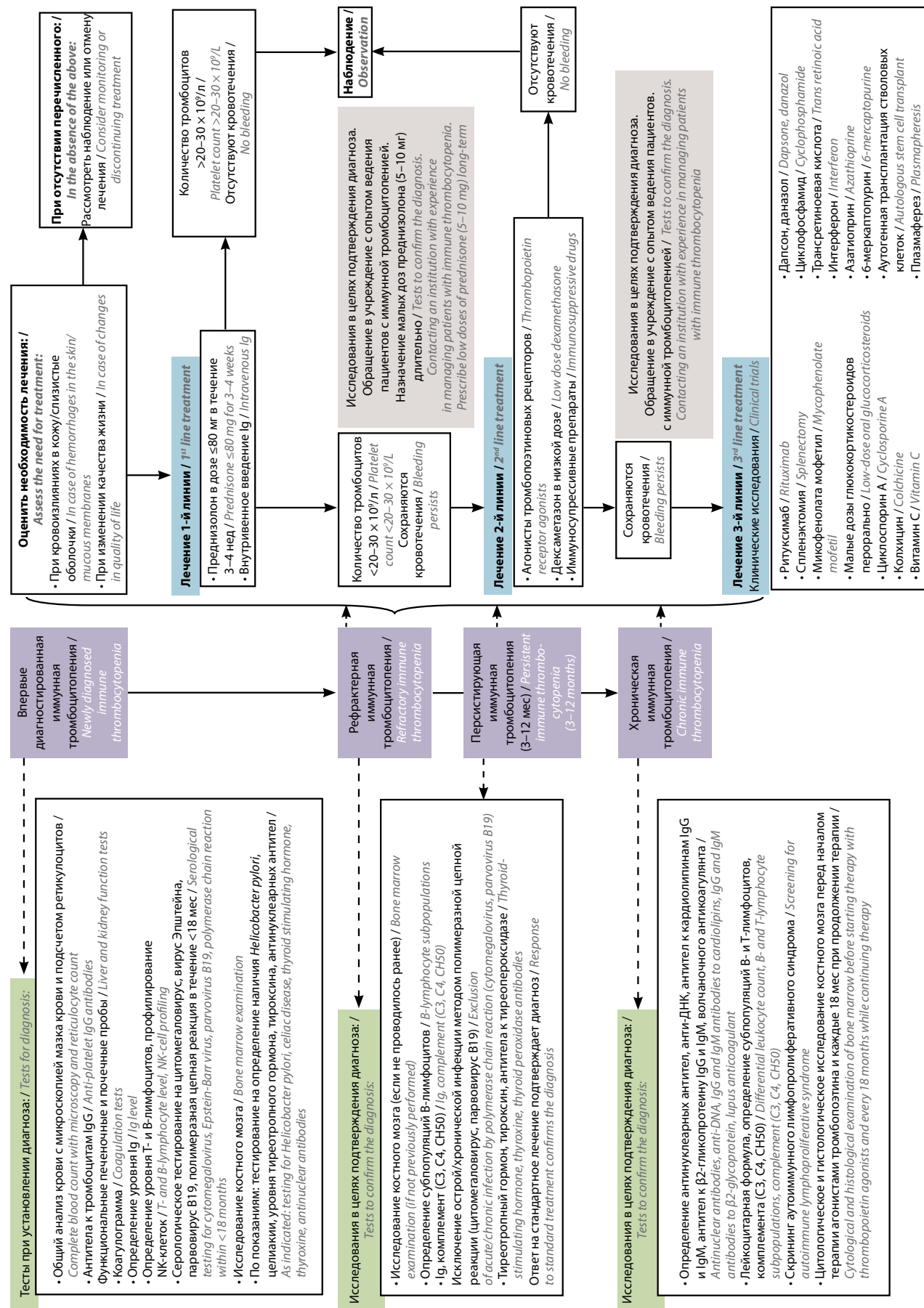


Рис. 1. Схема диагностики и лечения иммунной тромбоцитопении. Ig – иммуноглобулин
Fig. 1. Algorithm for diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia. Ig – immunoglobulin

гораздо меньше из-за ограниченных методологий обнаружения. Особый интерес в данном случае представляют новые методы обнаружения и постановки диагноза ИТП. В исследовании при участии 75 пациентов с впервые диагностированной ИТП определяли возбудителей с помощью метагеномного секвенирования нового поколения. Липиды плазмы измеряли жидкостной хромато-масс-спектрометрией. Т-клетки CD4⁺ и CD8⁺ анализировали с использованием проточной цитометрии. Митохондриальные активные формы кислорода и потенциал митохондриальной мембраны измеряли с помощью проточной цитометрии. Положительные плазменные патогены были обнаружены у 7 пациентов с ИТП. У 5 (71,4 %) из них не было ответа после терапии 1-й линии кортикостероидами. Количество Treg значительно увеличивалось у пациентов с положительным патогеном по сравнению с пациентами с отрицательным патогеном и здоровым контролем. Потенциал митохондриальной мембраны Th17 и Treg был снижен у больных ИТП с положительным и отрицательным патогеном по сравнению с контрольной группой [100].

В недавних исследованиях было показано, что экспрессия некоторых ИЛ может быть потенциальным биомаркером эффективности терапии ИТП. В частности, концентрация ИЛ-35 в плазме положительно коррелировала с количеством тромбоцитов. После приема высоких доз дексаметазона уровни ИЛ-12p70, -23, -27, -17A и интерферона гамма в плазме пациентов с ИТП были значительно ниже, чем до лечения, а уровни ИЛ-4, -10 и -35 — выше [101]. В исследовании N. Okamoto и соавт. также показано, что повышенная концентрация ИЛ-17 может говорить о связи макрофагов с развитием ИТП [102].

Рефрактерная иммунная тромбоцитопения

Несмотря на разнообразие методов лечения, существует небольшая группа пациентов с хронической ИТП, у которых не отмечается ответ на терапию. Это означает, что их организм не отвечает ни на препараты, подавляющие иммунитет, ни на стимуляторы тромбоцитопоэза.

У пациентов с рефрактерной ИТП также наблюдается низкая эффективность脾эктомии. Поэтому требуются новые подходы к диагностике и лечению этого заболевания.

Лечение рефрактерной ИТП — серьезная задача в повседневной клинической практике. Понимание клинического спектра и молекулярных механизмов, лежащих в основе ИТП, а также опыт применения препаратов, воздействующих на иммунную дисрегуляцию, могут открыть новые возможности для лечения данного заболевания [103–107].

Заключение

Иммунная тромбоцитопения — заболевание с растущей распространенностью и высоким социальным значением. Исследование патогенеза ИТП выявляет все новые звенья, в связи с чем растет количество инструментов прогнозирования течения заболевания и повышается эффективность терапии. За последние пару десятилетий в ведении ИТП наметился прорыв, и большое количество препаратов находятся в процессе клинических испытаний или расширяют базу данных и возможности широкого применения в реальной клинической практике. Актуальные исследования в области современной иммунологии и генетики представляют большой интерес, но сохраняется значимое пространство для проведения дальнейших работ в определении этиологии, патогенеза этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Vrbensky J. The Characterization of CD8⁺ T cells as a potential mechanism of disease in immune thrombocytopenia. PhD thesis, Hamilton, Ontario, Canada: McMaster University, 2022.
- Neunert C., Lim W., Crowther M. et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117(16):4190–207. DOI: 10.1182/blood-2010-08-302984
- Moulis G., Palmaro A., Montastruc J.L. et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 2014;124(22):3308–15. DOI: 10.1182/blood-2014-05-578336
- Neunert C., Terrell D.R., Arnold D.M. et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia [published correction appears in *Blood Adv* 2020;4(2):252]. *Blood Adv* 2019;3(23):3829–66. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000966
- Bakchoul T., Sachs U.J. Platelet destruction in immune thrombocytopenia. Understanding the mechanisms. *Hamostaseologie* 2016;36(3):187–94. DOI: 10.5482/HAMO-14-09-0043
- Zhao Z., Yang L., Yang G. et al. Contributions of T lymphocyte abnormalities to therapeutic outcomes in newly diagnosed patients with immune thrombocytopenia. *PLoS One* 2015;10(5):e0126601. DOI: 10.1371/journal.pone.0126601
- Ji X., Zhang L., Peng J., Hou M. T cell immune abnormalities in immune thrombocytopenia. *J Hematol Oncol* 2014;7:72. DOI: 10.1186/s13045-014-0072-6
- Marini I., Bakchoul T. Pathophysiology of autoimmune thrombocytopenia: current insight with a focus on thrombopoiesis. *Hamostaseologie* 2019;39(3):227–37. DOI: 10.1055/s-0039-1678732
- Zhang F., Chu X., Wang L. et al. Cell-mediated lysis of autologous platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2006;76(5):427–31. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2005.00622.x
- Bakchoul T., Walek K., Krautwurst A. et al. Glycosylation of autoantibodies: insights into the mechanisms of immune thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2013;110(6):1259–66. DOI: 10.1160/TH13-04-0294
- Vrbensky J.R., Nazy I., Clare R. et al. T cell-mediated autoimmunity in immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2022;108(1):18–27. DOI: 10.1111/ejh.13705
- Nieswandt B., Bergmeier W., Schulte V. et al. Expression and function of the mouse collagen receptor glycoprotein VI

- is strictly dependent on its association with the FcRgamma chain. *J Biol Chem* 2000;275(31):23998–4002. DOI: 10.1074/jbc.M003803200
13. Webster M.L., Sayeh E., Crow M. et al. Relative efficacy of intravenous immunoglobulin G in ameliorating thrombocytopenia induced by antiplatelet GPIIb/IIIa versus GPIIb/IIIa antibodies. *Blood* 2006;108(3):943–6. DOI: 10.1182/blood-2005-06-009761
14. Li J., van der Wal D.E., Zhu G. et al. Desialylation is a mechanism of Fc-independent platelet clearance and a therapeutic target in immune thrombocytopenia. *Nat Commun* 2015;6:7737. DOI: 10.1038/ncomms8737
15. Qiu J., Liu X., Li X. et al. CD8(+) T cells induce platelet clearance in the liver via platelet desialylation in immune thrombocytopenia. *Sci Rep* 2016;6:27445. DOI: 10.1038/srep27445
16. Tao L., Zeng Q., Li J. et al. Platelet desialylation correlates with efficacy of first-line therapies for immune thrombocytopenia. *J Hematol Oncol* 2017;10(1):46. DOI: 10.1186/s13045-017-0413-3
17. Quach M.E., Dragovich M.A., Chen W. et al. Fc-independent immune thrombocytopenia via mechanomolecular signaling in platelets. *Blood* 2018;131(7):787–96. DOI: 10.1182/blood-2017-05-784975
18. Marini I., Zlamal J., Faul C. et al. Autoantibody-mediated desialylation impairs human thrombopoiesis and platelet lifespan. *Haematologica* 2021;106(1):196–207. DOI: 10.3324/haematol.2019.236117
19. Mason K.D., Carpinelli M.R., Fletcher J.I. et al. Programmed anuclear cell death delimits platelet life span. *Cell* 2007;128(6):1173–86. DOI: 10.1016/j.cell.2007.01.037
20. Van der Wal D.E., Gitz E., Du V.X. et al. Arachidonic acid depletion extends survival of cold-stored platelets by interfering with the [glycoprotein Iba-14-3-3] association. *Haematologica* 2012;97(10):1514–22. DOI: 10.3324/haematol.2011.059956
21. Li J.Q., Tian J.M., Fan X.R. et al. miR-106b-5p induces immune imbalance of Treg/Th17 in immune thrombocytopenic purpura through NR4A3/Foxp3 pathway [published correction appears in *Cell Cycle* 2020;19(15):1994–5]. *Cell Cycle* 2020;19(11):1265–74. DOI: 10.1080/15384101.2020.1746485
22. Wu D., Liu Y., Pang N. et al. PD-1/PD-L1 pathway activation restores the imbalance of Th1/Th2 and Treg/Th17 cells subtypes in immune thrombocytopenic purpura patients. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(43):e17608. DOI: 10.1097/MD.00000000000017608
23. Li Q., Liu Y., Wang X. et al. Regulation of Th1/Th2 and Th17/Treg by pDC/mDC imbalance in primary immune thrombocytopenia. *Exp Biol Med (Maywood)* 2021;246(15):1688–97. DOI: 10.1177/15353702211009787
24. Alvarez Román M.T., Fernández Bello I., Arias-Salgado E.G. et al. Effects of thrombopoietin receptor agonists on procoagulant state in patients with immune thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2014;112(1):65–72. DOI: 10.1160/TH13-10-0873
25. Winkler J., Kroiss S., Rand M.L. et al. Platelet apoptosis in paediatric immune thrombocytopenia is ameliorated by intravenous immunoglobulin. *Br J Haematol* 2012;156(4):508–15. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08973.x
26. Goette N.P., Glembofsky A.C., Lev P.R. et al. Platelet apoptosis in adult immune thrombocytopenia: insights into the mechanism of damage triggered by auto-antibodies. *PLoS One* 2016;11(8):e0160563. DOI: 10.1371/journal.pone.0160563
27. McMillan R., Luiken G.A., Levy R. et al. Antibody against megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 1978;239(23):2460–2. DOI: 10.1001/jama.239.23.2460
28. Takahashi R., Sekine N., Nakatake T. Influence of monoclonal antiplatelet glycoprotein antibodies on *in vitro* human megakaryocyte colony formation and proplatelet formation. *Blood* 1999;93(6):1951–8.
29. Zeng D.F., Chen F., Wang S. et al. Autoantibody against integrin $\alpha_v\beta_3$ contributes to thrombocytopenia by blocking the migration and adhesion of megakaryocytes. *J Thromb Haemost* 2018;16(9):1843–56. DOI: 10.1111/jth.14214
30. McMillan R., Wang L., Tomer A. et al. Suppression of *in vitro* megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004;103(4):1364–9. DOI: 10.1182/blood-2003-08-2672
31. Yang L., Wang L., Zhao C.H. et al. Contributions of TRAIL-mediated megakaryocyte apoptosis to impaired megakaryocyte and platelet production in immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;116(20):4307–16. DOI: 10.1182/blood-2010-02-267435
32. Radley J.M., Haller C.J. Fate of senescent megakaryocytes in the bone marrow. *Br J Haematol* 1983;53(2):277–87. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1983.tb02022.x
33. Houwerzijl E.J., Blom N.R., van der Want J.J. et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004;103(2):500–6. DOI: 10.1182/blood-2003-01-0275
34. Vrbsensky J.R., Nazy I., Toltl L.J. et al. Megakaryocyte apoptosis in immune thrombocytopenia. *Platelets* 2018;29(7):729–32. DOI: 10.1080/09537104.2018.1475637
35. Hou Y., Feng Q., Xu M. et al. High-dose dexamethasone corrects impaired myeloid-derived suppressor cell function via Ets1 in immune thrombocytopenia. *Blood* 2016;127(12):1587–97. DOI: 10.1182/blood-2015-10-674531
36. Hou Y., Xie J., Wang S. et al. Glucocorticoid receptor modulates myeloid-derived suppressor cell function via mitochondrial metabolism in immune thrombocytopenia. *Cell Mol Immunol* 2022;19(7):764–76. DOI: 10.1038/s41423-022-00859-0
37. Dai L., He L., Wang Z. et al. Altered circulating T follicular helper cells in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Exp Ther Med* 2018;16(3):2471–7. DOI: 10.3892/etm.2018.6508
38. Chen Y., Luo L., Zheng Y. et al. Association of platelet desialylation and circulating follicular helper T cells in patients with thrombocytopenia. *Front Immunol* 2022;13:810620. DOI: 10.3389/fimmu.2022.810620
39. Hassan T., Abdel Rahman D., Raafat N. et al. Contribution of interleukin 27 serum level to pathogenesis and prognosis in children with immune thrombocytopenia. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(25):e29504. DOI: 10.1097/MD.00000000000029504
40. Neylon A.J., Saunders P.W., Howard M.R. et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003;122(6):966–74. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04547.x
41. Lee J.Y., Lee J.H., Lee H. et al. Epidemiology and management of primary immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in Korea. *Thromb Res* 2017;155:86–91. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.05.010
42. Schoonen W.M., Kucera G., Coalson J. et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database [published correction appears in *Br J Haematol* 2009;147(1):157]. *Br J Haematol* 2009;145(2):235–44. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x
43. Kühne T., Buchanan G.R., Zimmerman S. et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr* 2003;143(5):605–8. DOI: 10.1067/s0022-3476(03)00535-3
44. Imbach P., Kühne T., Müller D. et al. Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS). *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(3):351–6. DOI: 10.1002/pbc.20453
45. Jaime-Pérez J.C., Aguilar-Calderón P., Jiménez-Castillo R.A. et al. Treatment outcomes and chronicity predictors for primary immune thrombocytopenia: 10-year data from an academic center. *Ann Hematol* 2020;99(11):2513–20. DOI: 10.1007/s00277-020-04257-2
46. Matzdorff A., Meyer O., Ostermann H. et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a Joint Working Group of DGHO, GHO, SGH, GPOH and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018;41(Suppl 5):1–30. DOI: 10.1159/000492187

47. Adelborg K., Kristensen N.R., Nørgaard M. et al. Cardiovascular and bleeding outcomes in a population-based cohort of patients with chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2019;17(6):912–24. DOI: 10.1111/jth.14446
48. Mithoowani S., Cervi A., Shah N. et al. Management of major bleeds in patients with immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2020;18(7):1783–90. DOI: 10.1111/jth.14809
49. Cohen Y.C., Djulbegovic B., Shamai-Lubovitz O., Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000;160(11):1630–8. DOI: 10.1001/archinte.160.11.1630
50. Neunert C., Noroozi N., Norman G. et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2015;13(3):457–64. DOI: 10.1111/jth.12813
51. Forsythe A., Schneider J., Pham T. et al. Real-world evidence on clinical outcomes in immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin receptor agonists. *J Comp Eff Res* 2020;9(7):447–57. DOI: 10.2217/ceer-2019-0177
52. Arnold D.M., Nazy I., Clare R. et al. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. *Blood Adv* 2017;1(25):2414–20. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017010942
53. Piel-Julian M.L., Mahévas M., Germain J. et al. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *J Thromb Haemost* 2018;16(9):1830–42. DOI: 10.1111/jth.14227
54. Hato T., Shimada N., Kurata Y. et al. Risk factors for skin, mucosal, and organ bleeding in adults with primary ITP: a nationwide study in Japan. *Blood Adv* 2020;4(8):1648–55. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001446
55. Newton J.L., Reese J.A., Watson S.I. et al. Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2011;86(5):420–9. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2011.01587.x
56. Kuter D.J., Mathias S.D., Rummel M. et al. Health-related quality of life in nonsplenectomized immune thrombocytopenia patients receiving romiplostim or medical standard of care. *Am J Hematol* 2012;87(5):558–61. DOI: 10.1002/ajh.23163
57. Blatt J., Weston B., Gold S. Fatigue as marker of thrombocytopenia in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol* 2010;27(1):65–7. DOI: 10.3109/08880010903426767
58. Hill Q.A., Newland A.C. Fatigue in immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2015;170(2):141–9. DOI: 10.1111/bjh.13385
59. Severinsen M.T., Engebjerg M.C., Farkas D.K. et al. Risk of venous thromboembolism in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol* 2011;152(3):360–2. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08418.x
60. Doobaree I.U., Nandigam R., Bennett D. et al. Thromboembolism in adults with primary immune thrombocytopenia: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Haematol* 2016;97(4):321–30. DOI: 10.1111/ejh.12777
61. Moulis G., Audemard-Vérger A., Arnaud L. et al. Risk of thrombosis in patients with primary immune thrombocytopenia and antiphospholipid antibodies: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2016;15(3):203–9. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.11.001
62. Peerschke E.I., Yin W., Ghebrehiwet B. Complement activation on platelets: implications for vascular inflammation and thrombosis. *Mol Immunol* 2010;47(13):2170–5. DOI: 10.1016/j.molimm.2010.05.009
63. Kuter D.J., Bussell J.B., Newland A. et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol* 2013;161(3):411–23. DOI: 10.1111/bjh.12260
64. Rodeghiero F., Stasi R., Giagounidis A. et al. Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials. *Eur J Haematol* 2013;91(5):423–36. DOI: 10.1111/ejh.12181
65. Frederiksen H., Maegbaek M.L., Nørgaard M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol* 2014;166(2):260–7. DOI: 10.1111/bjh.12869
66. Vollenberg R., Jouni R., Norris P.A.A. et al. Glycoprotein V is a relevant immune target in patients with immune thrombocytopenia. *Haematologica* 2019;104(6):1237–43. DOI: 10.3324/haematol.2018.211086
67. Kiefel V., Freitag E., Kroll H. et al. Platelet autoantibodies (IgG, IgM, IgA) against glycoproteins IIb/IIIa and Ib/IX in patients with thrombocytopenia. *Ann Hematol* 1996;72(4):280–5. DOI: 10.1007/s002770050173
68. Lu J., Sun L., Wu X. et al. Diagnostic value of peripheral blood lymphocytes for primary immune thrombocytopenia. *Contrast Media Mol Imaging* 2022;2022:9833941. DOI: 10.1155/2022/9833941
69. Wang W., Tao S., Zhang X. et al. The value of combined detection of megakaryocyte and platelet parameters for the diagnosis of primary immune thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2022;28:10760296221106779. DOI: 10.1177/10760296221106779
70. Pehlivan M., Okan V., Sever T. et al. Investigation of TNF-alpha, TGF-beta 1, IL-10, IL-6, IFN-gamma, MBL, GPIIb/IIIa, and IL1A gene polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Platelets* 2011;22(8):588–95. DOI: 10.3109/09537104.2011.577255
71. Page L.K., Psaila B., Provan D. et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *Br J Haematol* 2007;138(2):245–8. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06635.x
72. Palau J., Jarque I., Sanz M.A. Long-term management of chronic immune thrombocytopenic purpura in adults. *Int J Gen Med* 2010;3:305–11. DOI: 10.2147/IJGM.S4722
73. McGrath L.J., Kilpatrick K., Overman R.A. et al. Treatment patterns among adults with primary immune thrombocytopenia diagnosed in hematology clinics in the United States. *Clin Epidemiol* 2020;12:435–45. DOI: 10.2147/CLEP.S229266
74. Branhög I., Weinfeld A. Platelet survival and platelet production in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) before and during treatment with corticosteroids. *Scand J Haematol* 1974;12(1):69–79. DOI: 10.1111/j.1600-0609.1974.tb00182.x
75. Gernsheimer T., Stratton J., Ballem P.J., Slichter S.J. Mechanisms of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1989;320(15):974–80. DOI: 10.1056/NEJM198904133201505
76. Wang L., Xu L., Hao H. et al. First line treatment of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a real-world study. *Platelets* 2020;31(1):55–61. DOI: 10.1080/09537104.2019.1572875
77. Provan D., Arnold D.M., Bussell J.B. et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3(22):3780–817. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000812
78. Mithoowani S., Gregory-Miller K., Goy J. et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2016;3(10):e489–96. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30109-0
79. Frederiksen H., Ghanima W. Response of first line treatment with corticosteroids in a population-based cohort of adults with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Intern Med* 2017;37:e23–5. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.09.001
80. Wang J., Li Y., Wang C. et al. Efficacy and safety of the combination treatment of rituximab and dexamethasone for adults with primary immune thrombocytopenia (ITP): a meta-analysis. *Biomed Res Int* 2018;2018:1316096. DOI: 10.1155/2018/1316096
81. Imbach P. Treatment of immune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin and insights for other diseases. A historical review. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13593. DOI: 10.4414/smww.2012.13593
82. Lazarus A.H., Crow A.R. Mechanism of action of IVIG and anti-D in ITP. *Transfus Apher Sci* 2003;28(3):249–55. DOI: 10.1016/S1473-0502(03)00043-0
83. Beck C.E., Nathan P.C., Parkin P.C. et al. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune

- thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2005;147(4):521–7. DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.04.032
84. Zhou Z., Qiao Z., Li H. et al. Different dosages of intravenous immunoglobulin (IVIg) in treating immune thrombocytopenia with long-term follow-up of three years: results of a prospective study including 167 cases. *Autoimmunity* 2016;49(1):50–7. DOI: 10.3109/08916934.2015.1104671
 85. Qin Y.H., Zhou T.B., Su L.N. et al. The efficacy of different dose intravenous immunoglobulin in treating acute idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(8):713–21. DOI: 10.1097/MBC.0b013e3283401490
 86. Jacobs P., Wood L., Novitzky N. Intravenous gammaglobulin has no advantages over oral corticosteroids as primary therapy for adults with immune thrombocytopenia: a prospective randomized clinical trial. *Am J Med* 1994;97(1):55–9. DOI: 10.1016/0002-9343(94)90048-5
 87. Godeau B., Chevret S., Varet B. et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002;359(9300):23–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07275-6
 88. Peng J., Ma S.H., Liu J. et al. Association of autoantibody specificity and response to intravenous immunoglobulin G therapy in immune thrombocytopenia: a multicenter cohort study. *J Thromb Haemost* 2014;12(4):497–504. DOI: 10.1111/jth.12524
 89. Al-Samkari H., Rosovsky R.P., Karp Leaf R.S. et al. A modern reassessment of glycoprotein-specific direct platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2020;4(1):9–18. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000868
 90. Dash C.H., Gillanders K.R., Stratford Bobbitt M.E. et al. Safety and efficacy of Gammaplex® in idiopathic thrombocytopenic purpura (ClinicalTrials.gov-NCT00504075). *PLoS One* 2014;9(6):e96600. DOI: 10.1371/journal.pone.0096600
 91. Bonilla F.A. Intravenous immunoglobulin: adverse reactions and management. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(6):1238–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.08.033
 92. Almizraq R.J., Branch D.R. Efficacy and mechanism of intravenous immunoglobulin treatment for immune thrombocytopenia in adults. *Ann Blood* 2021;6:2. DOI: 10.21037/aob-20-87
 93. Safapour A., Alghasi A., Abolneshadian F. Recurrence rate in patients with acute immune thrombocytopenic purpura in Ahvaz, southwest of Iran: corticosteroids *versus* intravenous immunoglobulin. *J Prev Epidemiol* 2021;6(1):e03. DOI: 10.34172/jpe.2021.03
 94. Yoshida Y. Historical review. The light and shadow of Paul Kaznelson: his life and contribution to hematology. *Ann Hematol* 2008;87(11):877–9. DOI: 10.1007/s00277-008-0553-1
 95. Kojouri K., Vesely S.K., Terrell D.R., George J.N. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;104(9):2623–34. DOI: 10.1182/blood-2004-03-1168
 96. Park Y.H., Yi H.G., Kim C.S. et al. Clinical outcome and predictive factors in the response to splenectomy in elderly patients with primary immune thrombocytopenia: a multicenter retrospective study. *Acta Haematol* 2016;135(3):162–71. DOI: 10.1159/000442703
 97. Kristinsson S.Y., Gridley G., Hoover R.N. et al. Long-term risks after splenectomy among 8,149 cancer-free American veterans: a cohort study with up to 27 years follow-up. *Haematologica* 2014;99(2):392–8. DOI: 10.3324/haematol.2013.092460
 98. Cooper N., Evangelista M.L., Amadori S., Stasi R. Should rituximab be used before or after splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura? *Curr Opin Hematol* 2007;14(6):642–6. DOI: 10.1097/MOH.0b013e3282c8ca50
 99. Bussell J.B., Kuter D.J., Pullarkat V. et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP [published correction appears in *Blood* 2009;113(19):4822]. *Blood* 2009;113(10):2161–71. DOI: 10.1182/blood-2008-04-150078
 100. Zhan Y., Cao J., Ji L. et al. Impaired mitochondria of Tregs decreases OXPHOS-derived ATP in primary immune thrombocytopenia with positive plasma pathogens detected by metagenomic sequencing. *Exp Hematol Oncol* 2022;11(1):48. DOI: 10.1186/s40164-022-00304-y
 101. Zhu J.J., Shan N.N. Immunomodulatory cytokine interleukin-35 and immune thrombocytopenia. *J Int Med Res* 2020;48(12):300060520976477. DOI: 10.1177/0300060520976477
 102. Okamoto N., Homma M., Kawaguchi Y. et al. Increased expression of interleukin-17 is associated with macrophages in chronic immune thrombocytopenia. *Int J Clin Exp Pathol* 2018;11(5):2419–29.
 103. McKenzie C.G., Guo L., Freedman J., Semple J.W. Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol* 2013;163(1):10–23. DOI: 10.1111/bjh.12480
 104. Shulman N.R., Marder V.J., Weinrach R.S. Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura. Physiologic, serologic and isotopic studies. *Ann N Y Acad Sci* 1965;124(2):499–542. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1965.tb18984.x
 105. Rank A., Weigert O., Ostermann H. Management of chronic immune thrombocytopenic purpura: targeting insufficient megakaryopoiesis as a novel therapeutic principle. *Biologics* 2010;4:139–45. DOI: 10.2147/btt.s3436
 106. Cines D.B., Liebman H.A. The immune thrombocytopenia syndrome: a disorder of diverse pathogenesis and clinical presentation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(6):1155–61. DOI: 10.1016/j.hoc.2009.09.003
 107. D'Orazio J.A., Neely J., Farhoudi N. ITP in children: pathophysiology and current treatment approaches. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35(1):1–13. DOI: 10.1097/MPH.0b013e328271f457

ORCID автора / ORCID of authorС.Г. Захаров / S.G. Zakharov: <https://orcid.org/0000-0003-2847-4374>**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.**Funding.** The work was performed without external funding.**Статья поступила:** 13.05.2024. **Принята к публикации:** 19.06.2024. **Опубликована онлайн:** 04.09.2024.**Article submitted:** 13.05.2024. **Accepted for publication:** 19.06.2024. **Published online:** 04.09.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-45-60>

Ретроспективный анализ собственного многолетнего опыта исследования мутационного статуса киназного домена гена *BCR::ABL* у пациентов с хроническим миелолейкозом

Д.В. Кустова¹, Е.В. Мотыко¹, А.Н. Кириенко¹, Т.Н. Герт¹, И.В. Леппянен¹, М.П. Бакай¹, Е.В. Ефремова¹, Е.В. Морозова², Е.Г. Ломаиа³, В.А. Шуваев^{4,5}, С.В. Сидоркевич¹, И.С. Мартынкевич¹

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 191024 Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

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

⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Ирина Степановна Мартынкевич mis2907@mail.ru

Введение. Большинство пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ), получающих терапию ингибиторами тирозинкиназы, достигают стойкого оптимального ответа. У 15–30 % пациентов наблюдается потеря достигнутого молекулярного ответа. Мутации в киназном домене гена *BCR::ABL* – один из наиболее частых механизмов развития резистентности к ингибиторам тирозинкиназы.

Цель исследования – провести ретроспективный анализ мутационного профиля киназного домена гена *BCR::ABL* у пациентов с ХМЛ, наблюдавшихся в РосНИИГТ ФМБА России с 2012 по 2023 г., оценить влияние типа и количества мутаций на частоту достижения большого молекулярного ответа (БМО), а также изучить риск его потери в зависимости от линии терапии и мутационного статуса.

Материалы и методы. Обследован 1831 пациент с ХМЛ. Мутационный статус киназного домена *BCR::ABL* проанализирован путем прямого секвенирования по Сэнгеру. Стандартное цитогенетическое исследование проводилось с использованием технологии GTG-бэндинга и анализом не менее 20 метафазных пластин.

Результаты. Мутации киназного домена *BCR::ABL* выявлены у 27,6 % пациентов из общей выборки. Наиболее часто (6,3 % общей группы или 22,7 % среди пациентов с мутациями) выявлялась мутация Т315I. Дополнительные хромосомные aberrации (ДХА) в Ph-позитивных клетках определялись у 20,5 % пациентов, в Ph-негативных клонах – у 3,9 % ($p = 0,0001$). Частота выявления ДХА статистически значимо ($p = 0,25$) не различалась у пациентов с мутациями *BCR::ABL* (23,5 %) и отрицательным мутационным статусом (17,7 %). Также наличие мутаций в киназном домене не коррелировало с ДХА в Ph-позитивных клонах ($p = 0,73$). Однако частота выявления мутации Т315I в Ph-позитивных клетках имела значимые различия: 40,9 % в сочетании с ДХА и 21 % без них ($p = 0,032$). Пациенты с мутацией Т315I хуже достигали БМО, чем пациенты с мутациями в других регионах *BCR::ABL* ($p = 0,04$) и пациенты без мутаций ($p = 0,02$). Вероятность достижения БМО значимо не различалась у пациентов с различным количеством мутаций *BCR::ABL* ($p = 0,14$). Потеря БМО происходила чаще у пациентов с мутациями ($p = 0,04$) и не зависела от линии терапии ($p = 0,03$).

Заключение. Для полноценного мониторинга и оптимального выбора терапии пациентам с ХМЛ необходим не только мониторинг уровня относительной экспрессии *BCR::ABL*, но и стандартное цитогенетическое исследование и анализ мутационного статуса.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, мутация, дополнительные хромосомные aberrации, терапия ингибиторами тирозинкиназы, резистентность к таргетной терапии, вариантная транслокация t(9;22)

Для цитирования: Кустова Д.В., Мотыко Е.В., Кириенко А.Н. и др. Ретроспективный анализ собственного многолетнего опыта исследования мутационного статуса киназного домена гена *BCR::ABL* у пациентов с хроническим миелолейкозом. Онкогематология 2024;19(3):45–60.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-45-60>

Retrospective analysis of own long-term experience in studying the *BCR::ABL* kinase domain mutational status in patients with chronic myeloid leukemia

D.V. Kustova¹, E.V. Motyko¹, A.N. Kirienko¹, T.N. Gert¹, I.V. Leppyanen¹, M.P. Bakay¹, E.V. Efremova¹, E.V. Morozova², E.G. Lomaia³, V.A. Shuvaev^{4,5}, S.V. Sidorkovich¹, I.S. Martynkevich¹

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency; 16 2nd Sovetskaya St., Saint Petersburg 191024, Russia;

²I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

³V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

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

⁵Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Irina Stepanovna Martynkevich mis2907@mail.ru

Background. Most patients with chronic myeloid leukemia (CML) treated with tyrosine kinase inhibitors achieve durable optimal responses. Loss of the achieved molecular response is observed in 15–30 % of patients. Mutations in the *BCR::ABL* kinase domain are one of the most common mechanisms for the development of resistance to tyrosine kinase inhibitors.

Aim. To conduct a retrospective analysis of the *BCR::ABL* kinase domain mutational profile in patients with CML observed at the Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology from 2012 to 2023. To assess the impact of mutations type and number on the rate of achieving a major molecular response (MMR). To study the risk of MMR loss depending on the therapy line and existing mutational status.

Materials and methods. 1831 patients with CML were examined at different times. The mutational status of the *BCR::ABL* kinase domain was analyzed by direct Sanger sequencing. A standard cytogenetic study was carried out using GTG banding technology with the analysis of at least 20 metaphase plates.

Results. Mutations in the *BCR::ABL* kinase domain were identified in 27.6 % of the total studied patients. The most common mutation, 6.3 % in the overall group or 22.7 % among patients with mutations, was the T315I mutation. Additional chromosomal aberrations (ACAs) were detected in Ph-positive cells in 20.5 % of patients, in Ph-negative clones in 3.9 % of cases ($p = 0.0001$). The frequency of ACAs detection did not statistically significantly differ ($p = 0.25$) between patients with *BCR::ABL* mutations (23.5 %) and with a negative mutation status (17.7 %), and the presence of mutations in the kinase domain did not correlate with ACAs in Ph-positive clones ($p = 0.73$). However, the frequency of T315I mutation detection in Ph-positive cells had significant differences: 40.9 % in combination with ACAs and 21 % without ACAs ($p = 0.032$). Patients with the T315I mutation had significantly worse MMR than patients with mutations in other *BCR::ABL* regions ($p = 0.04$) and patients without mutations ($p = 0.02$). The probability of MMR achieving did not differ significantly between patients with different numbers of *BCR::ABL* mutations ($p = 0.14$). Loss of MMR occurred more often in patients with mutations ($p = 0.04$) and not depend on the line of therapy ($p = 0.03$).

Conclusion. For complete monitoring and optimal choice of therapy, CML patients require not only monitoring of *BCR::ABL* relative expression level, but also standard cytogenetic and analysis of the mutational status.

Keywords: chronic myeloid leukemia, mutation, additional chromosomal aberrations, therapy with tyrosine kinase inhibitors, resistance to targeted therapy, variant translocation t(9;22)

For citation: Kustova D.V., Motyko E.V., Kirienko A.N. et al. Retrospective analysis of own long-term experience in studying the *BCR::ABL* kinase domain mutational status in patients with chronic myeloid leukemia. *Onkologematologiya* = *Oncohematology* 2024;19(3):45–60. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-45-60>

Введение

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) — гемопоэтическое миелопролиферативное новообразование, характеризующееся клональной пролиферацией зрелых гранулоцитов (нейтрофилы, эозинофилы и базофилы) и их предшественников [1]. ХМЛ ассоциирован с реципрокной транслокацией t(9;22)(q34;q11), приводящей к слиянию части гена *BCR* с протоонкогеном *ABL* и образованию химерного гена *BCR::ABL*. Данный ген кодирует конститутивно активную киназу, нарушающую терминальную дифференцировку в клетках миелоидного ряда [1].

В зависимости от положения точки разрыва *BCR* синтезируются различные изоформы белка *BCR::ABL*. Транскрипты e13a2/e14a2 или b2a2/b3a2, возникающие в результате слияния экзона 13 или 14 *BCR* с экзоном 2 *ABL*, продуцируют белок P210 массой 210 кДа, который встречается у 90 % пациентов с ХМЛ [2]. Транскрипт e1a2/e1a3 кодирует белок P190 массой 190 кДа [2]. Данный белок редко встречается при ХМЛ, но в 70 % случаев ассоциирован с острым лимфобластным лейкозом. Транскрипты e19a2/e19a3 кодируют белок P230 массой 230 кДа и относятся к редким, также отмечены редкие случаи транскриптов e6a2 (P195), e8a2 (P200) и e18a2 (P225) [3].

Регион BCR белка BCR::ABL регулирует ферментативную активность [4, 5]. Домен спираль-спираль N-концевой части BCR отвечает за олигомеризацию и конститутивную активацию BCR::ABL1. Белок ABL содержит домены SH2, SH3 и киназный домен, а также миристоилированный N-конец, ответственный за аутоинактивацию киназной активности [6]. Однако в процессе слияния с BCR миристоилированный N-конец ABL теряется. Киназный домен BCR::ABL состоит из ключевых мотивов: фосфатсвязывающей петли (p-петля), сайта связывания АТФ, каталитического домена (с-петля) и петли активации (а-петля) [7]. Активация BCR::ABL происходит при связывании АТФ с активным сайтом киназного домена.

Согласно классификации ELN2020, в течении ХМЛ выделяют 3 фазы: хроническую, фазу акселерации и бластную [8]. У 85 % пациентов ХМЛ диагностируется в хронической фазе [9]. На этой стадии заболевание успешно лечится ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) [10].

На сегодняшний день в России зарегистрировано 3 поколения ИТК, действующих на АТФ-связывающий сайт: иматиниб (1-е поколение), дазатиниб, нилотиниб и бозутиниб (2-е поколение), понатиниб (3-е поколение) и препарат нового класса — STAMP-ингибитор асциминиб, действующий на миристоилсвязывающий карман BCR::ABL [1]. Выбор ИТК для конкретного пациента определяется фазой заболевания, группой риска, сопутствующей патологией, переносимостью и эффективностью предыдущих линий терапии [11]. Механизм действия ИТК 1-го и 2-го поколений основан на конкурирующем связывании с активным центром химерного белка, что ингибирует активность тирозинкиназы [12]. Понатиниб ингибирует кластерный регион точечного разрыва BCR::ABL. Данный препарат одобрен в качестве 3-й линии терапии, когда 2 и более ИТК неэффективны, а также для пациентов с мутацией T315I в киназном домене BCR::ABL [13]. В январе 2023 г. в России зарегистрирован аллостерический ингибитор асциминиб для пациентов, ранее получавших 2 или более ИТК, а также для лечения мутации T315I [1]. Асциминиб деактивирует белок BCR::ABL за счет взаимодействия с миристоиловым карманом [14].

Несмотря на то что применение ИТК привело к увеличению выживаемости пациентов с 20 до 80 % и более, значительная часть из них не достигает стабильного молекулярного ответа на терапию по причине резистентности к ИТК [15, 16]. Более чем у 50 % пациентов с хронической фазой, получавших иматиниб, со временем развивается резистентность к терапии [17]. При применении ингибиторов 2-го поколения в качестве 1-й линии терапии примерно у 30–40 % пациентов требуется изменение терапии через 5 лет [17]. При этом через 5 лет 30 % пациентов, получавших ИТК 1-го поколения, и 30–55 % пациентов, получав-

ших ИТК 2-го поколения, достигали глубокого молекулярного ответа (МО4, 5; BCR::ABL $\leq 0,0032$ %) [17].

С резистентностью к ИТК связано несколько механизмов, включая мутации и сверхэкспрессию BCR::ABL, активацию альтернативных сигнальных путей, репарацию ДНК и геномную нестабильность. Сверхэкспрессия BCR::ABL и мутации в киназном домене гена классифицируются как BCR::ABL-зависимая резистентность [18].

Возникновение точечных мутаций в киназном домене BCR::ABL — наиболее распространенный механизм BCR::ABL-зависимой резистентности и связано с более высоким риском прогрессирования заболевания [18]. У 50 % пациентов, принимавших иматиниб, развитие резистентности связано с наличием мутаций в киназном домене [17]. На данный момент описано более 100 различных мутаций, затрагивающих более 50 аминокислот [19]. Мутации приводят к снижению аффинности ИТК к сайту связывания или изменению конформации BCR::ABL [20]. Частота мутаций увеличивается по мере прогрессирования заболевания, они встречаются примерно в 75 % случаев в бластной фазе [21, 22]. Точечные мутации киназного домена гена BCR::ABL можно разделить на 4 категории: мутации в р-петле, сайте связывания ИТК, с-петле, а-петле [23, 24]. Наиболее часто (до 20 %) встречается мутация T315I в сайте связывания ИТК [18]. Она приводит к устойчивости к 1-му и 2-му поколению ИТК [19]. Наряду с T315I часто встречаются мутации в р-петле (M244, L248, G250, Q252, Y253, E255), которые вызывают дестабилизацию конформации BCR::ABL и ассоциированы с более высоким риском прогрессирования заболевания [25].

У пациента могут быть поликлональные точечные мутации гена BCR::ABL, однако более актуальная проблема в лечении ХМЛ — наличие 2 и более мутаций в одном и том же Ph-позитивном клоне [23]. Хотя отдельные мутации могут быть чувствительными к ИТК, взаимодействие между ними может привести к резистентности [23]. Один из примеров — сочетание мутаций T315I/E255V, в результате которого наблюдается повышенная устойчивость к понатинибу [13].

Не только точечные мутации в киназном домене гена BCR::ABL могут вызывать развитие резистентности к ИТК. Конститутивная активация киназы BCR::ABL вызывает геномную нестабильность, приводящую к возникновению дополнительных хромосомных аберраций (ДХА). Их наличие связано с развитием BCR::ABL-независимой резистентности. К ДХА высокого риска относят: трисомию хромосомы 8, дополнительную Ph-хромосому der(22)t(9;22)(q34;q11), изохромосому 17(i(17)(q10)), трисомию 19, изохромосому Ph-хромосомы ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11) [1]. К прогностически неблагоприятным относят также моносомию или частичную делецию хромосомы 7 (-7/del7q) и перестройки 3q26.2, комплексные аберрации, включающие 2 ДХА и более [1].

Мутации киназного домена *BCR::ABL* обуславливают специфическую устойчивость к ИТК, что преимущественно влияет на достижение пациентами молекулярного ответа. Сочетание мутаций с ДХА также является фактором неблагоприятного прогноза и негативно влияет на общую выживаемость [26].

Своевременное выявление мутаций киназного домена и наличия ДХА позволяет выбрать верную тактику терапии для достижения оптимального ответа в короткие сроки и обеспечить продолжительность жизни пациента, не ограниченную ХМЛ.

Цель исследования – провести ретроспективный анализ мутационного профиля пациентов с ХМЛ, наблюдавшихся в РосНИИГТ ФМБА России с 2012 по 2023 г., оценить влияние типа и количества мутаций на частоту достижения большого молекулярного ответа (БМО), а также изучить риск его потери в зависимости от линии терапии и мутационного статуса киназного домена гена *BCR::ABL*.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включен 1831 пациент с ранее установленным диагнозом ХМЛ, направленный в Научно-исследовательский центр клеточной и молекулярной патологии РосНИИГТ ФМБА России в период с сентября 2012 по декабрь 2023 г. для исследования мутационного статуса киназного домена гена *BCR::ABL*. Из них 29 получали 1-ю линию терапии, 4 – 2-ю, 10 – 3-ю, 5 – 4-ю и 3 – 5-ю.

Цитогенетическое исследование клеток костного мозга

Стандартное цитогенетическое исследование проводили с использованием технологии GTG-бэндинга минимум 20 метафазных пластин. Полученные данные интерпретировали в соответствии с международной системой цитогеномной номенклатуры [27].

Молекулярно-генетические исследования

Для качественного определения транслокации t(9;22)(q34;q11), количественного анализа относительной экспрессии гена *BCR::ABL* и мутационного статуса его киназного домена использовали тотальную РНК из периферической крови. Для качественного и количественного определения *BCR::ABL* тотальную РНК выделяли с использованием набора «АмплиСенс Лейкоз Квант» («Интерлабсервис», Россия). Качественное определение выполняли методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени по [28]. Для определения мутационного статуса киназного домена тотальную РНК выделяли с использованием набора Triz Reagent Column Kit (Inogene, Россия). Анализ проводили методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией с дальнейшим прямым секвенированием амплифицированного фрагмента по [29]. Секвенирование выполняли с прямого и обратного праймеров.

Сбор данных

Анализируемые данные для каждого пациента включали: возраст, пол, фазу заболевания, линию терапии, географическое положение, результаты цитогенетического исследования, качественного анализа методом полимеразной цепной реакции гена *BCR::ABL*, количественного определения его относительной экспрессии (если доступны), а также секвенирования по Сэнгеру киназного домена данного гена.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения StatPlus и Microsoft Excel. Результаты выражали в виде медиан и частот. Для оценки статистической значимости качественных признаков использовали χ^2 -критерий или критерий Фишера для малых выборок. Кумулятивную частоту достижения БМО или потери ответа оценивали с помощью метода Каплана–Майера. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

За период с сентября 2012 г. по декабрь 2023 г. проведено 2066 исследований мутационного статуса *BCR::ABL* у 1831 пациента. География исследования включала Российскую Федерацию, Республику Казахстан и Республику Узбекистан и охватывала 85 городов (табл. 1).

Таблица 1. География пациентов, направленных на исследование мутационного статуса киназного домена гена *BCR::ABL*

Table 1. Geography of patients referred for *BCR::ABL* kinase domain mutational status analysis

Город City	n
Российская Федерация Russian Federation	
Абакан Abakan	3
Армавир Armavir	4
Архангельск Arkhangelsk	6
Астрахань Astrakhan	5
Барнаул Barnaul	12
Белгород Belgorod	14
Благовещенск Blagoveshchensk	4
Брянск Bryansk	10
Великий Новгород Velikiy Novgorod	17

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Город City	n	Город City	n
Владивосток Vladivostok	38	Надым Nadym	1
Владикавказ Vladikavkaz	9	Назрань Nazran	8
Владимир Vladimir	14	Нижний Новгород Nizhniy Novgorod	36
Волгоград Volgograd	8	Новокузнецк Novokuznetsk	5
Волжский Volzhsky	6	Новосибирск Novosibirsk	39
Вологда Vologda	7	Новый Уренгой Novy Urengoy	2
Воронеж Voronezh	11	Омск Omsk	33
Екатеринбург Yekaterinburg	3	Орел Orel	11
Иваново Ivanovo	8	Оренбург Orenburg	25
Ижевск Izhevsk	4	Пенза Penza	19
Иркутск Irkutsk	23	Пермь Perm	22
Йошкар-Ола Yoshkar-Ola	5	Петрозаводск Petrozavodsk	16
Казань Kazan	31	Петропавловск-Камчатский Petropavlovsk-Kamchatsky	1
Калининград Kaliningrad	10	Псков Pskov	17
Калуга Kaluga	4	Пятигорск Pyatigorsk	1
Киров Kirov	20	Реутов Reutov	2
Кострома Kostroma	30	Ростов-на-Дону Rostov-on-Don	10
Краснодар Krasnodar	2	Рязань Ryazan	41
Красноярск Krasnoyarsk	49	Салехард Salekhard	2
Курск Kursk	3	Самара Samara	20
Кызыл Kyzyl	3	Санкт-Петербург Saint Petersburg	507
Липецк Lipetsk	9	Саранск Saransk	9
Магас Magas	6	Саратов Saratov	31
Майкоп Maykop	2	Севастополь Sevastopol	1
Москва Moscow	270	Симферополь Simferopol	21
Мурманск Murmansk	5	Смоленск Smolensk	15

Окончание табл. 1
End of table 1

Город City	n
Сочи Sochi	7
Ставрополь Stavropol	31
Сыктывкар Syktyvkar	2
Тамбов Tambov	6
Тверь Tver	28
Тольятти Tolyatti	2
Томск Tomsk	3
Тула Tula	3
Улан-Удэ Ulan-Ude	13
Ульяновск Ulyanovsk	5
Уфа Ufa	49
Хабаровск Khabarovsk	2
Ханты-Мансийск Khanty-Mansiysk	1
Чебоксары Cheboksary	5
Челябинск Chelyabinsk	17
Череповец Cherepovets	4
Черкесск Cherkessk	3
Чита Chita	7
Южно-Сахалинск Yuzhno-Sakhalinsk	4
Якутск Yakutsk	7
Ярославль Yaroslavl	5
Республика Казахстан The Republic of Kazakhstan	
Астана Astana	10
Усть-Каменогорск Ust-Kamenogorsk	65
Республика Узбекистан The Republic of Uzbekistan	
Ташкент Tashkent	2

В динамике на фоне терапии ИТК регулярно наблюдались 220 (12 %) из 1831 пациента. Мутации в киназном домене обнаружены у 506 (27,6 %) пациентов (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика когорты пациентов по полу и возрасту
Table 2. Characteristics of the patient cohort by gender and age

Характеристика Characteristic	Мутации обнаружены (n = 506) Mutations detected (n = 506)	Мутации не обнаружены (n = 1325) Mutations not detected (n = 1325)
Пол, n: Gender, n: мужской male женский female	256 250	613 712
Возраст (медиана), лет: Age (median), years: мужчины men женщины women	16–82 (53) 18–87 (58)	14–82 (50) 8–87 (56)

У 506 пациентов выявлено 98 мутаций в 70 различных позициях гена, приводящих к замене аминокислоты (табл. 3). Наиболее часто в киназном домене гена *BCR::ABL* встречались мутации: T315I (20,7 %), G250E (10,9 %), F317C/I/L/V (8,3 %), Y253F/H (7,2 %), F359C/I/V/S (6,8 %), E255K/V (6,3 %), M244V (6,1 %), V299L/M (3,2 %), M351T (3,1 %), Q252E/H/R (2,9 %), D276G (2,3 %), H396P/R (2,2 %). У 55 (10,8 %) из 506 пациентов определялось сочетание 2 мутаций, а у 10 (1,98 %) – 3 мутаций. Наиболее часто с другими сочеталась мутация T315I – у 19 (29,2 %) из 65 пациентов с выявленными мутациями в киназном домене, в том числе среди данной группы у 13 (68,4 %) выявлялось сочетание T315I с 1 мутацией (табл. 4) и у 6 (31,6 %) – с 2 мутациями (табл. 5) ($p = 0,03$).

Таблица 3. Частота встречаемости мутаций в киназном домене гена *BCR::ABL* (n = 555)
Table 3. Frequency of mutations in the *BCR::ABL* kinase domain (n = 555)

Мутация Mutation	n (%)
M237T	1 (0,18)
E238G	1 (0,18)
T240M	1 (0,18)
T243A	1 (0,18)
M244V	34 (6,12)
K245T	2 (0,36)
K247R	4 (0,72)

Окончание табл. 3
End of table 3

Мутация Mutation	n (%)
L248V	6 (1,08)
G250E	61 (10,97)
Q252E/H/R	16 (2,88)
Y253F/H	40 (7,19)
E255K/V	35 (6,29)
V256M	2 (0,36)
K262R	1 (0,18)
L273M	1 (0,18)
E275G	1 (0,18)
D276G	13 (2,34)
T277A	1 (0,18)
E279K	5 (0,9)
E281K/G	4 (0,72)
F283S/Y	3 (0,54)
K285N	2 (0,36)
E286K	1 (0,18)
A287T	1 (0,18)
V289I	1 (0,18)
E292L	1 (0,18)
K294*/G	2 (0,36)
H295R	1 (0,18)
N297S/I	2 (0,36)
L298V/P	2 (0,36)
V299L/M	18 (3,24)
Q300R	1 (0,18)
L301F	1 (0,18)
G303E/R	4 (0,72)
T306A	1 (0,18)
E308G	1 (0,18)
F311I/V/L	9 (1,62)
I314V	1 (0,18)
T315I	115 (20,72)
F317C/I/L/V	46 (8,27)

Мутация Mutation	n (%)
M318V	1 (0,18)
T319A	1 (0,18)
L323I	1 (0,18)
L324Q	3 (0,54)
Y326C	1 (0,18)
E329D	1 (0,18)
C330S	1 (0,18)
R332Q	1 (0,18)
Q333L	1 (0,18)
A337D/V	2 (0,36)
M343I	1 (0,18)
A344T	1 (0,18)
Q346L	1 (0,18)
M351T	17 (3,06)
E355A/G/V	8 (1,44)
F359C/I/V/S	38 (6,83)
R362K/T	2 (0,36)
D363Y	1 (0,18)
L364I	1 (0,18)
C369G	1 (0,18)
V371I	2 (0,36)
E373G	1 (0,18)
K378E	1 (0,18)
L384M	1 (0,18)
R386G	1 (0,18)
L387F/M	5 (0,9)
M388L	1 (0,18)
T389S	1 (0,18)
T392A	2 (0,36)
H396P/R	12 (2,16)

Примечание. Синим выделены мутации в р-петле; красным – в с-петле; зеленым – в сайте связывания; жирным – мутации с частотой встречаемости >2 %.
Note. Mutations in the p-loop are highlighted in blue; in the c-loop – in red; at the binding site – in green; mutations with occurrence frequency of >2 % – in bold.

Таблица 4. Число пациентов с сочетанием T315I и 1 мутации в киназном домене гена *BCR::ABL* ($n = 13$)

Table 4. Number of patients with the combination of T315I and one mutation in the *BCR::ABL* kinase domain ($n = 13$)

Мутация Mutation	<i>n</i>
M244V	3
G250E	4
Y253F/H	2
E255K	1
D276G	1
F317L	1
F359C	1

Таблица 5. Число пациентов с сочетанием T315I и 2 мутаций в киназном домене гена *BCR::ABL* ($n = 6$)

Table 5. Number of patients with the combination of T315I and two mutations in the *BCR::ABL* kinase domain ($n = 6$)

Мутация Mutation	<i>n</i>
G250E, F359V	1
G250E, F317L	2
V299L, E255K	1
F317L, D276G	1
F317L, V299L	1

При обследовании 12 пациентов в фазе бластного криза мутации были обнаружены у 9 (75 %): T315I — у 2 (22,2 %), E255K — у 2 (22,2 %), V299L — у 2 (22,2 %), E255V — у 1 (11,1 %), H295R — у 1 (11,1 %). У 1 (11,1 %) пациента обнаружено сочетание мутаций F359V, F317L и Y253H.

С течением времени у 14 (2,8 %) пациентов из общей выборки наблюдалась клональная эволюция мутационного профиля киназного домена гена *BCR::ABL*: либо выявлены дополнительные мутации к ранее обнаруженному, либо происходила смена мутаций с ранее выявленных на вновь обнаруженные.

Цитогенетическое исследование

Цитогенетическое исследование выполнено у 254 пациентов, направленных для изучения мутационного статуса: у 119 пациентов положительный мутационный статус гена *BCR::ABL*, у 135 — отрицательный. При диагностике у 24 (9,4 %) пациентов обнаруживались варианты транслокации t(9;22) с участием различных дополнительных партнеров к хромосомам 9 и 22 (рис. 1).

В группе с положительным мутационным статусом варианты транслокации t(9;22) выявлены у 10 (8,4 %)

из 119 пациентов, а в группе с отрицательным статусом — у 14 (10,4 %) из 135 ($p = 0,72$). Простые варианты транслокации, включающие хромосому 22 и любую другую, кроме хромосомы 9, были обнаружены у 3 из 10 пациентов с положительным мутационным статусом и у 7 из 14 — с отрицательным ($p = 0,42$) (табл. 6). Сложные варианты транслокации с участием не менее 3 хромосом, 2 из которых — 9 и 22 — выявлены у 7 из 10 пациентов с положительным мутационным статусом и у 7 из 14 — с отрицательным ($p = 0,42$).

Таблица 6. Типы простых и сложных вариантов транслокаций у пациентов с положительным и отрицательным мутационным статусом ($n = 24$)

Table 6. Types of simple and complex variant translocations in patients with positive and negative mutation status ($n = 24$)

Группа с положительным мутационным статусом (<i>n</i>) Group with positive mutation status (<i>n</i>)	Группа с отрицательным мутационным статусом (<i>n</i>) Group with negative mutation status (<i>n</i>)
Простые варианты транслокации Simple variant translocations	
t(16;22)(q24;q11) (1)	t(17;22)(q25;q11) (1)
t(21;22)(q22;q21) (1)	t(19;22)(q13.4;q11) (1)
t(7;22)(p13;p12) (1)	t(11;22)(p15;q11) (2)
—	t(3;22)(p24;q11) (3)
Сложные варианты транслокации Complex variant translocations	
t(7;9;22)(q32;q34;q11) (2)	t(7;9;22)(p14;q34;q11) (1)
t(9;11;14;22)(q34;q12;q32;q11) (1)	t(4;9;22)(q24;q34;q11) (2)
t(2;9;14;22)(q24;q34;q32;q11) (1)	t(9;14;16;22)(q34;q31;p11;q11) (1)
t(9;18;22)(q34;p11;q11) (1)	t(6;9;22)(q21;q34;q11) (2)
t(9;12;22)(q34;p11;p11) (2)	t(6;9;18;22)(q11.3;q34;q21;q11) (1)

Значимых различий по частоте встречаемости, выявлению сложных и простых вариантов транслокаций и их связи с мутационным статусом химерного гена *BCR::ABL* в исследуемой группе пациентов не обнаружено. ДХА выявлялись статистически значимо чаще в Rh-положительных (52 (20,5 %) из 254), чем в Rh-негативных (10 (3,9 %) из 254) клонах ($p = 0,0001$) (рис. 2).

Сравнительный анализ встречаемости ДХА у пациентов в зависимости от мутационного статуса гена *BCR::ABL* не показал значимых различий: в группе с мутациями ДХА выявлялись у 28 (23,5 %) из 119 пациентов (рис. 3, а), а в группе без мутаций — у 24 (17,7 %) из 135 (рис. 3, б) ($p = 0,25$). Клональные хромосомные аномалии в Rh-положительных клетках обнаружены у значительной части пациентов с мутациями в киназном

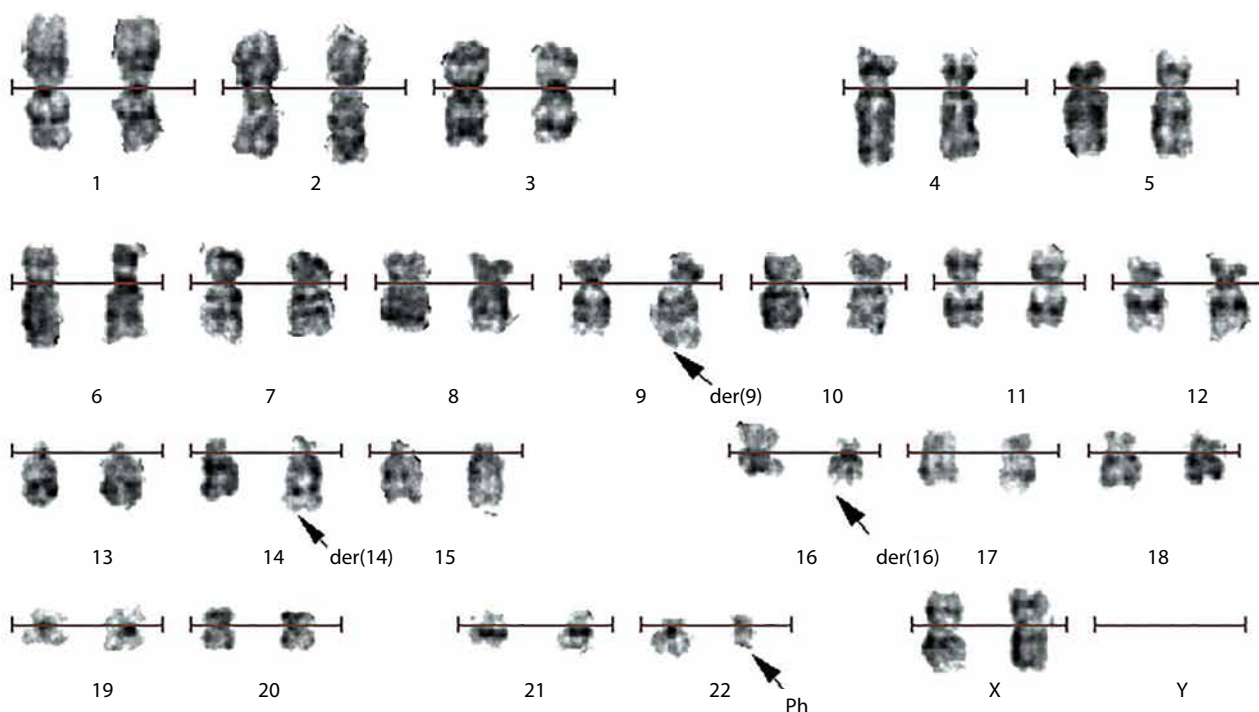


Рис. 1. Кариограмма пациента с вариантной транслокацией $t(9;22)(q34;q31;p11;q11)$

Fig. 1. Karyogram of a patient with $t(9;22)$ variant translocation ($46,XX,t(9;14;16;22)(q34;q31;p11;q11)$)

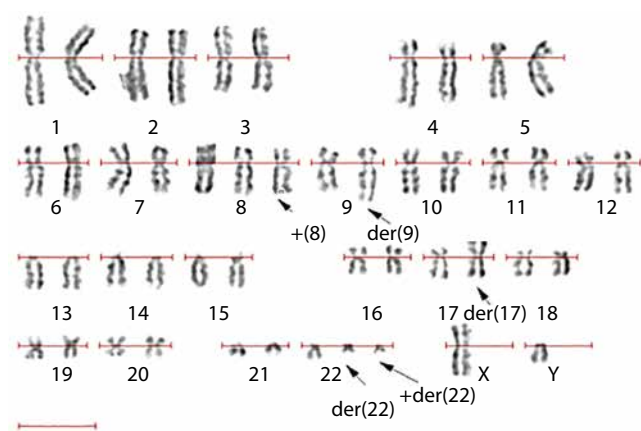


Рис. 2. Кариограмма пациента с дополнительными хромосомными aberrациями в Ph-позитивных клонах ($48,XY,+8,t(9;22)(q34;q11),i(17),+der(22)t(9;22)$)

Fig. 2. Karyogram of a patient with additional chromosomal aberrations in Ph-positive clones ($48,XY,+8,t(9;22)(q34;q11),i(17),+der(22)t(9;22)$)

домене гена $BCR::ABL$ (у 22 (78,6 %) из 28) и без мутаций (у 20 (83,3 %) из 24). При этом статистически значимой разницы между этими группами не обнаружено ($p = 0,73$). Мутация T315I значимо чаще выявлялась у пациентов с ДХА и мутациями гена $BCR::ABL$ (у 9 (40,9 %) из 22), чем у пациентов без них (у 17 (21 %) из 81) ($p = 0,032$). Кроме того, у 7 (31,8 %) из 22 пациентов с ДХА и мутациями гена $BCR::ABL$ встречалось более 2 ДХА. При этом мутация T315I выявлена у 4 из 7 таких пациентов. У пациентов без мутаций $BCR::ABL$ более 2 ДХА обнаружено только в 2 (10 %) из 20 случаев.

У пациентов с вариантными транслокациями $t(9;22)$ в Ph-позитивных клонах также определялись ДХА: у 2 из 10 с положительным мутационным статусом (моносомия хромосомы 16 и делеция длинного плеча хромосомы 8, делеция хромосомы 13) и у 5 из 14 – с отрицательным (трисомия хромосомы 8, потеря Y, транслокация $t(Y;5)$) (рис. 4) ($p = 1,0$).

Хромосомные aberrации в Ph-негативных клетках у исследуемых пациентов выявлялись со схожей частотой: у 6 из 28 с мутациями $BCR::ABL$ и у 4 из 24 без мутаций ($p = 0,73$). Отличием являлось только то, что у 6 пациентов с положительным мутационным статусом гена $BCR::ABL$ значимо чаще встречались хромосомные aberrации, относящиеся к группе неблагоприятного прогноза: трисомия хромосомы 8 у 3 пациентов, моносомия хромосомы 7 у 2 и изохромосома 17 у 1.

Молекулярный ответ

Данные о достижении БМО получены у 197 исследуемых пациентов, из них 155 с мутациями в киназном домене $BCR::ABL$ и 42 без мутаций. Самая низкая частота БМО отмечена у пациентов с мутацией T315I: только 8 (30,8 %) из 26 достигали БМО через 99 мес терапии ИТК. Пациенты с другими мутациями $BCR::ABL$ достигли БМО в 43 (33,3 %) из 129 случаев через 85 мес, тогда как у 25 (59,5 %) из 42 пациентов без мутаций получен БМО уже через 63 мес после начала терапии ($p = 0,02$) (рис. 5). Также среди больных с мутациями T315I, в регионах р-петли и с-петли

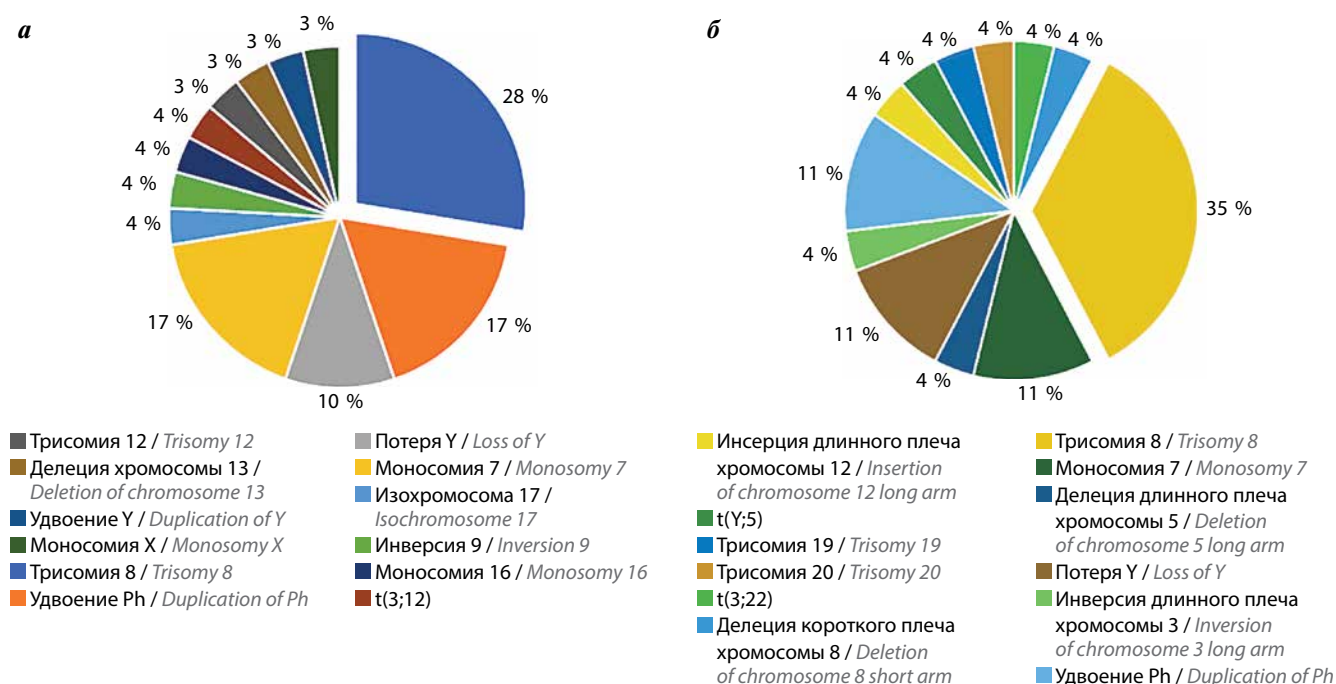


Рис. 3. Частота встречаемости и виды дополнительных хромосомных аберраций у пациентов с мутациями в киназном домене гена *BCR::ABL* (а) и без мутаций (б)

Fig. 3. Frequency of occurrence and types of additional chromosomal aberrations in patients with mutations in the *BCR::ABL* kinase domain (а) and without mutations (б)

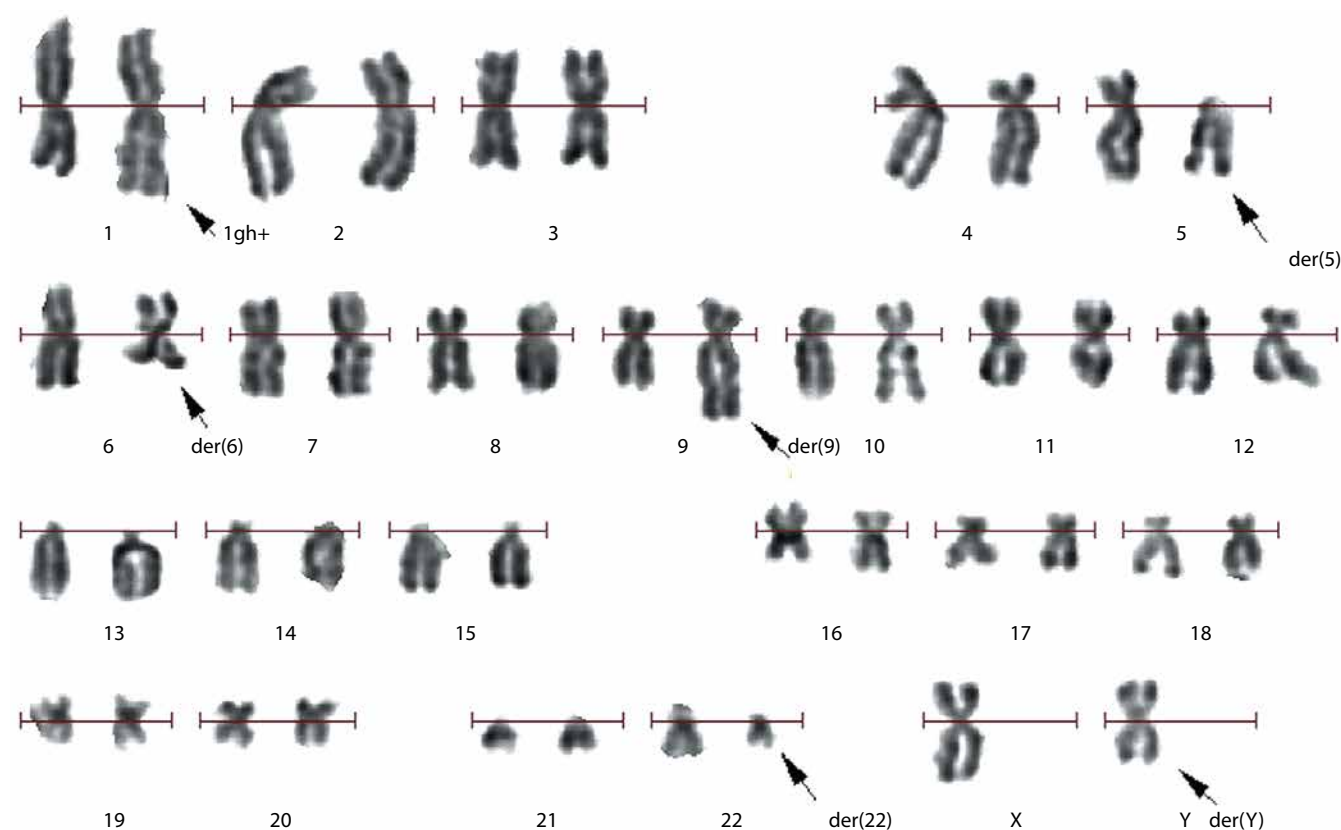


Рис. 4. Кариограмма пациента с вариантной транслокацией *t(9;22)* и дополнительными хромосомными аберрациями (*46,X,+ (Y;5)(p11.2;p10) Igh+, + (6;9;22)(q21;q34;q11)*)

Fig. 4. Karyogram of a patient with *t(9;22)* variant translocation and additional chromosomal aberrations (*46,X,+ (Y;5)(p11.2;p10) Igh+, + (6;9;22)(q21;q34;q11)*)

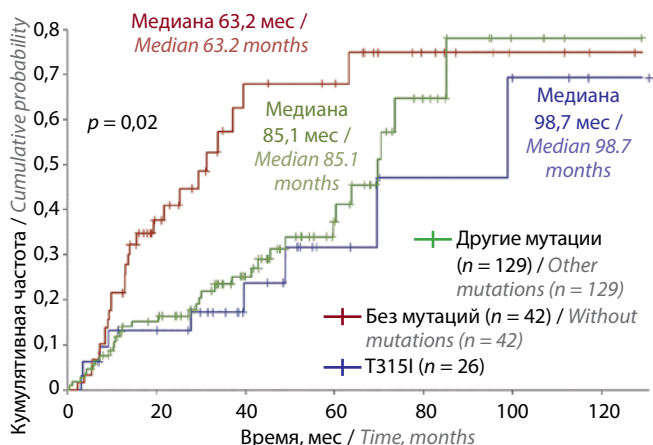


Рис. 5. Кумулятивная вероятность достижения большого молекулярного ответа у пациентов с хроническим миелолейкозом в зависимости от наличия и типа мутаций в киназном домене *BCR::ABL* ($p = 0,02$)
Fig. 5. Cumulative probability of achieving major molecular response in patients with chronic myeloid leukemia depending on the presence and type of mutations in *BCR::ABL* kinase domain ($p = 0.02$)

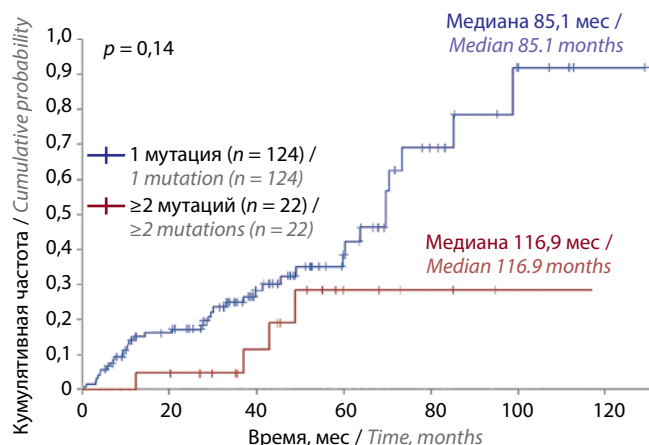


Рис. 7. Кумулятивная вероятность достижения большого молекулярного ответа у пациентов с хроническим миелолейкозом в зависимости от количества мутаций в киназном домене *BCR::ABL* ($p = 0,14$)
Fig. 7. Cumulative probability of achieving major molecular response in patients with chronic myeloid leukemia depending on the number of mutations in *BCR::ABL* kinase domain ($p = 0.14$)

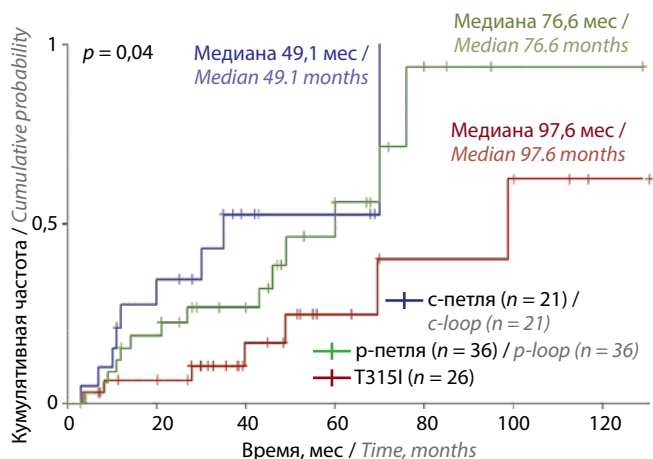


Рис. 6. Кумулятивная вероятность достижения большого молекулярного ответа у пациентов с хроническим миелолейкозом в зависимости от типа мутаций в киназном домене *BCR::ABL* ($p = 0,04$)
Fig. 6. Cumulative probability of achieving major molecular response in patients with chronic myeloid leukemia depending on the type of mutations in *BCR::ABL* kinase domain ($p = 0.04$)

у пациентов с мутацией T315I время достижения БМО было значимо дольше ($p = 0,04$) (рис. 6).

Не наблюдалось значимых различий в достижении БМО в группах пациентов с сочетанием 2 и более мутаций и пациентов с 1 мутацией: у 5 из 22 пациентов с сочетанием 2 и более мутаций БМО достигнут спустя 116 мес после начала лечения ИТК, а среди пациентов с 1 мутацией у 39 из 124 БМО достигнут через 85 мес после начала терапии ($p = 0,14$) (рис. 7).

Наличие мутаций в киназном домене гена *BCR::ABL* значимо повышало вероятность потери молекулярного ответа ($p = 0,04$) (рис. 8). У 11 (78,5 %) из 14 пациентов с мутациями, получавших 1 линию терапии ИТК, потеря БМО наблюдалась через 12 мес после начала терапии. Только у 7 (46,7 %) из 15 пациентов, не имеющих мутаций в 1-й линии терапии, отмечалась

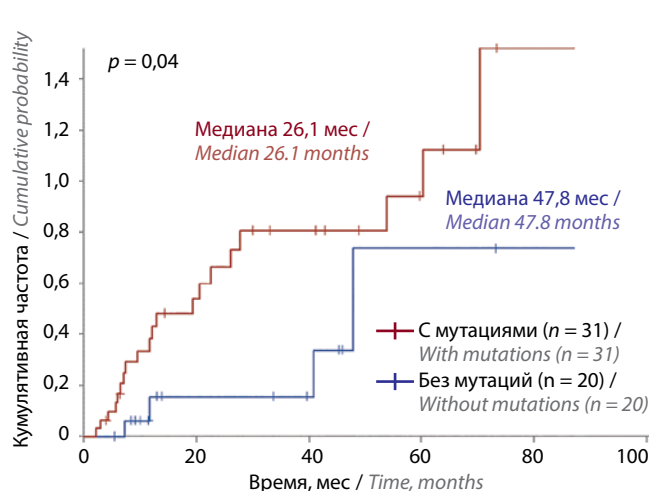


Рис. 8. Кумулятивный риск потери большого молекулярного ответа у пациентов с хроническим миелолейкозом в зависимости от наличия мутаций в киназном домене *BCR::ABL* ($p = 0,04$)
Fig. 8. Cumulative risk of major molecular response loss in patients with chronic myeloid leukemia depending on the presence of *BCR::ABL* kinase domain mutations ($p = 0.04$)

потеря БМО через 45 мес. У пациентов, имеющих резистентность к 2 и более линиям терапии, наличие мутаций в киназном домене гена *BCR::ABL* также значимо ухудшало показатели стабильности достигнутого БМО: медиана времени до его потери при наличии мутаций составила 60,3 мес, а при их отсутствии — 70,4 мес ($p = 0,03$) (рис. 9).

Обсуждение

В настоящем исследовании мы проанализировали результаты определения мутационного статуса киназного домена гена *BCR::ABL* и его взаимосвязь с другими генетическими aberrациями и результатами лечения у 1831 пациента с ХМЛ. Частота мутаций киназного домена составила 27,6 %. Самый распространенный

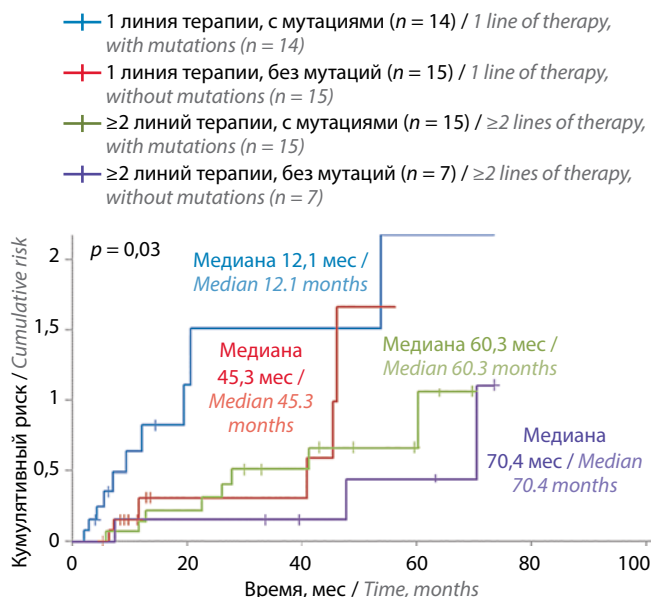


Рис. 9. Кумулятивный риск потери большого молекулярного ответа у пациентов с хроническим миелолейкозом в зависимости от линии терапии и наличия мутаций в киназном домене *BCR::ABL* ($p = 0,03$)
Fig. 9. Cumulative risk of major molecular response loss in patients with chronic myeloid leukemia depending on therapy line and presence of *BCR::ABL* kinase domain mutations ($p = 0,03$)

вариант мутации — T315I — в исследуемой когорте выявлялся у 20,7 % пациентов. В результате данной точечной мутации происходит замена треонина на изолейцин и стерическая интерференция структуры белка *BCR::ABL* с препятствованием образованию водородных связей с молекулой ИТК. Это приводит к неэффективности действия ИТК 1-го и 2-го поколений.

Помимо мутации T315I в сайте связывания у 8,27 % пациентов обнаруживалась мутация F317C/I/L/V. Также наиболее часто в исследуемой выборке мутации встречались в регионах р-петли и с-петли — 35,61 и 11,69 % среди пациентов с мутациями соответственно. Доля мутаций в остальных областях киназного домена гена *BCR::ABL* составляла 23,75 %. Полученные данные по частоте встречаемости выявленных мутаций согласуются с другими исследованиями [30–33].

В бластной фазе мутации обнаружены у 75 % пациентов. Чаще других у таких пациентов встречалась замена в кодоне 255 (E255K, E255V) — у 33,3 %. Наряду с T315I с одинаковой частотой встречалась мутация V299L. Согласно данным литературы, мутации T315I и E255K/V ассоциированы с высоким риском прогрессирования заболевания [31, 34]. Мутация V299L выявляется чаще при терапии дазатинибом и бозутинибом [35].

В последнее время в литературе появились сведения и о мутациях *BCR::ABL*, обеспечивающих резистентность к новому аллостерическому ингибитору — асциминибу [36]. Наш анализ мутационного статуса киназного домена позволяет выявить мутацию A337D/V (0,36 %), умеренно снижающую чувствительность к асциминibu. Однако применение новых

препаратов (в том числе асциминиб) обуславливает необходимость расширять анализируемый участок киназного домена гена *BCR::ABL*.

В спектре выявленных мутаций мы впервые обнаружили миссенс-мутацию E238G, представленную ранее только в составе сложной мутации в статье J.S. Khorashad и соавт. [37]. Мутации называют сложными, если 2 и более из них выявляются в 1 клоне, а мутации в разных клонках — поликлональными. При мутации E238G происходит замена глутаминовой кислоты на глицин, что является радикальным изменением, поскольку происходит замена отрицательно заряженной аминокислоты на нейтрально заряженную. Расположение данной мутации вблизи АТФ-связывающего кармана может привести к конформационным изменениям и, как следствие, к увеличению киназной активности. Клиническое значение данной мутации требует дальнейшего изучения.

Особую группу представляют собой пациенты с несколькими мутациями в киназном домене. По данным литературы, сложные мутации встречаются в 70 % случаев [37]. Последовательная терапия различными ИТК может способствовать клональной эволюции [38]. Хотя предполагается, что каждый из нескольких мутировавших клонов сохраняет свою уникальную чувствительность к определенному ИТК, сложные мутации могут значимо повлиять на развитие резистентности [38]. В работе С.А. Eide и соавт. на клеточных линиях показано влияние сложных мутаций на развитие резистентности к 3-му поколению ИТК [36]. Так, сочетание мутаций G250E, Y253N, E255K, M351T, H396R, E453K с T315I приводит к потере чувствительности к асциминibu и снижению чувствительности к понатинibu. В нашем исследовании сочетание 2 и 3 мутаций выявлено у 12,78 % пациентов, причем значительно чаще встречается сочетание T315I с 1 мутацией, чем с 2. Также в исследуемой когорте сочетание F359V/F317L/Y253N выявлено в бластной фазе у 1 пациента. По отдельности данные мутации определяют низкую чувствительность к иматинibu (F359V, F317L, Y253N), дазатинibu (F317L) и нилотинibu (F359V, Y253N), а также ассоциированы с высоким риском прогрессии до бластной фазы [34]. В случае, если мутация является сложной, бластная фаза может наступать быстрее.

Мутации киназного домена гена *BCR::ABL* могут возникать в ходе эволюции ХМЛ под селективным давлением ИТК. В исследованной нами группе у 2,8 % пациентов с течением времени к уже имеющимся мутациям добавлялись новые либо происходила смена мутированной аминокислоты на другую.

По нашим данным, наличие мутаций в киназном домене существенно снижает время достижения БМО. Причем пациенты с мутацией T315I имеют наихудший прогноз по сравнению с пациентами с мутациями в р-петле и с-петле. Также отмечено, что количество мутаций, выявляемых в киназном домене гена *BCR::ABL*, значимо не влияет на достижение пациентами БМО,

но влияет на время его достижения, вероятность его потери и не зависит от линии терапии. Полученные данные согласуются с другими исследованиями [39].

У 5–8 % пациентов с ХМЛ при первичной цитогенетической диагностике выявляются простые и сложные вариантные транслокации t(9;22) с участием различных дополнительных партнеров к хромосомам 9 и 22 [40]. Вариантные транслокации могут возникать в результате клональной эволюции злокачественных клеток. Это явление, как правило, вызывает прогрессирование заболевания [41]. Причины возникновения вариантных транслокаций пока недостаточно изучены. Возможно, они имеют гетерогенную природу.

До сих пор нет общего мнения относительно клинической значимости вариантных транслокаций t(9;22). Результаты некоторых исследований показали, что пациенты с вариантной Ph-хромосомой имеют худший ответ на лечение по сравнению с пациентами с классической [41, 42], тогда как в других работах не сообщалось о различиях в результатах лечения [43].

В нашей работе 9 % пациентов имели простые и сложные вариантные транслокации t(9;22). Выявление вариантных транслокаций, по нашим данным, не коррелировало с мутационным статусом киназного домена гена *BCR::ABL*, а также не было обнаружено значимых различий по частоте встречаемости и выявлению простых и сложных вариантных транслокаций.

Продолжительная конститутивная активность *BCR::ABL* приводит к генетической нестабильности, последующему нарушению механизмов репарации и возникновению не только мутаций в киназном домене гена *BCR::ABL*, но и ДХА. Согласно данным литературы, частота встречаемости ДХА у пациентов в хронической фазе ХМЛ составляет 10–20 % [44]. В исследуемой когорте ДХА обнаруживались у 20 % пациентов и значимо чаще выявлялись в Ph-позитивных клонах, однако наличие ДХА не связано с мутационным статусом. Оно ассоциировано с прогрессированием заболевания, однако в литературе недостаточно данных о совместном влиянии мутаций киназного домена гена *BCR::ABL* и ДХА.

В нашей работе наличие мутации Т315I коррелировало с наличием ДХА в Ph-позитивных клонах. Несмотря на то что у нас нет данных, демонстрирующих влияние сочетания мутаций с ДХА на общую или беспрогрессивную выживаемость, в работе М.С. Фоминых и соавт. показано снижение 4-летней выживаемости и увеличение кумулятивной частоты летальных исходов, связанных с прогрессированием ХМЛ у пациентов с сочетанием мутаций в киназном домене гена *BCR::ABL* и ДХА [45].

Дополнительные хромосомные aberrации выявлялись не только в Ph-позитивных клонах, но и в Ph-негативных. Возникновение хромосомных аномалий в Ph-негативных клонах также связано с клональной эволюцией. В исследуемой когорте в Ph-негативных клонах ДХА выявлялись у 19 % пациентов.

Наши данные по частоте встречаемости ДХА в Ph-негативных клонах согласуются с другими исследованиями [46]. Рекомендации European LeukemiaNet предполагают, что наличие хромосомных аномалий в Ph-негативных клонах не является неблагоприятным, за исключением аномалий хромосомы 7 [8]. На фоне терапии иматинибом выявление данных аномалий могло свидетельствовать о возникновении нового злокачественного клона, приводящего к миелодиспластическому синдрому или острому миелоидному лейкозу [47, 48]. В нашем исследовании у пациентов с положительным мутационным статусом гена *BCR::ABL* встречались хромосомные aberrации, относящиеся к группе неблагоприятного прогноза: трисомия хромосомы 8, моносомия хромосомы 7 и изохромосома 17. Сочетание ДХА в Ph-негативных клонах с положительным мутационным статусом может являться более неблагоприятным прогнозом, однако в нашем исследовании не получено данных о фазовом переходе у таких пациентов.

Наличие группы пациентов с устойчивостью к лечению без мутаций в киназном домене свидетельствует о *BCR::ABL*-независимой резистентности. Такие пациенты быстрее достигают БМО, время до потери ответа у них увеличено по сравнению с пациентами с мутациями, однако вероятность прогрессирования заболевания остается высокой. Так, у 25 % пациентов в бластной фазе мутации в киназном домене не обнаружены. Это говорит о необходимости проведения дальнейших исследований для поиска новых механизмов развития *BCR::ABL*-независимой резистентности. Исследования с использованием секвенирования следующего поколения помогут выявить новые маркеры развития такой резистентности [49].

Заключение

Проведенный ретроспективный анализ на выборке из 1831 больного показывает, что мутация Т315I встречается чаще других и чаще других сочетается с еще 1 дополнительной мутацией, а также значимо сокращает время наступления БМО. Количество выявляемых мутаций не влияет на время достижения БМО. У пациентов с положительным мутационным статусом *BCR::ABL* выше вероятность потери БМО независимо от линии терапии. Различия в частоте встречаемости простых и сложных вариантных транслокаций t(9;22) не выявлены. ДХА у пациентов с ХМЛ встречаются чаще в Ph-позитивных клонах и ассоциированы с наличием мутации Т315I. Несмотря на успехи в лечении пациентов с ХМЛ с использованием современной терапии ИТК, до сих пор остается достаточно большая когорта пациентов с устойчивостью к лечению. Для полноценного мониторинга и оптимального выбора терапии пациентам с ХМЛ необходима не только оценка уровня относительной экспрессии *BCR::ABL*, но и стандартное цитогенетическое исследование и анализ мутационного статуса.

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. (In Russ.).
2. Flis S., Chojnacki T. Chronic myelogenous leukemia, a still unsolved problem: pitfalls and new therapeutic possibilities. Drug Des Devel Ther 2019;13:825–43. DOI: 10.2147/DDDT.S191303
3. Weerkamp F., Dekking E., Ng Y.Y. et al. Flow cytometric immunobead assay for the detection of BCR-ABL fusion proteins in leukemia patients. Leukemia 2009;23(6):1106–17. DOI: 10.1038/leu.2009.93
4. McWhirter J.R., Wang J.Y. An actin-binding function contributes to transformation by the Bcr-Abl oncoprotein of Philadelphia chromosome-positive human leukemias. EMBO J 1993;12(4): 1533–46. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1993.tb05797.x
5. Peiris M.N., Li F., Donoghue D.J. BCR: a promiscuous fusion partner in hematopoietic disorders. Oncotarget 2019;10(28): 2738–54. DOI: 10.18632/oncotarget.26837
6. Quintás-Cardama A., Cortes J. Molecular biology of *bcr-abl1*-positive chronic myeloid leukemia. Blood 2009;113(8):1619–30. DOI: 10.1182/blood-2008-03-144790
7. Vinhas R., Lourenço A., Santos S. et al. A novel *BCR-ABL1* mutation in a patient with Philadelphia chromosome-positive B-cell acute lymphoblastic leukemia. Onco Targets Ther 2018;11:8589–98. DOI: 10.2147/OTTS.177019
8. Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia 2020;34(4):966–84. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2
9. Frazer R., Irvine A.E., McMullin M.F. Chronic myeloid leukaemia in the 21st century. Ulster Med J 2007;76(1):8–17.
10. Ломаиа Е.Г., Коноплева М.Ю., Романова Е.Г., Зарицкий А.Ю. Хронический миелолейкоз — до и после иматиниба (часть III). Онкогематология 2010;(1):5–20. Lomaia E.G., Konopleva M.Yu., Romanova E.G., Zaritzkiy A.Yu. Chronic myeloid leukemia — before and after imatinib (Third part). Onkogematologiya = Oncohematology 2010;(1):5–20. (In Russ.)
11. Журавлев А.В., Кныш О.И. Основные принципы лекарственной терапии пациентов с хроническим миелоидным лейкозом. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2023;16(2):332–44. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.166 Zhuravlev A.V., Knysh O.I. Key principles of drug therapy in patients with chronic myeloid leukemia. Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologia = Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology 2023;16(2):332–44. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.166
12. Rosti G., Castagnetti F., Gugliotta G., Baccarini M. Tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: which, when, for whom? Nat Rev Clin Oncol 2017;14(3):141–54. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.139.
13. Zabriskie M.S., Eide C.A., Tantravahi S.K. et al. *BCR-ABL1* compound mutations combining key kinase domain positions confer clinical resistance to ponatinib in Ph chromosome-positive leukemia. Cancer Cell 2014;26(3):428–42. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.07.006
14. Wylie A., Schoepfer J., Jahnke W. et al. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of *BCR-ABL1*. Nature 2017;543(7647):733–7. DOI: 10.1038/nature21702
15. Alves R., Gonçalves A.C., Rutella S. et al. Resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia — from molecular mechanisms to clinical relevance. Cancers 2021;13(19):4820. DOI: 10.3390/cancers13194820
16. Jabbour E., Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. Am J Hematol 2020;95(6):691–709. DOI: 10.1002/ajh.25792
17. Cortes J., Lang F. Third-line therapy for chronic myeloid leukemia: current status and future directions. J Hematol Oncol 2021;14(1):44. DOI: 10.1186/s13045-021-01055-9
18. Poudel G., Tolland M.G., Hughes T.P., Pagani T.S. Mechanisms of resistance and implications for treatment strategies in chronic myeloid leukaemia. Cancers (Basel) 2022;14(14):3300. DOI: 10.3390/cancers14143300
19. Balabanov S., Braig M., Brümmendorf T.H. Current aspects in resistance against tyrosine kinase inhibitors in chronic myelogenous leukemia. Drug Discov Today Technol 2014;11:89–99. DOI: 10.1016/j.ddtec.2014.03.003
20. Patel A.B., O'Hare T., Deininger M.W. Mechanisms of resistance to *ABL* kinase inhibition in chronic myeloid leukemia and the development of next generation *ABL* kinase inhibitors. Hematol Oncol Clin North Am 2017;31(4):589–612. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.04.007
21. Soverini S., Hochhaus A., Nicolini F.E. et al. *BCR-ABL* kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. Blood 2011;118(5):1208–15. DOI: 10.1182/blood-2010-12-326405
22. Soverini S., Colarossi S., Gnani A. et al. Contribution of *ABL* kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA working party on chronic myeloid leukemia. Clin Cancer Res 2006;12(24):7374–9. DOI: 10.1158/1078-0432
23. Meenakshi Sundaram D.N., Jiang X., Brandwein J.M. et al. Current outlook on drug resistance in chronic myeloid leukemia (CML) and potential therapeutic options. Drug Discov Today 2019;24(7):1355–69. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.05.007
24. Braun T.P., Eide C.A., Druker B.J. Response and resistance to *BCR-ABL1*-targeted therapies. Cancer Cell 2020;37(4):530–42. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.006
25. Cang S., Liu D. P-loop mutations and novel therapeutic approaches for imatinib failures in chronic myeloid leukemia. J Hematol Oncol 2008;1:15. DOI: 10.1186/1756-8722-1-15
26. Shahrin N.H., Wadham C., Branford S. Defining higher-risk chronic myeloid leukemia: risk scores, genomic landscape, and prognostication. Curr Hematol Malig Rep 2022;17(6):171–80. DOI: 10.1007/s11899-022-00668-2
27. Liehr T. International system for human cytogenetic or cytogenomic nomenclature (ISCN): some thoughts. Cytogenet Genome Res 2021;161(5):223–4. DOI: 10.1159/000516654
28. Van Dongen J.J., Macintyre E., Gabert J. et al. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. Report of the BIOMED-1 Concerted Action: investigation of minimal residual disease in acute leukemia. Leukemia 1999;13(12):1901–28. DOI: 10.1038/sj.leu.2401592
29. Alikian M., Gerrard G., Subramanian P.G. et al. *BCR-ABL1* kinase domain mutations: methodology and clinical evaluation. Am J Hematol 2012;87(3):298–304. DOI: 10.1002/ajh.22272
30. Branford S., Rudzki Z., Walsh S. et al. Detection of *BCR-ABL* mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. Blood 2003;102(1):276–83. DOI: 10.1182/blood-2002-09-2896
31. Soverini S., Martinelli G., Rosti G. et al. *ABL* mutations in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients with up-front cytogenetic resistance to imatinib are associated with a greater likelihood of progression to blast crisis and shorter survival: a study by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. J Clin Oncol 2005;23(18):4100–9. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.531
32. Jabbour E., Kantarjian H., Jones D. et al. Frequency and clinical significance of *BCR-ABL* mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. Leukemia 2006;20(10):1767–73. DOI: 10.1038/sj.leu.2404318

33. Nicolini F.E., Corm S., Lê Q.H. et al. Mutation status and clinical outcome of 89 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients: a retrospective analysis from the French intergroup of CML (Fi(phi)-LMC GROUP). *Leukemia* 2006;20(6):1061–6. DOI: 10.1038/sj.leu.2404236
34. Yohanan B., George B. Current management of chronic myeloid leukemia myeloid blast phase. *Clin Med Insights Oncol* 2022;16:11795549221139357. DOI: 10.1177/11795549221139357
35. Jabbour E., Morris V., Kantarjian H. et al. Characteristics and outcomes of patients with *V299L BCR-ABL* kinase domain mutation after therapy with tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2012;120(16):3382–3. DOI: 10.1182/blood-2012-04-424192
36. Eide C.A., Zabriskie M.S., Savage Stevens S.L. et al. Combining the allosteric inhibitor asciminib with ponatinib suppresses emergence of and restores efficacy against highly resistant *BCR-ABL1* mutants. *Cancer Cell* 2019;36(4):431–43. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.08.004
37. Khorashad J.S., Kelley T.W., Szankasi P. et al. *BCR-ABL1* compound mutations in tyrosine kinase inhibitor-resistant CML: frequency and clonal relationships. *Blood* 2013;121(3):489–98. DOI: 10.1182/blood-2012-05-431379
38. Shah N.P., Skaggs B.J., Branford S. et al. Sequential *ABL* kinase inhibitor therapy selects for compound drug-resistant *BCR-ABL* mutations with altered oncogenic potency. *J Clin Invest* 2007;117(9):2562–9. DOI: 10.1172/JCI30890
39. Yi J.H., Lee G.W., Lee J.H. et al. Multicenter retrospective analysis of patients with chronic lymphocytic leukemia in Korea. *Blood Res* 2021;56(4):243–51. DOI: 10.5045/br.2021.2021102
40. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Eds.: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. 4th edn. Vol. 2. Lyon: IARC Press, 2017.
41. Gorusu M., Benn P., Li Z., Fang M. On the genesis and prognosis of variant translocations in chronic myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2007;173(2):97–106. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2006.10.006
42. Stagno F., Vigneri P., Del Fabro V. et al. Influence of complex variant chromosomal translocations in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol* 2010;49(4):506–8. DOI: 10.3109/02841861003660031
43. Marzocchi G., Castagnetti F., Luatti S. et al. Variant Philadelphia translocations: molecular-cytogenetic characterization and prognostic influence on frontline imatinib therapy, a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood* 2011;117(25):6793–800. DOI: 10.1182/blood-2011-01-328294
44. Aydin C., Cetin Z., Salim O. et al. Previously unreported chromosomal aberrations of t(3;3)(q29;q23), t(4;11)(q21;q23), and t(11;18)(q10;q10) in a patient with accelerated phase Ph+ CML. *Case Rep Genet* 2014;2014:582016. DOI: 10.1155/2014/582016
45. Фоминых М.С., Шулов О.А., Шуваев В.А. и др. Клиническое значение сочетанного обнаружения дополнительных хромосомных aberrаций в Ph-положительных клетках и мутаций гена *BCR-ABL* у пациентов с хроническим миелолейкозом при терапии ингибиторами тирозинкиназ. *Вестник гематологии* 2017;8(2):81–2. Fominykh M.S., Shukhov O.A., Shuvaev V.A. et al. Clinical significance of combined detection of additional chromosomal aberrations in Ph-positive cells and mutations of the *BCR-ABL* gene in patients with chronic myeloid leukemia during therapy with tyrosine kinase inhibitors. *Vestnik gematologii* = *Bulletin of Hematology* 2017;8(2):81–2. (In Russ.).
46. Issa G.C., Kantarjian H.M., Gonzalez G.N. et al. Clonal chromosomal abnormalities appearing in Philadelphia chromosome-negative metaphases during CML treatment. *Blood* 2017;130(19):2084–91. DOI: 10.1182/blood-2017-07-792143
47. Kovitz C., Kantarjian H., Garcia-Manero G. et al. Myelodysplastic syndromes and acute leukemia developing after imatinib mesylate therapy for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2006;108(8):2811–3. DOI: 10.1182/blood-2006-04-017400
48. Jabbour E., Kantarjian H.M., Abruzzo L.V. et al. Chromosomal abnormalities in Philadelphia chromosome negative metaphases appearing during imatinib mesylate therapy in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood* 2007;110(8):2991–5. DOI: 10.1182/blood-2007-01-070045
49. Hu S., Chen D., Xu X. et al. Targeted next-generation sequencing identifies additional mutations other than *BCR-ABL* in chronic myeloid leukemia patients: a Chinese monocentric retrospective study. *Cancers (Basel)* 2022;14(23):5752. DOI: 10.3390/cancers14235752

Вклад авторов

Д.В. Кустова: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста статьи;
Е.В. Мотыко, А.Н. Кириенко, И.С. Мартынкевич: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;
Т.Н. Герт, И.В. Леппянен: получение данных для анализа;
М.П. Бакай, Е.В. Ефремова, Е.В. Морозова, Е.Г. Ломаиа: предоставление материалов исследования;
В.А. Шуваев, С.В. Сидоркевич: разработка дизайна исследования, редактирование статьи.

Authors' contributions

D.V. Kustova: review of publications on the article topic, research design development, data analysis, article writing;
E.V. Motyko, A.N. Kirienko, I.S. Martynkevich: research design development, article writing;
T.N. Gert, I.V. Leppyanen: obtaining data for analysis;
M.P. Bakay, E.V. Efremova, E.V. Morozova, E.G. Lomaia: provision of research materials;
V.A. Shuvaev, S.V. Sidorkevich: research design development, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. Кустова / D.V. Kustova: <https://orcid.org/0000-0003-4546-5808>
Е.В. Мотыко / E.V. Motyko: <https://orcid.org/0000-0002-6052-6472>
А.Н. Кириенко / A.N. Kirienko: <https://orcid.org/0000-0002-2519-306X>
Т.Н. Герт / T.N. Gert: <https://orcid.org/0000-0002-2793-452X>
И.В. Леппянен / I.V. Leppyanen: <https://orcid.org/0000-0002-2158-0855>
М.П. Бакай / M.P. Bakay: <https://orcid.org/0000-0001-7780-1736>
Е.В. Морозова / E.V. Morozova: <https://orcid.org/0000-0003-0752-0757>
Е.Г. Ломаиа / E.G. Lomaia: <https://orcid.org/0000-0003-3290-7961>
В.А. Шуваев / V.A. Shuvaev: <https://orcid.org/0000-0003-3536-0770>
С.В. Сидоркевич / S.V. Sidorkevich: <https://orcid.org/0000-0001-9931-9406>
И.С. Мартынкевич / I.S. Martynkevich: <https://orcid.org/0000-0001-5958-0490>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «МПН-20».
Funding. The study was carried out as part of the research work “MPN-20”.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства».

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-61-67>



Влияние исходной длины теломер у больных апластической анемией на результаты иммуносупрессивной терапии

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

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

Контакты: Антон Владимирович Лучкин luchkin.a@blood.ru

Введение. Приобретенная апластическая анемия (АА) – неопухоловое заболевание системы крови, в основе патогенеза которого лежит иммунная дисрегуляция, направленная против собственных стволовых кроветворных клеток, что приводит к развитию аплазии костного мозга. Пристальное внимание современных исследователей направлено на изучение внутренних дефектов стволовых кроветворных клеток, один из которых – нестабильность длины теломер (ДТ).

В ряде крупных работ показана связь укорочения теломер у больных АА со снижением общей выживаемости, плохим ответом на иммуносупрессивную терапию (ИСТ), высокой частотой развития рецидива и клональных осложнений.

Цель исследования – изучить влияние исходной длины теломерных районов ДНК у больных АА на течение болезни.

Материалы и методы. В исследование включены 43 взрослых больных приобретенной АА, до этого не получавших патогенетическую терапию. ИСТ проводили по стандартному протоколу, включающему применение антитимоцитарного глобулина и циклоспорина. Для измерения относительной ДТ использовали метод flow-FISH, а в качестве материала для исследования – мононуклеары периферической крови.

Результаты. Значения ДТ, определенные до начала ИСТ, не различались при нетяжелой и тяжелой АА, но имелись статистически значимые различия в зависимости от длительности болезни ($p = 0,032$). Исходно короткие теломеры коррелировали с низкой частотой достижения гематологического улучшения (53 % против 80 %; $p = 0,059$). Также получены достоверно худшие результаты в достижении частичной и полной ремиссии у больных с исходно короткими теломерами по сравнению с больными, имеющими изначально большую ДТ (37 % против 62 % и 5 % против 23 % соответственно; $p < 0,05$). Выявлена тенденция к увеличению частоты появления новых хромосомных aberrаций у больных с меньшей ДТ.

Заключение. Полученные результаты не противоречат ранее проведенным исследованиям и демонстрируют связь уменьшения исходной ДТ с плохим ответом на ИСТ, высоким риском развития клональных осложнений. Определение ДТ должно использоваться как при дифференциальной диагностике приобретенной формы болезни и врожденных синдромов костномозговой недостаточности, так и в целях своевременного определения тактики ведения больных (ИСТ или аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток).

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

Для цитирования: Лучкин А.В., Михайлова Е.А., Гальцева И.В. и др. Влияние исходной длины теломер у больных апластической анемией на результаты иммуносупрессивной терапии. Онкогематология 2024;19(3):61–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-61-67>

Influence of baseline telomere length on the results of immunosuppressive therapy in aplastic anemia patients

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

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

Contacts: Anton Vladimirovich Luchkin luchkin.a@blood.ru

Background. Acquired aplastic anemia (AA) is a non-tumor disease of the blood system and the pathogenesis is based on immune dysregulation directed against own hematopoietic stem cells, which leads to the development of bone marrow aplasia. Some modern research is directed to the study of intrinsic defects of hematopoietic stem cells, and one of which is the change in telomere length.

Several large studies have shown the association of telomere shortening in AA patients with decreased overall survival, poor response to immunosuppressive therapy (IST), high rates of relapse and clonal complications.

Aim. To study the influence of the initial telomeric DNA regions length in AA patients on the disease course.

Materials and methods. 43 adult patients with acquired AA without previous pathogenetic therapy were included in the study. IST was performed according to a standard protocol including the use of hATG and cyclosporine. Flow-FISH was used as the method for measuring relative telomere length, and peripheral blood mononuclear cells were used as the study material.

Results. Telomere length determined before IST did not differ between non-severe and severe AA, but there were significant differences depending on disease duration ($p = 0.032$). Initially short telomeres correlated with a lower rate of achieving hematologic improvement (53 % vs. 80 %; $p = 0.059$). In addition, significantly worse results were obtained in achieving partial and complete remission in patients with initially short telomeres compared to those with initially long telomeres (37 % vs. 62 % and 5 % vs. 23 %, respectively; $p < 0.05$). There was a tendency to increase the frequency of new chromosomal aberrations in patients with shorter telomere length.

Conclusion. The results obtained do not contradict previous studies and show the association of a decrease in baseline telomere length with poor response to IST and a high risk of clonal complications. The determination of telomere length should be used both in differential diagnosis between the acquired disease and congenital bone marrow failure syndromes, and for timely choice of patient management tactics (IST or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation).

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

For citation: Luchkin A.V., Mikhailova E.A., Fidarova Z.T. et al. Influence of baseline telomere length on the results of immunosuppressive therapy in aplastic anemia patients. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3):61–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-61-67>

Введение

Приобретенная апластическая анемия (АА) — неопухолевое заболевание системы крови, в основе патогенеза которого лежит иммунная дисрегуляция, направленная против собственных стволовых кроветворных клеток, что приводит к развитию аплазии костного мозга. На степень костномозговой недостаточности влияют различные факторы.

Основной и наиболее изученный механизм развития АА — олигоклональная экспансия цитотоксических Т-клеток с неконтролируемой продукцией цитокинов [1–3]. На изменение продукции провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли α , интерлейкин 6 и другие, влияют хроническое воспаление, окислительный стресс, воздействие токсинов и вирусов [1, 3, 4]. Помимо этого, на пролиферацию стволовых кроветворных клеток могут влиять стромальное микроокружение и генетическая нестабильность самих клеток-предшественников [5–7]. К последней относят развитие патологических клонов, одиночные или множественные соматические мутации, количественно нейтральную потерю гетерозиготности короткого плеча хромосомы 6, полиморфизмы в человеческих лейкоцитарных антигенах класса I и уменьшение длины теломер (ДТ) [8, 9].

Изучение влияния ДТ на течение АА началось с крупного исследования Р. Scheinberg и соавт. [10]. При анализе ДТ лимфоцитов, определенной методом полимеразной цепной реакции, показаны снижение общей выживаемости, повышение частоты развития рецидива и клональной эволюции у больных с более короткими теломерами. В более поздних исследова-

ниях продемонстрировано, что ДТ является независимым фактором прогноза ответа на иммуносупрессивную терапию (ИСТ) наряду с тяжестью болезни и наличием клона пароксизмальной ночной гемоглобинурии [11–13].

Исходная ДТ является предиктором эффективности не только ИСТ, но и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у больных с тяжелой АА, в первую очередь за счет разницы в частоте приживления трансплантата [14, 15].

В нескольких крупных исследованиях показана высокая частота трансформации АА в миелодиспластический синдром/острый миелоидный лейкоз у больных с исходно более короткими теломерами [10–12]. Интересно, что при культивировании лейкоцитов 30 здоровых испытуемых, являющихся носителями мутаций в генах теломеразного комплекса, выявлено увеличение доли анеуплоидных клеток и появление хромосомных aberrаций, таких как моносомия 7 и трисомия 8 [16].

В ранее проведенном нами исследовании показано, что ДТ в группе больных АА до начала терапии статистически значимо не различалась от сопоставимой по возрасту группы здорового контроля. При этом у всех больных врожденным дискератозом определялись ультракороткие теломеры. Получены сопоставимые результаты ДТ различных клеточных популяций (лимфоциты, моноциты, мононуклеары) периферической крови и костного мозга [17].

Цель исследования — изучить влияние исходной ДТ на эффективность ИСТ у больных АА.

Материалы и методы

Основными методами определения ДТ остаются полимеразная цепная реакция в режиме реального времени и flow-FISH (сочетание проточной цитометрии и флуоресцентной гибридизации *in situ*). НМИЦ гематологии (г. Москва) и Институт химической биологии и фундаментальной медицины (г. Новосибирск) совместно разработали собственную методику определения абсолютной ДТ [18].

В исследование включены 43 взрослых больных (24 мужчины и 19 женщин, медиана возраста 29 (17–64) лет) приобретенной АА, ранее не получавших патогенетическую терапию (табл. 1). Диагностику проводили согласно национальным клиническим рекомендациям [1]. Синдромы врожденной костномозговой недостаточности из анализа исключены. У 22 больных была нетяжелая форма АА, у 12 – тяжелая, у 9 – сверхтяжелая. ИСТ проводили по стандартному протоколу, включающему применение антиtimoцитарного глобулина в дозе 20–40 мг/кг/сут и циклоспорина в дозе 5–10 мг/кг/сут. У 8 (19 %) больных с 1-го дня курса был добавлен элтромбопаг в дозе 150 мг/сут в непрерывном режиме. С учетом отсутствия ответа 3 больных получили 2-й курс антиtimoцитарного глобулина с включением в схему терапии элтромбопага, а у 2 больных был добавлен элтромбопаг в терапию циклоспорином.

Эффективность терапии (гематологическое улучшение, частичная ремиссия, полная ремиссия, отсутствие ответа) оценивали на основании общепринятых критериев, утвержденных в клинических рекомендациях [1]. Относительную ДТ (ОДТ) определяли методом flow-FISH в мононуклеарах периферической крови [18]. Для анализа результатов использовали классические методы описательной статистики, частотный и регрессионный анализ. Распределение основных целевых переменных существенно не отличалось от нормального, поэтому параметры распределения представляли в виде средних и стандартных отклонений, а для анализа использовали линейные методы.

Результаты

Анализ мононуклеаров периферической крови проведен у всех 43 больных до начала лечения. Среднее значение ОДТ составило 6,97 (5,9–16,4). Ни у одного из больных не было критического снижения исходной ДТ (соответствующей 1-му процентилу распределения в группе здорового контроля), которое может определяться при врожденном дискератозе или других теломеропатиях.

Значения ОДТ достоверно не различались в зависимости от формы болезни. В группе больных нетяжелой АА средняя ОДТ составила 7,38 (4,9–11,6), что достоверно не отличалось от группы больных тяжелой (7,23 (5,1–10,2)) и сверхтяжелой (7,67 (5,3–16,5)) АА ($p > 0,05$). При этом время от постановки диагноза до начала терапии различалось в группах с нетяжелой и тяжелой формами (медиана 7 и 4 мес соответственно).

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных апластической анемией, включенных в исследование ($n = 43$)
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of aplastic anemia patients included in the study ($n=43$)

Показатель Parameter	Значение Value
Пол, n : Gender, n : мужской male женский female	24 19
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	29 (17–64)
Медиана длительности болезни до начала ИСТ (диапазон), мес Median disease duration before IST initiation (range), months	3 (1–22)
Форма болезни, n (%): Severity of disease, n (%): нетяжелая non-severe тяжелая severe сверхтяжелая very severe	22 (51) 12 (28) 9 (21)
Наличие клона пароксизмальной ночной гемоглобинурии, n (%): PNG-clone, n (%): выявлен detected не выявлен not detected	34 (79) 9 (21)
Медиана уровня гемоглобина до начала ИСТ (диапазон), г/л Median hemoglobin level before IST initiation (range), g/L	72 (52–100)
Медиана уровня нейтрофилов до начала ИСТ (диапазон), $\times 10^9$ /л Median neutrophil level before IST initiation (range), $\times 10^9$ /L	0,65 (0,03–2,56)
Медиана уровня тромбоцитов до начала ИСТ (диапазон), $\times 10^9$ /л Median platelets level before IST initiation (range), $\times 10^9$ /L	15 (3–37)
Объем выполненной ИСТ, n (%): Immunosuppressive therapy performed, n (%): антиtimoцитарный глобулин 20 мг/кг/сут + циклоспорин hATG 20 mg/kg/day + cyclosporine антиtimoцитарный глобулин 40 мг/кг/сут + циклоспорин hATG 40 mg/kg/day + cyclosporine добавлен элтромбопаг added eltrombopag	34 (79) 9 (21) 8 (19)

Примечание. ИСТ – иммуносупрессивная терапия.
Note. IST – immunosuppressive therapy.

При дальнейшем анализе показано, что при длительности заболевания >6 мес средняя ОДТ составила 6,72 (4,8–9,3), что достоверно меньше, чем при сроке наблюдения <6 мес (7,97 (5,7–16,4)) ($p = 0,032$). Таким образом, ДТ была сопоставима при разных формах АА, но зависела от длительности заболевания до начала лечения. Среднее время наблюдения за больными от начала ИСТ составило 22 (3–46) мес, а частота достижения гематологического улучшения среди всех испытуемых – 60 % (29 из 43), частичной ремиссии – 49 % (22 из 43), полной ремиссии – 23 % (10 из 43).

Для дальнейшего анализа больные были разделены на группы с более короткими (ОДТ соответствует 1-му и 2-му квартилям группы здорового контроля, $n = 20$) и более длинными теломерами (ОДТ соответствует 3-му и 4-му квартилям группы здорового контроля, $n = 23$). При анализе кумулятивной частоты ответов на ИСТ выявлена тенденция увеличения вероятности достижения гематологического улучшения в группе с более длинными теломерами (80 %) по сравнению

с группой с короткими теломерами (53 %) ($p = 0,059$). Так, к 3-му месяцу после курса антитимоцитарного глобулина улучшение было констатировано у 43 % больных с более длинными теломерами и у 25 % с более короткими ($p = 0,2$). К 6-му месяцу улучшение было достигнуто у 73 и 58 % соответственно ($p = 0,32$). В группе с исходно более длинными теломерами больные чаще достигали как частичной, так и полной ремиссии (рис. 1). Кумулятивная частота достижения частичной ремиссии составила 62 и 37 % ($p = 0,028$), а полной – 23 и 5 % ($p = 0,003$) соответственно (табл. 2).

Всего за период наблюдения зафиксировано 3 рецидива АА (1 – в группе с короткими теломерами, 2 – в группе с длинными теломерами). Частота клональных осложнений (выявление аномалий кариотипа, трансформация в миелодиспластический синдром, развитие пароксизмальной ночной гемоглобинурии) составила 24 % ($n = 10$) (рис. 2). Частота возникновения новых хромосомных aberrаций на фоне ИСТ выше в группе больных с исходно более короткими

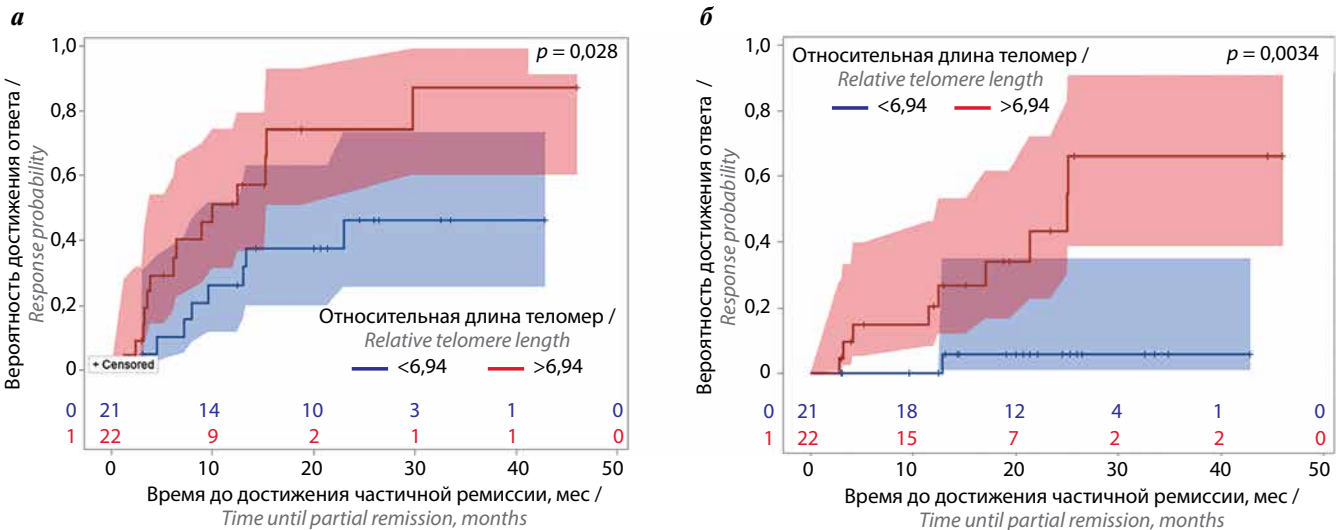


Рис. 1. Частота достижения частичной (а) и полной (б) ремиссии у больных апластической анемией в процессе иммуносупрессивной терапии в зависимости от исходных значений относительной длины теломер
Fig. 1. Frequency of achieving partial (a) and complete (б) remission during immunosuppressive therapy depending on baseline relative telomere length in aplastic anemia patients

Таблица 2. Частота достижения ответа на иммуносупрессивную терапию в зависимости от исходной длины теломер
Table 2. Frequency of achieving response to immunosuppressive therapy depending on baseline telomere length

Показатель Characteristic	Все больные All patients	Больные с короткими теломерами Patients with short telomeres	Больные с длинными теломерами Patients with long telomeres	<i>p</i>
Число больных Number of patients	43	20	23	—
Гематологическое улучшение, % Hematologic improvement, %	65	53	80	0,059
Частичная ремиссия, % Partial remission, %	49	37	62	0,028
Полная ремиссия, % Complete remission, %	23	5	41	0,003



Рис. 2. Частота и спектр клональных осложнений у больных апластической анемией с более короткими (а) и более длинными (б) теломерами
Fig. 2. Frequency and spectrum of clonal complications in aplastic anemia patients with short (a) and long (b) telomeres

теломерами ($n = 4$; 20 %) по сравнению с группой с более длинными теломерами ($n = 1$; 4 %), однако достоверные различия не получены ($p = 0,11$) ввиду малой выборки. За период наблюдения не зарегистрировано ни одного случая трансформации АА в острый миелоидный лейкоз. Частота развития пароксизмальной ночной гемоглобинурии у больных с более короткими и более длинными теломерами достоверно не различалась (15 % против 9 %; $p = 0,52$).

Для оценки влияния исходной ДТ на частоту развития рецидива и клональной эволюции АА необходимы исследования с большим сроком наблюдения за больными.

Обсуждение

Определение ДТ является не только необходимым тестом для дифференциальной диагностики приобретенных и врожденных форм АА, но и важным фактором прогноза ответа на ИСТ, развития рецидива и клональной эволюции заболевания.

В исследовании Т.Н. Brümmendorf и соавт. показана прямая корреляция ДТ гранулоцитов и лимфоцитов со степенью цитопенического синдрома у больных АА (количество нейтрофилов, тромбоцитов, концентрация гемоглобина), что объясняется высокими темпами пролиферации редуцированного пула стволовых кроветворных клеток и, как следствие, ускоренным истощением теломер [19]. В настоящем исследовании мы обратили внимание на то, что не столько глубина гранулоцитопении, сколько длительность стрессового кроветворения (время от постановки диагноза до начала терапии) ведет к патологическому укорочению теломер.

Все больше исследователей ставят ДТ в один ряд с традиционными факторами прогноза ответа на ИСТ, такими как тяжесть заболевания, наличие клона пароксизмальной ночной гемоглобинурии, выявление некоторых цитогенетических аберраций [8, 9, 20]. Мы подтвердили, что исходная ОДТ достоверно влияла на частоту достижения частичной и полной ремиссии АА (62 % против 37 % ($p = 0,028$) и 41 % против 5 % ($p = 0,003$) соответственно). Частота достижения гематологического улучшения также была выше в группе больных с длинными теломерами (80 % против 53 %), хотя различия не были достоверными ($p = 0,059$).

В подтверждение результатов ранее проведенных исследований выявлена тенденция к повышению частоты появления новых цитогенетических аберраций у больных с короткими теломерами (20 %) по сравнению с больными с более длинными теломерами (5 %) ($p = 0,11$), что требует проведения расширенных и более длительных исследований.

Заключение

Изучение генетической нестабильности стволовых кроветворных клеток при АА — актуальная задача. Определение ДТ должно использоваться как при дифференциальной диагностике приобретенных форм болезни и врожденных синдромов костномозговой недостаточности, так и для прогноза ответа на медикаментозную терапию с последующим определением тактики ведения больных (комбинированная ИСТ или переход к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Троицкая В.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению апластической анемии (редакция 2019 г.). Гематология и трансфузиология 2020;65(2):208–26. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-208-226 Mihailova E.A., Fidarova Z.T., Troitskaya V.V. et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of aplastic anemia (2019 edition). Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2020;65(2):208–26. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-208-226
2. Wang L., Liu H. Pathogenesis of aplastic anemia. Hematology 2019;24(1):559–66. DOI: 10.1080/16078454.2019.1642548
3. Абрамова А.В., Гальцева И.В., Михайлова Е.А. и др. Олигоклональность и субпопуляционная структура Т-клеток костного мозга у больных апластической анемией. Гематология и трансфузиология 2020;65(4):417–30. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-417-430 Abramova A.V., Galtseva I.V., Mikhailova E.A. et al. Oligoclonality and subpopulation structure of bone marrow T-cells in patients with aplastic anaemia. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2020;65(4):417–30. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-417-430
4. Li N., Liu L., Liu Y. et al. MIR-144-3p suppresses osteogenic differentiation of BMSCs from patients with aplastic anemia through repression of TET2. Mol Ther Nucleic Acids 2020;19:619–26. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.12.017
5. Shallis R.M., Ahmad R., Zeidan A.M. Aplastic anemia: etiology, molecular pathogenesis, and emerging concepts. Eur J Haematol 2018;101(6):711–20. DOI: 10.1111/EJH.13153
6. Medinger M., Drexler B., Lengerke C., Passweg J. Pathogenesis of acquired aplastic anemia and the role of the bone marrow microenvironment. Front Oncol 2018;8:587. DOI: 10.3389/fonc.2018.00587
7. Shipounova I.N., Dorofeeva A.I., Kapranov N.M. et al. Stromal precursors in the bone marrow of untreated patients with severe and non-severe aplastic anemia differ in the proliferative potential. Blood 2020;136(Suppl 1):10. DOI: 10.1182/blood-2020-139286
8. Фидарова З.Т., Абрамова А.В., Лучкин А.В. Наличие клона пароксизмальной ночной гемоглобинурии и другие факторы, влияющие на эффективность иммуносупрессивной терапии у больных идиопатической апластической анемией. Гематология и трансфузиология 2019;64(3):342–52. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-342-352 Fidarova Z.T., Abramova A.V., Luchkin A.V. Clone of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and other predictors of the response to immunosuppressive therapy in patients with idiopathic aplastic anaemia. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2019;64(3):342–52. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-342-352
9. Brzeźniakiewicz-Janus K., Rupa-Matysek J., Gil L. Acquired aplastic anemia as a clonal disorder of hematopoietic stem cells. Stem Cell Rev Rep 2020;16(3):472–81. DOI: 10.1007/s12015-020-09971-Y
10. Scheinberg P., Cooper J.N., Slood E.M. et al. Association of telomere length of peripheral blood leukocytes with hematopoietic relapse, malignant transformation, and survival in severe aplastic anemia [published correction appears in JAMA 2010;304(17):1901]. JAMA 2010;304(12):1358–64. DOI: 10.1001/jama.2010.1376
11. Narita A., Muramatsu H., Sekiya Y. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and telomere length predicts response to immunosuppressive therapy in pediatric aplastic anemia. Haematologica 2015;100(12):1546–52. DOI: 10.3324/haematol.2015.132530
12. Park H.S., Park S.N., Im K. et al. Telomere length and somatic mutations in correlation with response to immunosuppressive treatment in aplastic anaemia. Br J Haematol 2017;178(4):603–15. DOI: 10.1111/bjh.14691
13. Kulagin A., Borisov V., Pronkina N. et al. Long-term outcomes of accelerated telomere shortening in acquired aplastic anemia. Blood 2014;124(21):4396. DOI: 10.1182/blood.V124.21.4396.4396
14. Roelofs H., de Pauw E.S., Zwiderman A.H. et al. Homeostasis of telomere length rather than telomere shortening after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. Blood 2003;101(1):358–62. DOI: 10.1182/blood-2002-06-1832
15. Wang Y., McReynolds L.J., Dagnall C. et al. Pre-transplant short telomeres are associated with high mortality risk after unrelated donor hematopoietic cell transplant for severe aplastic anaemia. Br J Haematol 2020;188(2):309–16. DOI: 10.1111/bjh.16153
16. Calado R.T., Cooper J.N., Padilla-Nash H.M. et al. Short telomeres result in chromosomal instability in hematopoietic cells and precede malignant evolution in human aplastic anemia. Leukemia 2012;26(4):700–7. DOI: 10.1038/leu.2011.272
17. Лучкин А.В., Михайлов Е.А., Гальцева И.В. и др. Длина теломер различных клеток крови и костного мозга больных апластической анемией. Онкогематология 2023;18(3):57–64. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-57-64 Luchkin A.V., Mikhailova E.A., Galtseva I.V. et al. Telomere length of various blood and bone marrow cells in patients with aplastic anemia. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(3):57–64. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-57-64
18. Гальцева И.В., Филипенко М.Л., Давыдова Ю.О. и др. Сопоставление методов полимеразной цепной реакции и проточной цитометрии для измерения длины теломер лейкоцитов человека. Клиническая лабораторная диагностика 2021;66(3):154–9. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-3-154-159 Galtseva I.V., Philipenko M.L., Davydova Yu.O. et al. Comparison of polymerase chain reaction and flow cytometry for measuring telomere length of human leukocytes. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics 2021;66(3):154–9. (In Russ.). DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-3-154-159
19. Brummendorf T.H., Maciejewski J.P., Mak J. et al. Telomere length in leukocyte subpopulations of patients with aplastic anemia. Blood 2001;97(4):895–900. DOI: 10.1182/blood.V97.4.895
20. Kulasekararaj A.G., Jiang J., Smith A.E. et al. Somatic mutations identify a subgroup of aplastic anemia patients who progress to myelodysplastic syndrome. Blood 2014;124(17):2698–704. DOI: 10.1182/blood-2014-05-574889

Благодарность

Авторы выражают благодарность Н.И. Дризе, Н.А. Петинати (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России) за проведенную работу по культивированию клеток; М.Л. Филипенко (Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск) за помощь в разработке методики по определению абсолютной длины теломер; А.М. Попову, И.А. Деминой и сотрудникам лаборатории клеточной иммунологии и иммуногенеза (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России), В.И. Борисову (ООО «Новартис Фарма») за помощь в освоении метода проточной цитометрии для определения длины теломер.

Acknowledgment

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

Вклад авторов

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

Authors' contributions

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

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Лучкин / A.V. Luchkin: <https://orcid.org/0000-0002-4400-4711>
Е.А. Михайлова / E.A. Mikhailova: <https://orcid.org/0000-0002-2449-2682>
И.В. Гальцева / I.V. Galtseva: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>
З.Т. Фидарова / Z.T. Fidarova: <https://orcid.org/0000-0003-0934-6094>
А.В. Абрамова / A.V. Abramova: <https://orcid.org/0000-0002-8113-6115>
Ю.О. Давыдова / Yu.O. Davydova: <https://orcid.org/0000-0001-5932-0285>
Н.М. Капранов / N.M. Kapranov: <https://orcid.org/0000-0002-6512-910X>
К.А. Никифорова / K.A. Nikiforova: <https://orcid.org/0000-0002-4119-7175>
Ю.А. Цой / Yu.A. Tsoy: <https://orcid.org/0009-0005-7828-1556>
С.М. Куликов / S.M. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>
Е.Н. Паровичникова / E.N. Parovichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-68-78>



Ингибитор комплемента C3 у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией при субоптимальном ответе на терапию ингибитором C5

М.В. Марченко¹, О.У. Климова¹, Е.В. Аникина², А.В. Лапина¹, Т.А. Рудакова¹, Т.И. Ксензова², А.Д. Кулагин¹

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

²ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1»; Россия, 625023 Тюмень, ул. Котовского, 55

Контакты: Мария Викторовна Марченко mv_bogomolova@mail.ru

Внедрение в практику ингибитора компонента C5 комплемента экулизумаба радикально улучшило прогноз и качество жизни пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. У 30 % больных отмечается лишь субоптимальный ответ на ингибицию C5. Одной из причин этого является активация внесосудистого гемолиза за счет опсонизации эритроцитов фрагментами компонента C3. Пэгцетакоплан – первый зарегистрированный в мире ингибитор C3, направленный на решение данной проблемы.

В России 2 пациента получили терапию пэгцетакопланом в рамках рандомизированного многоцентрового открытого контролируемого исследования III фазы PEGASUS. В анализ включены данные первого года лечения: вводный период (пэгцетакоплан 1080 мг 2 раза в неделю подкожно в дополнение к текущей дозе экулизумаба, 4 нед), рандомизированный контролируемый период (оба пациента рандомизированы на монотерапию экулизумабом, 16 нед) и открытый период терапии пэгцетакопланом (32 нед). Представлены результаты расширенного исследования для оценки долгосрочной безопасности и эффективности пэгцетакоплана. Продолжительность наблюдения за обоими пациентами на фоне терапии пэгцетакопланом превысила 4 года.

Ключевые слова: пароксизмальная ночная гемоглобинурия, ингибитор комплемента C5, субоптимальный ответ, ингибитор комплемента C3, пэгцетакоплан

Для цитирования: Марченко М.В., Климова О.У., Аникина Е.В. и др. Ингибитор комплемента C3 у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией при субоптимальном ответе на терапию ингибитором C5. Онкогематология 2024;19(3):68–78.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-68-78>

Complement C3 inhibitor in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with suboptimal response to C5 inhibitor therapy

M. V. Marchenko¹, O. U. Klimova¹, E. V. Anikina², A. V. Lapina¹, T. A. Rudakova¹, T. I. Ksenzova², A. D. Kulagin¹

¹Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

²Regional Clinical Hospital No. 1; 55 Kotovskogo St., Tyumen 625023, Russia

Contacts: Maria Viktorovna Marchenko mv_bogomolova@mail.ru

The introduction of the complement component C5 inhibitor eculizumab has radically changed the prognosis and quality of life of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Up to 30 % of patients develop only a suboptimal response to C5 inhibition. One reason for this is activation of extravascular hemolysis, due to opsonization of erythrocytes with fragments of the C3 component. Pegcetacoplan, the first ever registered C3 inhibitor, is aimed at solving this problem.

In Russia, 2 patients received pegcetacoplan as part of a phase 3, randomized, open-label, active-comparator controlled trial PEGASUS. The analysis includes data from the first year of therapy: the run-in period (pegcetacoplan 1080 mg SC twice weekly in addition to the current dose of eculizumab, 4 weeks), the randomized controlled period (both patients were randomized to eculizumab monotherapy, 16 weeks), and the open-label period of pegcetacoplan therapy (32 weeks). Data from the extension study to evaluate the long-term safety and efficacy of pegcetacoplan are also presented. The duration of follow-up on pegcetacoplan therapy in both patients exceeded 4 years.

Keywords: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, complement C5 inhibitor, suboptimal response, complement C3 inhibitor, pegcetacoplan

For citation: Marchenko M.V., Klimova O.U., Anikina E.V. et al. Complement C3 inhibitor in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with suboptimal response to C5 inhibitor therapy. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2024;19(3):68–78. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-68-78>

Введение

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – редкое клональное заболевание крови, характеризующееся комплемент-опосредованным внутрисосудистым гемолизом, тромбозами, костномозговой недостаточностью. В основе патогенеза ПНГ лежит приобретенная соматическая мутация в гене *PIG-A*, локализованном на X-хромосоме [1, 2]. Данный ген участвует в биосинтезе гликозилфосфатидилинозитоловой (GPI) якорной структуры, фиксирующей на поверхности мембраны кровяных клеток множество белков-регуляторов [3]. Гемопоэтические стволовые клетки и их потомки, несущие данную мутацию, формируют клон ПНГ, который полностью или частично утрачивает GPI-связанные мембранные ингибиторы комплемента CD55 и CD59 [4]. CD55 в норме способствует распаду конвертаз компонента C3, ингибируя проксимальный каскад комплемента и предотвращая C3-опосредованный внесосудистый гемолиз. CD59 блокирует агрегацию C9 с другими компонентами, такими как C5b, C6, C7 и C8, с образованием мембраноатакующего комплекса (МАК), тем самым ингибируя активацию терминального каскада комплемента и предотвращая внутрисосудистый гемолиз.

При ПНГ эритроциты с дефицитом CD55 и CD59 становятся чувствительны к комплемент-опосредованному лизису вследствие активации МАК [5]. Хронический внутрисосудистый гемолиз обуславливает клиническую картину ПНГ с развитием слабости, утомляемости, одышки, болевых ощущений, гемоглобинурии, формированием нефропатии, легочной гипертензии и тромботических осложнений. Благодаря внедрению стандартной диагностики на основе валидизированного протокола проточной цитометрии в России существенно улучшилась диагностика ПНГ, что позволило детально охарактеризовать клиническую манифестацию и течение заболевания в крупных когортных исследованиях [6–8].

Внедрение в клиническую практику ингибитора C5 комплемента экулизумаба в 2007 г. радикально улучшило прогноз и качество жизни пациентов с ПНГ [9]. Экулизумаб эффективно блокирует внутрисосудистый гемолиз, снижает потребность в гемотрансфузиях, риск тромбообразования, прогрессии нефропатии и повышает выживаемость пациентов с ПНГ [10]. В России широко используется биоаналог экулизумаба, а также входит в практику инновационный ингибитор компонента C5 равулизумаб, подтвердивший свою эффек-

тивность и безопасность при длительном использовании [11–13].

Однако постепенное накопление опыта применения ингибиторов компонента C5 выявило группу пациентов, у которых, несмотря на достижение контроля над внутрисосудистым гемолизом, сохраняются анемия, слабость, утомляемость, трансфузионная зависимость. По нашим данным, около 30 % пациентов имеют потребность в трансфузиях эритроцитарной взвеси спустя 2 года терапии экулизумабом [14].

Одной из причин недостаточного эритроидного ответа на фоне блокады терминальных этапов активации комплемента является формирование *de novo* внесосудистого (синонимы: экстраваскулярного, внутриклеточного) гемолиза [15]. В его основе лежит опсонизация дефектных эритроцитов фрагментами C3 комплемента с последующим их разрушением в печени и селезенке [16]. Типичными клиническими паттернами выраженного внесосудистого гемолиза на фоне ингибиции C5 при ПНГ являются персистенция анемии, непрямая гипербилирубинемия, ретикулоцитоз и нередко положительная полиспецифическая и анти-C3d моноспецифическая прямая антиглобулиновая проба. Таким образом, возникла потребность в развитии новой стратегии блокады системы комплемента.

Пэгцетакоплан стал первым одобренным в 2021 г. в США и Европе, а в 2023 г. в России ингибитором C3 комплемента, предназначенным для лечения взрослых пациентов с ПНГ, у которых сохраняется анемия после 3 мес и более терапии ингибитором C5 комплемента. Пэгцетакоплан представляет собой аналог компстатина, циклического пептида, специфически связывающегося и блокирующего компонент C3 [17]. В результате конъюгации компстатина с молекулой полиэтиленгликоля получен пролонгированный препарат, который можно вводить подкожно дважды в неделю. Механизм действия пэгцетакоплана заключается в связывании с C3 и его фрагментом C3b, что препятствует его расщеплению на C3a и C3b (участвуют в процессах воспаления и опсонизации), и ингибировании каскада эффекторов активации комплемента, регулирующих образование МАК. Таким образом, при ПНГ блокируются процессы, приводящие как к МАК-опосредованному внутрисосудистому, так и к C3-опосредованному внесосудистому гемолизу [18].

Эффективность и безопасность пэгцетакоплана при ПНГ были продемонстрированы в рандомизированном многоцентровом открытом контролируемом исследовании III фазы PEGASUS. В исследование включались

взрослые пациенты с сохранением анемии (уровень гемоглобина <105 г/л) и ретикулоцитоза на фоне стабильной терапии экулизумабом при отсутствии признаков значимой недостаточности костного мозга.

После 4-недельного вводного периода комбинированного лечения (экулизумаб + пэгцетакоплан) пациенты были рандомизированы на монотерапию пэгцетакопланом подкожно ($n = 41$) или экулизумабом ($n = 39$). Пэгцетакоплан показал превосходство над экулизумабом в отношении первичной конечной точки — изменения уровня гемоглобина от исходного значения до 16-й недели со скорректированной (по методу наименьших квадратов) средней разницей 38,4 г/л ($p < 0,001$). Доля пациентов, достигших независимости от трансфузий эритроцитарной взвеси, была также выше в группе пэгцетакоплана (85 % против 15 % пациентов). Статистически значимое преимущество пэгцетакоплана было показано в отношении изменения абсолютного числа ретикулоцитов, но не в отношении динамики уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Пэгцетакоплан продемонстрировал приемлемый профиль безопасности. Наиболее частыми нежелательными явлениями были реакции в месте инъекции (37 % против 3 % в группах пэгцетакоплана и экулизумаба соответственно), диарея (22 % против 3 %), прорывной гемолиз (10 % против 23 %), головная боль (7 % против 23 %) и утомляемость (5 % против 15 %). Большинство нежелательных явлений имели легкую степень тяжести и регистрировались в начале исследования. Не выявлено различий и в частоте инфекционных осложнений, за 16 нед наблюдения не зафиксировано случаев менингококковой инфекции, тромбоэмболических событий.

Через 16 нед прорывной гемолиз развился у 4 (10 %) пациентов группы пэгцетакоплана. В результате 3 из 41 пациента группы пэгцетакоплана досрочно прекратили участие в исследовании из-за прорывного гемолиза [19].

Полученные данные в дальнейшем были подтверждены в анализе долгосрочных (48 нед) результатов, выполненном в открытом периоде лечения пэгцетакопланом [20]. Пэгцетакоплан сохранил свое преимущество перед экулизумабом в отношении прироста уровня гемоглобина (29 г/л), достижения гемотрансфузионной независимости как в группе пациентов, изначально рандомизированных на терапию пэгцетакопланом (73 %), так и в группе изменивших терапию экулизумабом на пэгцетакоплан (72 %). Профиль безопасности оставался благоприятным, случаев менингококковой инфекции не зарегистрировано. Во время открытого периода в группе пэгцетакоплан—пэгцетакоплан прекратили исследование 3 из 38 пациентов в результате развития тяжелых нежелательных явлений, при этом 2 случая не были связаны с терапией пэгцетакопланом (лимфома, летальный исход на фоне COVID-19) и 1 пациент выбыл из исследования по решению врача в результате развития панцитопении.

В группе экулизумаб—пэгцетакоплан прекратили лечение 6 из 39 пациентов: 3 — вследствие нежелательных явлений, возможно связанных с терапией пэгцетакопланом (гемолиз, гемолитическая анемия, гиперчувствительный пневмонит), и 3 — из-за нежелательных явлений, не связанных с пэгцетакопланом (лейкоз, костномозговая недостаточность, прорывной гемолиз).

Таким образом, монотерапия пэгцетакопланом продемонстрировала значимое улучшение гематологического статуса у пациентов с субоптимальным ответом на фоне терапии экулизумабом за счет купирования проявлений как внутрисосудистого, так и внесосудистого гемолиза.

Опыт использования пэгцетакоплана в России

В России 2 пациента получили терапию пэгцетакопланом в рамках рандомизированного многоцентрового открытого контролируемого исследования III фазы PEGASUS. В анализ включены результаты первого года лечения: вводный период (пэгцетакоплан 1080 мг 2 раза в неделю подкожно в дополнение к текущей дозе экулизумаба, 4 нед), рандомизированный контролируемый период (оба пациента были рандомизированы на монотерапию экулизумабом, 16 нед), открытый период терапии пэгцетакопланом (32 нед). Также были проанализированы результаты продолжения исследования в рамках оценки безопасности и эффективности пэгцетакоплана при долгосрочном применении. Общая продолжительность наблюдения за пациентами превысила 4 года в обоих случаях.

До начала терапии пэгцетакопланом выполнялась вакцинация против *Neisseria meningitidis* типов A, C, W, Y135 и B, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа B.

Клиническое наблюдение 1

Женщина, 24 года. Дебют заболевания в марте 2003 г. в возрасте 8 лет с проявлений анемического и геморрагического синдромов. На основании трехростковой цитопении в гемограмме, аплазии костного мозга в трепанобиоптате, отсутствия морфологических критериев миелодиспластического синдрома, нормального женского кариотипа в клетках костного мозга верифицирован диагноз приобретенной тяжелой апластической анемии. Клон ПНГ в дебюте заболевания не исследовался.

С учетом отсутствия родственного HLA-совместимого донора пациентке проведен курс комбинированной иммуносупрессивной терапии с включением лошадиного анти timoцитарного глобулина и циклоспорина А. Достигнут нестойкий частичный гематологический ответ, который был утрачен через 6 мес, в связи с чем проведен 2-й курс терапии лошадиным анти timoцитарным глобулином с достижением полного ответа в 2007 г., в сентябре 2008 г. полностью отменен циклоспорин А. В марте 2009 г. развился рецидив апластической анемии, в связи с отсутствием потенциальных HLA-совместимых неродственных доноров по данным регистров проведен

3-й курс комбинированной иммуносупрессивной терапии с достижением хорошего частичного ответа.

Одновременно в 2009 г. у пациентки появились жалобы на дисфагию и эпизоды выделения темной мочи. В анализах крови стали детектироваться признаки гемолиза: гипербилирубинемия (уровень общего билирубина 25–46 мкмоль/л), повышение уровня ЛДГ (1900–2050 Ед/л), ретикулоцитоз до 25 %. Несмотря на клинические подозрения, диагноз ПНГ был подтвержден методом высокочувствительной проточной цитометрии лишь в июле 2012 г. Размер клона ПНГ составил 32 % среди эритроцитов и 80,5 % среди гранулоцитов.

После предварительной вакцинации против менингококковой инфекции с 21.12.2012 начата терапия экулизумабом в стандартном дозовом режиме — 900 мг каждые 14 дней. На этом фоне достигнут хороший контроль над внутрисосудистым гемолизом (купированы симптомы органной дисфункции, стабилизировался уровень гемоглобина, уровень ЛДГ стойко составлял <1,5 норм). Показатели гемограммы соответствовали хорошему частичному ответу (уровень гемоглобина 99 г/л, тромбоцитов 141×10^9 /л, абсолютное число нейтрофилов $2,9 \times 10^9$ /л), отсутствовала трансфузионная зависимость. В январе 2014 г. полностью отменен циклоспорин А.

С июля–августа 2014 г. отмечено углубление анемии (уровень гемоглобина 72 г/л) с потребностью в редких трансфузиях эритроцитов (1–2 дозы с интервалом 3–4 мес) при отсутствии значимого снижения уровня тромбоцитов (стабильно выше 100×10^9 /л) и абсолютного числа нейтрофилов (стабильно выше $1,5 \times 10^9$ /л). Цитологическое, гистологическое и цитогенетическое исследования костного мозга исключили рецидив апластической анемии, трансформацию в миелодиспластический синдром. Сохранился большой клон ПНГ среди эритроцитов (тип II — 5,48 %, тип III — 55,51 %, суммарная величина эритроцитарного клона ПНГ — 60,99 %), гранулоцитов (FLAER-/CD24 — 99,23 %) и моноцитов (FLAER-/CD14 — 98,77 %). Клинически и по данным серийных тестирований уровня ЛДГ типичных признаков прорывного внутрисосудистого гемолиза не обнаруживалось (активность ЛДГ <1,5 верхней границы нормы (ВГН), отмечались редкие эпизоды повышения >2,0 ВГН). Эмпирическое повышение дозы экулизумаба до 1200 мг каждые 14 дней в мае–августе 2016 г. не дало клинического и лабораторного эффекта.

Субоптимальный ответ на экулизумаб с сохранением глубокой анемии и нарастающей потребностью в трансфузиях эритроцитов (2–12 доз в год в 2014–2019 гг.) объяснялся выраженным С3-опосредованным внесосудистым гемолизом (непрямая гипербилирубинемия 41,9 мкмоль/л, абсолютный ретикулоцитоз $189\text{--}250 \times 10^9$ /л, положительная С3d моноспецифическая прямая реакция Кумбса, минимальное увеличение селезенки).

С мая 2019 г. пациентка включена в протокол клинического исследования PEGASUS. На момент скрининга уровень гемоглобина составлял 74 г/л (после трансфузий 2 доз эритроцитарной взвеси), ЛДГ — 491 Ед/л (ВГН 247),

абсолютного числа ретикулоцитов — 250×10^9 /л, общего билирубина — 22 мкмоль/л, положительная С3d моноспецифическая реакция Кумбса. По шкале FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy — Fatigue, функциональная оценка терапии хронического заболевания — шкала утомляемости), версия 4, пациентка набрала 33 балла. За время вводного периода (терапия пэгцетакопланом 1080 мг 2 раза в неделю подкожно в комбинации с экулизумабом 900 мг каждые 2 нед) быстро достигнут контроль как над внутрисосудистым, так и над внесосудистым гемолизом с повышением уровня гемоглобина с 74 до 116 г/л, снижением уровней ретикулоцитов с 250 до 30×10^9 /л, общего билирубина с 41 до 7 мкмоль/л, ЛДГ с 491 до 122 Ед/л (рис. 1).

Примечательно быстрое достижение отрицательной моноспецифической прямой реакции Кумбса. Пациентка стала отмечать уменьшение утомляемости, по шкале FACIT-F зарегистрирован рост оценки на 7 баллов ко 2-й неделе исследования.

С 4-й недели клинического исследования пациентка была рандомизирована в группу монотерапии экулизумабом (продолжительность 16 нед). После отмены пэгцетакоплана отмечались драматическое нарастание активности гемолиза с углублением анемии (уровень гемоглобина 51 г/л) и потребностью в трансфузиях эритроцитарной взвеси, повышение активности ЛДГ максимально до 749 Ед/л, уровня общего билирубина до 45 мкмоль/л, абсолютного числа ретикулоцитов до 280×10^9 /л. За весь период рандомизации пациентка испытывала выраженную слабость, 21–24 балла по шкале FACIT-F.

В открытом периоде (32 нед) на фоне возврата к терапии пэгцетакопланом вновь быстро был достигнут контроль над гемолизом: уровень гемоглобина выше 110 г/л, ЛДГ и общего билирубина в пределах референсного интервала, абсолютное число ретикулоцитов (АЧР) $30\text{--}90 \times 10^9$ /л (см. рис. 1). Число баллов по шкале FACIT-F было близко к общепопуляционному (35–42).

За период участия пациентки в исследовании не зафиксировано серьезных нежелательных явлений, случаев менингококковой инфекции. На фоне монотерапии экулизумабом зарегистрировано 2 эпизода прорывного гемолиза. Во время терапии пэгцетакопланом отмечались короткие периоды нейтропении I степени, лимфопении I степени, которые разрешились самостоятельно в течение 1 мес, не потребовали изменения дозы препарата, вероятно, связаны с течением апластической анемии. Пациентка перенесла несколько эпизодов нетяжелой инфекции, не связанной с препаратом: обострения хронического гайморита в августе 2019 г. и августе 2020 г. Прорывного гемолиза на фоне инфекций не наблюдалось, коррекции дозы пэгцетакоплана не требовалось, за весь период исследования сохранялся стандартный дозовый режим — 1080 мг 2 раза в неделю подкожно.

В период с июня 2020 г. по настоящее время пациентка получает терапию в рамках многоцентрового открытого нерандомизированного исследования продолжения в целях оценки безопасности и эффективности пэгцетакоплана

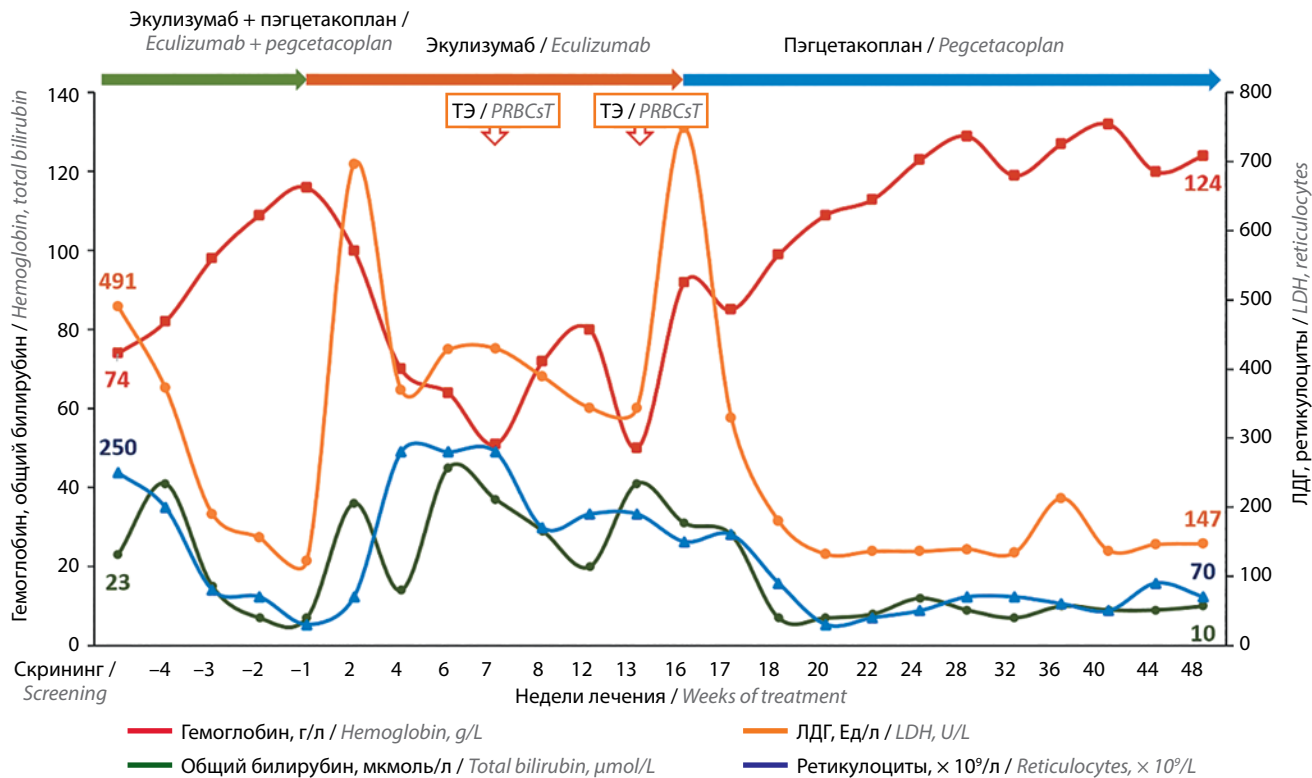


Рис. 1. Наблюдение 1. Лабораторная динамика в период клинического исследования PEGASUS. ТЭ – трансфузия эритроцитарной взвеси; ЛДГ – лактатдегидрогеназа

Fig. 1. Case 1. Laboratory dynamics during the PEGASUS trial. PRBCsT – packed red blood cells transfusion; LDH – lactate dehydrogenase

при долгосрочном применении для лечения пациентов с ПНГ (APL2-307). На момент анализа проведено 18 визитов с интервалом 12 нед ± 7 дней. За данный 3-летний период не наблюдалось случаев прорывного внутрисосудистого гемолиза, в том числе на фоне перенесенных инфекций (обострение хронического гайморита, новая коронавирусная инфекция, легкое течение) и выполнения двухкомпонентной вакцинации «Спутник V», ревакцинации против пневмококковой, менингококковой инфекций. Уровень гемоглобина оставался стабильно выше 100–110 г/л, АЧР – в диапазоне 50–90 × 10⁹/л, отсутствовало повышение уровней билирубина и ЛДГ (рис. 2). Число баллов по шкале FACIT-F составляет 28–41.

Клиническое наблюдение 2

Мужчина, 28 лет. Анамнез заболевания с июля 2016 г. с глубокой анемии и эпизодов гемоглобинурии и появления рецидивирующих тромбозов глубоких и поверхностных вен нижних конечностей, головных, абдоминальных болей, анемического синдрома. В сентябре 2016 г. развился тромбоз поперечного, сигмовидного синусов слева с формированием ишемии в кортикальных отделах левой височной доли. По данным проточной цитометрии верифицирован диагноз ПНГ (ПНГ-клон среди эритроцитов (тип II – 5,78 %, тип III – 11,67 %, суммарная величина эритроцитарного ПНГ-клона – 17,45 %), лейкоцитов (гранулоцитов (FLAER-/CD24 – 97,91 %) и моноцитов

(FLAER-/CD14 – 96,8 %)). Более подробное описание крайне тяжелого дебюта классической ПНГ у данного больного было представлено нами ранее [21].

С октября 2016 г. пациенту проводилась антикомплемментарная терапия экулизумабом в стандартном дозовом режиме. После начального драматического клинического улучшения с января 2017 г. отмечались неоднократные эпизоды фармакодинамического (на фоне инфекционных эпизодов) и фармакокинетического (за 1–2 дня до очередной инфузии экулизумаба) прорывного внутрисосудистого гемолиза. В декабре 2017 г. диагностирован калькулезный холецистит, с июня 2018 г. имелось углубление анемии до III степени с формированием трансфузионной зависимости.

На основании этих данных зафиксирован субоптимальный ответ на терапию ингибитором C5, обусловленный как прорывным внутрисосудистым гемолизом (эпизоды повышения уровня ЛДГ до 6 ВГН), так и выраженным C3-зависимым внесосудистым гемолизом (анемия II–III степени, непрямая гипербилирубинемия, высокий ретикулоцитоз, положительная моноспецифическая прямая реакция Кумбса).

В мае 2019 г. пациент включен в протокол клинического исследования PEGASUS. На момент скрининга уровень гемоглобина составлял 85 г/л, ЛДГ – 1409 Ед/л, ретикулоцитов – 390 × 10⁹/л, общего билирубина – 125 мкмоль/л, имелась положительная моноспецифическая реакция Кумбса. Сумма баллов по шкале FACIT-F – 41.

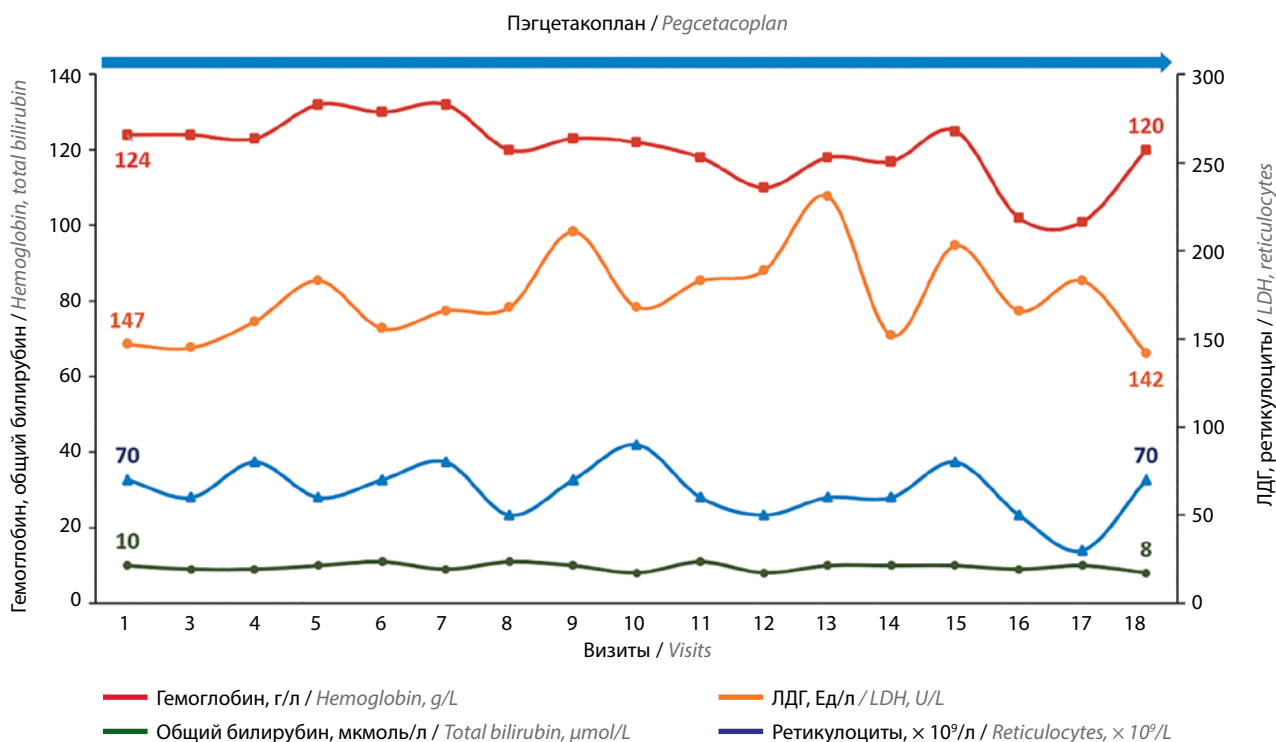


Рис. 2. Наблюдение 1. Лабораторная динамика в период клинического исследования APL2-307. ЛДГ – лактатдегидрогеназа
Fig. 2. Case 1. Laboratory dynamics during the APL2-307 trial. LDH – lactate dehydrogenase

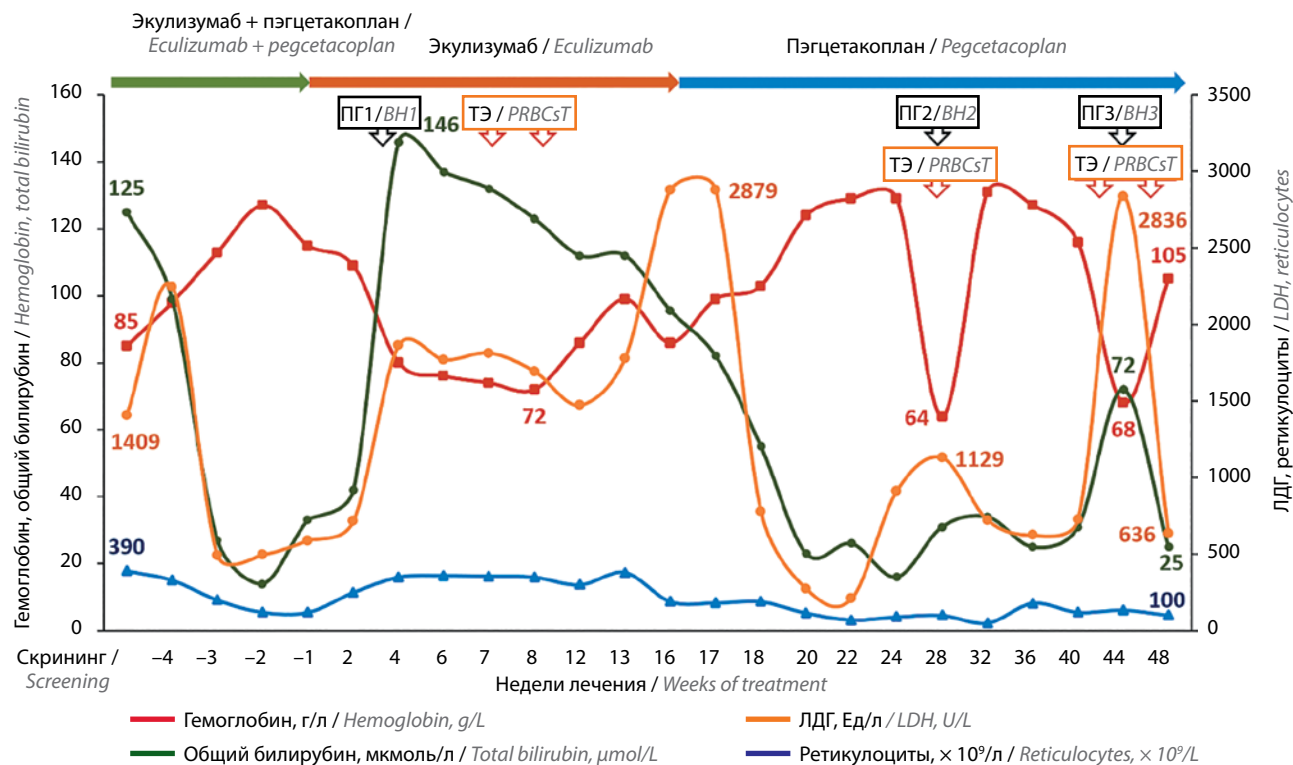


Рис. 3. Наблюдение 2. Лабораторная динамика в период клинического исследования PEGASUS. ПГ1 – прорывной гемолиз на фоне монотерапии экулизумабом; ПГ2 – прорывной гемолиз, спровоцированный обострением желчнокаменной болезни, острым панкреатитом; ПГ3 – прорывной гемолиз без уточненного комплемент-активирующего состояния; ТЭ – трансфузия эритроцитарной взвеси; ЛДГ – лактатдегидрогеназа
Fig. 3. Case 2. Laboratory dynamics during the PEGASUS trial. BH1 – breakthrough hemolysis on eculizumab monotherapy; BH2 – breakthrough hemolysis provoked by exacerbation of cholelithiasis, acute pancreatitis; BH3 – breakthrough hemolysis without specified complement activating condition; PRBCsT – packed red blood cells transfusion; LDH – lactate dehydrogenase

За время вводного периода на фоне терапии экулизумабом и пэгцетакоплатом купирован внутри- и внесосудистый гемолиз с повышением уровня гемоглобина до 127 г/л без потребности в трансфузиях эритроцитарной взвеси, отмечены нормализация уровня билирубина (снижение со 125 до 14 мкмоль/л), снижение уровня ЛДГ с 2248 до 496 Ед/л и уменьшение АЧР с 390 до $120 \times 10^9/\text{л}$ (рис. 3).

В период рандомизации отмена пэгцетакоплана привела к усилению внутри- и внесосудистого гемолиза с быстрым значительным ростом уровней ЛДГ и билирубина, углублению анемии (уровень гемоглобина 72 г/л), дважды потребовавшей трансфузии эритроцитарной взвеси.

При возобновлении терапии пэгцетакоплатом в дозе 1080 мг 2 раза в неделю вновь были достигнуты контроль над гемолизом и трансфузионная независимость (уровень гемоглобина > 120 г/л).

В январе 2020 г. пациент был госпитализирован в отделение хирургии в связи с абдоминальным болевым синдромом, явлениями острого панкреатита и механической желтухи. На фоне консервативной терапии боли в животе уменьшились и снизился уровень амилазы. Однако развилась клиническая картина прорывного гемолиза — черная моча, повышение уровня ЛДГ, в динамике снижение уровня гемоглобина до 64 г/л (см. рис. 3). Увеличена частота введения пэгцетакоплана (каждый 3-й день), выполнена трансфузия эритроцитарной взвеси. На фоне данной терапии явления гемолиза купированы.

В феврале 2020 г. была выполнена эндоскопическая холецистэктомия. В послеоперационном периоде отмечались лабораторные признаки гемолиза (нарастание уровней билирубина, ЛДГ) без клинических проявлений. В динамике состояние стабилизировалось, продолжена терапия пэгцетакоплатом в дозе 1080 мг каждый 3-й день.

В мае 2020 г. вновь зафиксирован эпизод прорывного гемолиза без выявления комплемент-активирующего состояния. В связи с углублением анемии проводилась гемотрансфузионная терапия, доза и кратность введения пэгцетакоплана оставались прежними.

Таким образом, за период участия в клиническом исследовании PEGASUS у пациента развилось несколько серьезных нежелательных явлений — прорывной гемолиз при терапии пэгцетакоплатом на фоне калькулезного холецистита, механической желтухи, острого панкреатита с последующим выполнением эндоскопической холецистэктомии, что потребовало увеличения кратности введения пэгцетакоплана, и эпизод прорывного гемолиза без провоцирующего фактора. Случаев менингококковой инфекции не зафиксировано. За весь период исследования, несмотря на различную степень анемизации, оценка по шкале FACIT-F оставалась достаточно высокой — 36–50 баллов.

С июня 2020 г. пациент принимал участие в исследовании APL2-307, в течение 3 лет (14 визитов) не было новых клинически выраженных эпизодов прорывного гемолиза и других серьезных нежелательных явлений.

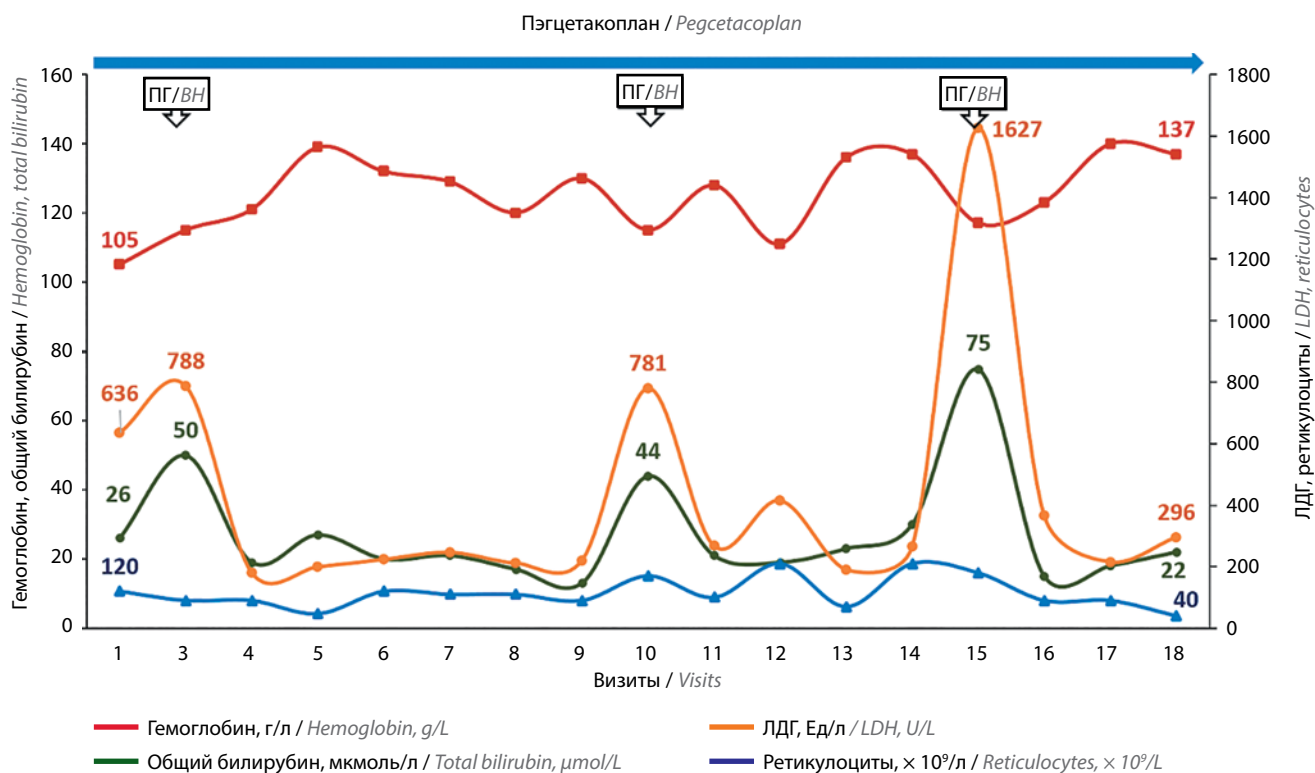


Рис. 4. Наблюдение 2. Лабораторная динамика в период клинического исследования APL2-307 (визиты 1–14) и подисследования по дополнительному изучению прорывного гемолиза (визиты 15–18). ПГ — прорывной гемолиз; LDH — lactate dehydrogenase
Fig. 4. Case 2. Laboratory dynamics during the APL2-307 trial (visits 1–14) and a substudy to further investigate breakthrough hemolysis (visits 15–18). BH — breakthrough hemolysis; LDH — lactate dehydrogenase

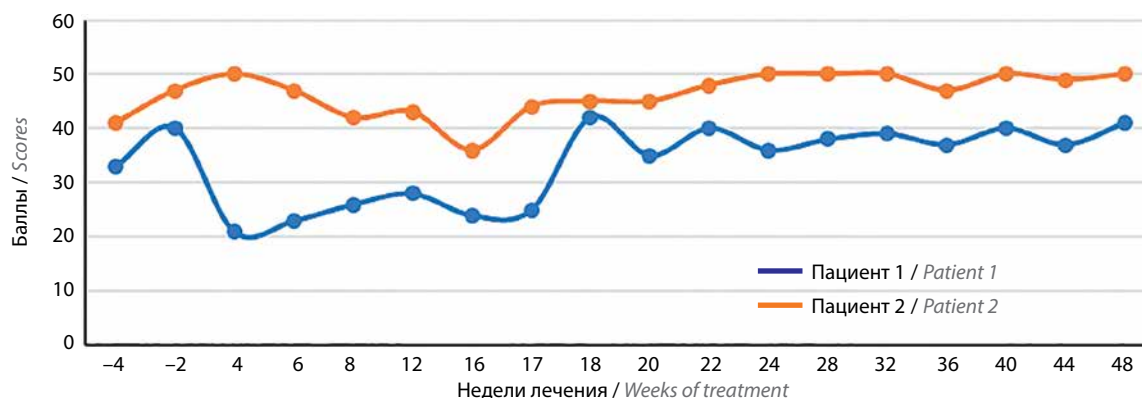


Рис. 5. Динамика баллов по шкале FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, функциональная оценка терапии хронического заболевания – шкала утомляемости) у пациентов 1 и 2 в исследовании PEGASUS

Fig. 5. Dynamics of FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) scores of patients 1 and 2 in the PEGASUS trial

Уровень гемоглобина был стабильно выше 110 г/л, проведение гемотрансфузий не требовалось. Тем не менее на 3-м и 10-м визитах в ходе обследования выявлены лабораторные признаки прорывного гемолиза – анемия легкой степени, гипербилирубинемия за счет непрямой фракции, повышение уровня ЛДГ до 3 ВГН. Тактика терапии не менялась. В марте 2023 г. пациент отметил появление темной мочи. По данным лабораторного обследования определен внутрисосудистый гемолиз (повышение уровней ЛДГ до 7 ВГН, билирубина до 3 ВГН, снижение уровня гемоглобина со 137 до 117 г/л) (рис. 4). Пациент был включен в подисследование по дополнительному изучению прорывного гемолиза, изменена частота введения пэгцетакопла – 1080 мг подкожно 1 раз в день ежедневно №3, далее по 1080 мг подкожно 1 раз в день 3 раза в неделю. На фоне коррекции терапии прорывной гемолиз купирован. На момент подготовки данной статьи других нежелательных явлений, инфекционных, тромботических осложнений не отмечалось.

В обоих наблюдениях в процессе лечения пэгцетакопланом констатируется уменьшение проявлений утомляемости. Динамическая оценка по шкале FACIT-F демонстрирует значимое повышение балльной оценки, в том числе во 2-м наблюдении с исходно довольно высокой оценкой (41 балл) (рис. 5).

Обсуждение

Первый в России опыт демонстрирует эффективность пэгцетакопла при субоптимальном ответе на терапию экулизумабом вследствие С3-опосредованного внесосудистого гемолиза. На фоне терапии ингибитором компонента комплемента С3 у обоих пациентов зафиксировано значимое увеличение концентрации гемоглобина (прирост порядка 30 г/л) с достижением независимости от трансфузий эритроцитарной взвеси.

Пэгцетакоплан показал сопоставимый с экулизумабом профиль безопасности. Несмотря на то что на фоне проксимальной ингибиции комплемента обсуждается повышенный риск развития инфекций, вызванных инкапсулированными бактериями,

за период наблюдения не было зафиксировано эпизодов менингококковой инфекции. Оба пациента за 2 нед до начала терапии пэгцетакопланом были вакцинированы против *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* типов A, C, W, Y135 и B и *Haemophilus influenzae* типа B, своевременно через 3 года была выполнена ревакцинация против менингококковой инфекции [22, 23]. На фоне терапии пэгцетакопланом у пациентки 1 не зафиксировано ни одного серьезного нежелательного явления, у пациента 2 серьезные нежелательные явления были связаны с развитием прорывного гемолиза как на фоне комплемент-активирующего состояния (обострение калькулезного холецистита), так и без провоцирующего фактора.

Высокая эффективность пэгцетакопла в подавлении как внутрисосудистого, так и внесосудистого гемолиза приводит к циркуляции большой массы дефектных ПНГ-эритроцитов [19, 20]. Поэтому случаи прорывного гемолиза на фоне терапии пэгцетакопланом могут протекать тяжелее, чем на фоне терапии терминальными ингибиторами комплемента, и требуют особого внимания. Для всех пациентов, получающих терапию пэгцетакопланом, необходим тщательный мониторинг на предмет симптомов гемолиза, и при повышении уровня ЛДГ более 2 ВГН, резком снижении уровня гемоглобина следует немедленно провести трансфузию эритроцитарной взвеси и изменить режим дозирования пэгцетакопла. Случаи прорывного гемолиза могут быть связаны с недостаточной плазменной концентрацией препарата. Так, у 4 из 6 пациентов, выбывших из исследования PEGASUS в результате прорывного гемолиза, концентрация препарата была ниже, чем в общей популяции (341–531 мкг/мл против 640–741 мкг/мл) [20]. Возможно, у пациента 2 случаи возникновения гемолиза без провоцирующего фактора связаны именно с этим, и изменение режима дозирования пэгцетакопла приводило к возврату контроля над гемолизом.

Дальнейшее изучение фармакодинамических, фармакокинетических и других характеристик препарата

поможет лучше понять причины возникновения прорывного гемолиза и пути его преодоления. В настоящее время продолжается подисследование протокола APL2-307 по дополнительному изучению прорывного гемолиза. На сегодняшний день опубликованы промежуточные результаты. У всех 13 включенных пациентов был достигнут контроль над гемолизом путем однократного внутривенного введения пэгцетакопла 1080 мг или его подкожного введения 1080 мг каждые 24 ч в течение 3 сут с дальнейшим переходом на поддерживающую дозу 1080 мг подкожно 3 раза в неделю. Нежелательные явления были сопоставимы с таковыми в открытой фазе исследования, случаев тромбозов, менингококковой инфекции не зафиксировано [24]. Также рассматривается возможность добавления ингибиторов компонента C5 комплемента, так как, по всей видимости, ингибитор комплемента C3 может не полностью блокировать каскад активации комплемента, приводящий к образованию МАК [25].

Результаты исследования PEGASUS, помимо демонстрации эффективного достижения контроля над вне- и внутрисосудистым гемолизом (повышение концентрации гемоглобина, снижение уровня ретикулоцитов, билирубина), показали и значительное уве-

личение среднего балла по шкале FACIT-F (прирост более 5 баллов) [20]. Наши наблюдения в полной мере подтверждают это важное преимущество пэгцетакопла.

В целом концепция ингибции проксимальных этапов активации комплемента быстро развивается, что демонстрируют новые консенсусные рекомендации [26]. Наряду с уже зарегистрированным в России и рассмотренным выше ингибитором компонента C3 (пэгцетакоплан) в ближайшее время станут доступными пероральные ингибиторы фактора D (даникопан) и фактора В (иптакопан), что, безусловно, повысит эффективность лечения пациентов с ПНГ [27, 28].

Заключение

Первый в России опыт демонстрирует эффективность пэгцетакопла при субоптимальном ответе на терапию экулизумабом вследствие C3-опосредованного внесосудистого гемолиза. Проблема внутрисосудистого прорывного гемолиза при использовании пэгцетакопла требует дальнейшего изучения. Накопление данных об эффективности и безопасности длительного использования проксимальных ингибиторов комплемента приведет к пересмотру текущих клинических рекомендаций по лечению ПНГ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Socié G., Mary J.Y., de Gramont A. et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology. *Lancet* 1996;348(9027):573–7. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)12360-1
2. Brodsky R.A., Mukhina G.L., Nelson K.L. et al. Resistance of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells to the glycosylphosphatidylinositol-binding toxin aerolysin. *Blood* 1999;93(5):1749–56.
3. Hillmen P., Bessler M., Mason P.J. et al. Specific defect in N-acetylglucosamine incorporation in the biosynthesis of the glycosylphosphatidylinositol anchor in cloned cell lines from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90(11):5272–6. DOI: 10.1073/pnas.90.11.5272
4. Rollins S.A., Sims P.J. The complement-inhibitory activity of CD59 resides in its capacity to block incorporation of C9 into membrane C5b-9. *J Immunol* 1990;144(9):3478–83.
5. Boccuni P., Del Vecchio L., Di Noto R. et al. Glycosyl phosphatidylinositol (GPI)-anchored molecules and the pathogenesis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;33(1):25–43. DOI: 10.1016/s1040-8428(99)00052-9
6. Sipol A.A., Babenko E.V., Borisov V.I. et al. An inter-laboratory comparison of PNH clone detection by high-sensitivity flow cytometry in a Russian cohort. *Hematology* 2015;20(1):31–8. DOI: 10.1179/1607845414Y.0000000162
7. Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В. и др. Клиническая манифестация и ошибки диагностики классической пароксизмальной ночной гемоглобинурии: анализ 150 наблюдений. *Клиническая онкогематология* 2017;10(3):333–41. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-333-341
Kulagin A.D., Klimova O.U., Dobronravov A.V. et al. Clinical manifestation and errors in the diagnosis of classical paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a case series of 150 patients. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2017;10(3):333–41. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-333-341
8. Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В. и др. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у детей и взрослых: сравнительный клинический профиль и долгосрочный прогноз. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2018;17(3):11–21. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-11-21
Kulagin A.D., Klimova O.U., Dobronravov A.V. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children and adults: comparative clinical profile and long-term prognosis. *Voprosy gematologii/ onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/ Oncology and Immunopathology* 2018;17(3):11–21. (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-11-21
9. Hillmen P., Muus P., Dührsen U. et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007;110(12):4123–8. DOI: 10.1182/blood-2007-06-095646
10. Brodsky R.A., Young N.S., Antonioli E. et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008;111(4):1840–7. DOI: 10.1182/blood-2007-06-094136
11. Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А. и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив* 2020;92(7):77–84. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000818
Ptushkin V.V., Kulagin A.D., Lukina E.A. et al. Results of phase Ib open multicenter clinical trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of first biosimilar of eculizumab

- in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during induction of therapy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2020;92(7):77–84. (In Russ.).
DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000818
12. Kulagin A.D., Ptushkin V.V., Lukina E.A. et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Ann Hematol* 2021;100(11):2689–98. DOI: 10.1007/s00277-021-04624-7
 13. Kulasekararaj A.G., Griffin M., Langemeijer S. et al. Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies. *Eur J Haematol* 2022;109(3):205–14. DOI: 10.1111/ejh.13783
 14. Kulagin A., Klimova O., Rudakova T. et al. Benefits and limitations of long-term eculizumab treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): real-world data from large cohort study in Russia. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2018;132:2589.
 15. Sica M., Rondelli T., Ricci P. et al. Eculizumab treatment: stochastic occurrence of C3 binding to individual PNH erythrocytes. *J Hematol Oncol* 2017;10(1):126. DOI: 10.1186/s13045-017-0496-x
 16. Luzzatto L. Control of hemolysis in patients with PNH. *Blood* 2021;138(20):1908–10. DOI: 10.1182/blood.2021013169
 17. Lamers C., Xue X., Smiesko M. et al. Insight into mode-of-action and structural determinants of the compstatin family of clinical complement inhibitors. *Nat Commun* 2022;13(1):5519. DOI: 10.1038/s41467-022-33003-7
 18. De Castro C., Grossi F., Weitz I.C. et al. C3 inhibition with pegcetacoplan in subjects with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab. *Am J Hematol* 2020;95(11):1334–43. DOI: 10.1002/ajh.25960
 19. Hillmen P., Szer J., Weitz I. et al. Pegcetacoplan *versus* eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2021;384(11):1028–37. DOI: 10.1056/NEJMoa2029073
 20. De Latour R.P., Szer J., Weitz I.C. et al. Pegcetacoplan *versus* eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *Lancet Haematol* 2022;9(9):e648–59. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00210-1
 21. Ксензова Т.И., Бродер Л.В., Перетягин А.Л. Тромбоз венозных синусов головного мозга при пароксизмальной ночной гемоглобинурии. В сб.: Пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Актуальные клинические наблюдения редкого заболевания. Под ред. А.Д. Кулагина, Б.В. Афанасьева. М.: Практическая медицина, 2017. 136 с.
 - Ksenzova T.I., Broder L.V., Peretyagin A.L. Thrombosis of the cerebral venous sinuses in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Current clinical observations of a rare disease*. Eds.: A.D. Kulagin, B.V. Afanasiev. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2017. 136 p. (In Russ.).
 22. Apellis Pharmaceuticals Inc. EMPAVELI™ (pegcetacoplan) injection, for subcutaneous use: US prescribing information 2021. https://pi.apellis.com/files/PI_Empaveli.pdf. Accessed 31 Oct 2022.
 23. Брикo Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Королева И.С. и др. Резолюция Междисциплинарного совета экспертов по профилактике тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию экулизумабом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2017;16(1):51–4.
 - Briko N.I., Namazova-Baranova L.S., Koroleva I.S. et al. Resolution of the Interdisciplinary Expert Council on the prevention of severe infections in patients with genetic disorders of complement regulation receiving eculizumab therapy. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2017;16(1):51–4. (In Russ.).
 24. Griffin M., Kelly R.J., Panse J.P. et al. Management of acute breakthrough hemolysis with intensive pegcetacoplan dosing in patients with PNH. *Blood Adv* 2024;8(7):1776–86. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023011691
 25. Mannes M., Dopler A., Zolk O. et al. Complement inhibition at the level of C3 or C5: mechanistic reasons for ongoing terminal pathway activity. *Blood* 2021;137(4):443–55. DOI: 10.1182/blood.2020005959
 26. Bodó I., Amine I., Boban A. et al. Complement inhibition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): a systematic review and expert opinion from Central Europe on special patient populations. *Adv Ther* 2023;40(6):2752–72. DOI: 10.1007/s12325-023-02510-4
 27. Lee J.W., Griffin M., Kim J.S. et al. Addition of danicoplan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2023;10(12):e955–65. DOI: 10.1016/S2352-3026(23)00315-0
 28. Jang J.H., Wong L., Ko B.S. et al. Iptacopan monotherapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a 2-cohort open-label proof-of-concept study. *Blood Adv* 2022;6(15):4450–60. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022006960

Вклад авторов

М.В. Марченко, А.Д. Кулагин: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, окончательное одобрение рукописи;

О.У. Климова, Е.В. Аникина, А.В. Лапина, Т.А. Рудакова, Т.И. Ксензова: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

M.V. Marchenko, A.D. Kulagin: concept and design development, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;

O.U. Klimova, E.V. Anikina, A.V. Lapina, T.A. Rudakova, T.I. Ksenzova: data collection and processing, data analysis and interpretation, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Марченко / M.V. Marchenko: <https://orcid.org/0009-0003-2740-4590>

О.У. Климова / O.U. Klimova: <https://orcid.org/0000-0001-7238-729X>

А.В. Лапина / A.V. Lapina: <https://orcid.org/0000-0003-0287-5161>

Т.А. Рудакова / T.A. Rudakova: <https://orcid.org/0000-0002-4601-7495>

Т.И. Ксензова / T.I. Ksenzova: <https://orcid.org/0000-0003-3017-6632>

А.Д. Кулагин / A.D. Kulagin: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Частично клинические и лабораторные данные, представленные в публикации, получены в рамках клинических исследований PEGASUS и APL2-307, организованных компанией «Апеллис Фармасьютикалс, Инк.» (США).

Funding. Some of the clinical and laboratory data presented in this publication were obtained from the PEGASUS and APL2-307 clinical trial conducted by Apellis Pharmaceuticals, Inc. (USA).

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/10.17650/1818-8346-2024-19-3-79-91>

Эффективность и безопасность применения венетоклакса при рецидивирующем/рефрактерном хроническом лимфоцитарном лейкозе в рутинной клинической практике в России

Е.А. Дмитриева¹, С.В. Волошин², К.Д. Капланов¹, В. Тулие³, В.В. Засыпкина⁴, О.В. Магдыч⁴, Е.Ф. Клинушкина⁵

¹ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

²ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 191024 Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16;

³ООО «ЭббВи»; США, Меттава, Иллинойз 60045, б-р Ривервудз;

⁴ООО «ЭббВи»; Россия, 125196 Москва, ул. Лесная, 7, стр. А;

⁵ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Елена Александровна Дмитриева elenohka201@rambler.ru

Введение. Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) – медленно прогрессирующее злокачественное заболевание, которое приводит к неконтролируемой пролиферации и накоплению В-лимфоцитов в крови и костном мозге, а также наиболее распространенная форма лейкоза в западных странах. Пациенты с ХЛЛ и делецией хромосомы 17 или мутацией гена *TP53*, у которых после лечения иммунологическими, химиотерапевтическими и таргетными препаратами (например, ибрутиниб) отмечается прогрессирование заболевания, имеют неблагоприятный прогноз его течения и представляют собой популяцию с неудовлетворенной медицинской потребностью. Результаты клинических исследований показали, что венетоклак, являющийся селективным, биодоступным ингибитором антиапоптозного белка В-клеточной лимфомы для приема внутрь, индуцирует апоптоз клеток ХЛЛ и позволяет использовать альтернативные варианты лечения ХЛЛ как в монорежиме, так и в комбинации с ритуксимабом.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения венетоклакса при рецидивирующем/рефрактерном ХЛЛ в рутинной клинической практике в России.

Материалы и методы. В России проведено многоцентровое наблюдательное проспективное исследование P19-569 FORTE. Наблюдение за пациентами осуществлялось на протяжении 24-месячного лечения. В течение этого периода лечащий врач проводил оценку объективного ответа на лечение в соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению ХЛЛ. Регистрации также подлежали последний результат оценки минимальной остаточной болезни, полученный в рамках лечения, а также методика этой оценки (если проводилась). Первичной конечной точкой была частота общего ответа через 12 мес после начала лечения.

Результаты. В исследовании принял участие 71 пациент с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ, ранее получавший лечение. Медиана возраста составила 63 (35–83) года. Все пациенты относились к белой/европеоидной расе, большинство из них – мужчины. Согласно исходным характеристикам исследуемая популяция включала пациентов, ранее получавших интенсивную терапию: медиана числа линий предшествующей терапии составила 3 (1–8). У пациентов выявлен ряд факторов, связанных с риском неблагоприятного прогноза течения заболевания, включая признаки нарушения гена *TP53* в виде делеции хромосомы 17 или мутации *TP53*.

Через 12 мес после начала лечения частота общего ответа составила 68,6 %, полная ремиссия отмечалась у 41,4 % пациентов, в подгруппе монотерапии венетоклаксом данные показатели составили 63,3 и 42,9 %, в подгруппе терапии венетоклаксом в комбинации с ибрутинибом – 81,0 и 38,1 % соответственно. Через 24 мес после начала лечения частота общего ответа составила 71,4 %, полная ремиссия отмечалась у 45,7 % пациентов. В подгруппе монотерапии венетоклаксом эти показатели составили 67,3 и 46,9 %, в подгруппе терапии венетоклаксом в комбинации с ибрутинибом – 81,0 и 42,9 % соответственно. В течение 24 мес лечения проведена оценка минимальной остаточной болезни у 28 (40 %) пациентов, из них у 14 (50 %) зарегистрировано неопределяемое заболевание в периферической крови или костном мозге.

В ходе исследования зарегистрировано 23 летальных исхода. Медиана общей выживаемости не достигнута. У пациентов не выявлено лабораторных признаков синдрома лизиса опухоли. Большинство нежелательных явлений, приведших к смерти, представляли собой прогрессирование ХЛЛ, 2-я по величине группа – случаи инфекции SARS-CoV-2.

Заключение. Полученные данные подтверждают возможность проведения терапии венетоклаксом при рецидивирующем/рефрактерном ХЛЛ.

Ключевые слова: хронический лимфоцитарный лейкоз, венетоклак, рутинная клиническая практика

Для цитирования: Дмитриева Е.А., Волошин С.В., Капланов К.Д. и др. Эффективность и безопасность применения венетоклакса при рецидивирующем/рефрактерном хроническом лимфоцитарном лейкозе в рутинной клинической практике в России. Онкогематология 2024;19(3):79–91.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-79-91>

Efficacy and safety of venetoclax in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia in Russia routine clinical practice

E.A. Dmitrieva¹, S.V. Voloshin², K.D. Kaplanov¹, V. Toullet³, V.V. Zasyapkina⁴, O.V. Magdych⁴, E.F. Klinushkina⁵

¹S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; Build. 17, 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency; 16 2nd Sovetskaya St., Saint Petersburg 191024, Russia;

³AbbVie; Riverwoods Blvd, Mettawa, IL 60045, United States;

⁴AbbVie; Build. A, 7 Lesnaya St., Moscow 125196, Russia;

⁵M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Contacts: Elena Aleksandrovna Dmitrieva elenohka201@rambler.ru

Background. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a slowly progressive malignant disease that results in uncontrolled proliferation and accumulation of B-lymphocytes in the blood and bone marrow, and is the most common form of leukemia in Western countries. Patients with CLL and chromosome 17 deletion or *TP53* mutation who progress after treatment with immunological, chemotherapeutic, and targeted agents (e. g., ibrutinib) have a poor prognosis and represent a population with an unmet medical need. Clinical trial results have shown that venetoclax, a selective, bioavailable, orally administered inhibitor of the anti-apoptotic B-cell lymphoma protein, induces apoptosis in CLL cells and provides an alternative treatment option for CLL patients, either alone or in combination with rituximab.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of venetoclax in relapsed/refractory CLL in Russia routine clinical practice.

Materials and methods. A multicenter observational prospective study P19-569 FORTE was conducted in Russia. The patients were monitored throughout the 24-month treatment period. During this period, the treating physician assessed the objective treatment response according to the International CLL Working Group criteria. The last minimal residual disease result obtained during treatment and the method of its assessment (if performed) were also to be recorded. The primary endpoint was the overall response rate at 12 months after initiation of treatment.

Results. The study included 71 previously treated patients with relapsed/refractory CLL. The median age was 63 (35–83) years. All patients were white/Caucasian, and the majority were male. According to baseline characteristics, the study population included patients who had previously received intensive therapy: the median number of previous therapy lines was 3 (1–8). A number of factors associated with the risk of an unfavorable prognosis have been identified in patients, including chromosome 17 deletion or *TP53* mutation.

12 months after the start of treatment, the overall response rate was 68.6 %, complete remission was observed in 41.4 % of patients; in the venetoclax monotherapy subgroup these parameters were 63.3 and 42.9 %, in the venetoclax with ibrutinib subgroup – 81.0 and 38.1 %, respectively. 24 months after the start of treatment, the overall response rate was 71.4 %, complete remission was observed in 45.7 % of patients; in the venetoclax monotherapy subgroup these parameters were 67.3 and 46.9 %, in the venetoclax with ibrutinib subgroup – 81.0 and 42.9 %, respectively. During 24 months of treatment, minimal residual disease was assessed in 28 (40 %) patients, of whom 14 (50 %) had undetectable disease in the peripheral blood or bone marrow.

There were 23 deaths during the study. The median overall survival was not achieved. No laboratory signs of tumor lysis syndrome were detected in patients. The majority of adverse events leading to death were CLL progression; the 2nd largest group were cases of SARS-CoV-2 infection.

Conclusion. The obtained data confirm the possibility of venetoclax therapy in relapsed/refractory CLL patients.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, venetoclax, routine clinical practice

For citation: Dmitrieva E.A., Voloshin S.V., Kaplanov K.D. et al. Efficacy and safety of venetoclax in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia in Russia routine clinical practice. Onkogematologiya = Oncohematology 2024;19(3): 79–91. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-79-91>

Введение

Согласно последним данным хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) — наиболее распространенный вариант лейкоза у взрослых. Заболевание чаще встречается у мужчин (соотношение мужчин и женщин примерно 2:1), не зависит от этнической принадлежности, а медиана возраста на момент постановки диагноза составляет 70 лет [1]. В России заболеваемость ХЛЛ в 2017 г. составила 2,95 случая на 100 тыс. населения, а медиана возраста на момент постановки диагноза — 68 лет [2]. Клиническое течение ХЛЛ и ответ на лечение сильно варьируют из-за молекулярной гетерогенности заболевания. Наиболее важными факторами неблагоприятного прогноза при ХЛЛ являются делеция короткого плеча хромосомы 17 (17p) и/или мутации гена *TP53*, которые определяют устойчивость к химиотерапии и меньшее время до прогрессирования заболевания при применении большинства препаратов таргетной терапии [3]. Делеция 17p выявляется у 3–10 % пациентов с впервые диагностированным ХЛЛ и у 40 % с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ (р/р ХЛЛ) [4, 5]. Мутация гена *TP53*, в свою очередь, обнаруживается у 4–37 % пациентов с ХЛЛ [6].

До недавнего времени стандартным методом лечения ХЛЛ являлась химиотерапия ограниченной длительности. При этом применяемые схемы характеризовались токсичностью и ограниченной эффективностью. Изучение биологических механизмов ХЛЛ позволило создать высокоэффективные препараты таргетной терапии, включая ингибиторы тирозинкиназы Брутона, такие как ибрутиниб, а также венетоклак — ингибитор BCL2. Благодаря превосходящей эффективности таргетной терапии по сравнению с химиотерапией, а также более благоприятному профилю токсичности она стала новым стандартом лечения ХЛЛ. В отличие от химиотерапии эффективность и безопасность применения препаратов таргетной терапии не зависят от осложненного мутационного статуса генов. Такие препараты в настоящее время одобрены к применению в монорежиме или в комбинации с моноклональными антителами к CD20, однако их синергетические механизмы действия привели к поиску комбинаций новых таргетных препаратов [7]. Эти двухкомпонентные комбинации, преимущественно включающие ингибиторы тирозинкиназы Брутона и ингибиторы BCL2, продемонстрировали высокую эффективность и переносимость. Такие схемы могут стать будущим таргетной терапии ХЛЛ, по крайней мере для некоторых категорий пациентов.

Наконец, следует указать на отсутствие данных об эффективности и безопасности применения венетоклакса при р/р ХЛЛ в рутинной клинической практике в России.

Цель исследования — выявить эффективность и безопасность использования венетоклакса у пациентов

с р/р ХЛЛ, а также особенности его применения в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

В исследование включены взрослые пациенты с подтвержденным р/р ХЛЛ, ранее получавшие лечение. В исследование не включались пациенты, которым противопоказано применение венетоклакса, пациенты с трансформацией Рихтера, а также те, кто участвовал в каком-либо клиническом исследовании лекарственного препарата (ИЛП) для лечения ХЛЛ в течение 30 дней до начала терапии в рамках настоящего исследования. Схема лечения венетоклаксом назначалась по усмотрению врача в соответствии с местной клинической практикой и инструкцией по применению препарата до приглашения пациента к участию в исследовании.

После получения информированного согласия данные пациента, включая демографические, особенности ХЛЛ (например, статус делеции 17p или мутации гена *TP53*), сопутствующие заболевания, препараты сопутствующей терапии, информацию о лечении и результаты лабораторных анализов, заносятся в электронную индивидуальную регистрационную карту. До начала терапии лечащий врач проводил оценку опухолевой нагрузки как предиктора синдрома лизиса опухоли (СЛО) и классифицировал ее как низкую, среднюю или высокую.

Наблюдение за пациентами осуществлялось на протяжении 24-месячного лечения. В течение этого периода лечащий врач проводил оценку объективного ответа на лечение в соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению ХЛЛ [8]. Клинический статус, результат оценки опухоли (результат клинического анализа крови, электрофореза белков, последней визуализационной оценки, в том числе дата (а также индекс риска злокачественности, тип сканера и результат ультразвукового исследования), клиническая оценка лимфаденопатий и их локализации и оценка органомегалии (гепатомегалии, спленомегалии)), результаты лабораторных анализов и оценки качества жизни, обусловленного состоянием здоровья (HRQoL), регистрировались на исходном уровне каждые 3 мес в течение 12 мес, а затем через 18 (± 30 дней) и 24 мес после начала лечения, что соответствовало циклам 3, 6, 9, 12, 18 и 24 комбинированной терапии. Регистрации также подлежали последний результат оценки минимальной остаточной болезни (МОБ), полученный в рамках 24-месячного периода лечения, и методика ее оценки (если проводилась). У большинства пациентов маркеры МОБ количественно определяли в периферической крови или в костном мозге с помощью 6-цветной цитометрии по методу, позволяющему обнаруживать 1 клетку ХЛЛ на 10 000 (10^{-4}) лейкоцитов.

Кроме того, проводился сбор информации обо всех серьезных нежелательных явлениях (СНЯ),

нежелательных явлениях (НЯ), представляющих особый интерес, и любых несерьезных НЯ. В соответствии с программой клинических исследований венетоклакса СЛО расценивался как НЯ, представляющее особый интерес.

Этические аспекты

Наблюдательное исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и Федеральным законом от 27 июля 2006 г. № 152-ФЗ «О персональных данных». До включения в исследование от каждого пациента было получено подписанное информированное согласие, и пациенты, не предоставившие такое согласие, не включались в исследование. Протокол и соответствующие документы исследования были представлены на рассмотрение и утверждение в центральный и/или местный (в соответствующих случаях) независимый этический комитет, и пациенты включались в исследование только после получения письменного разрешения со стороны данного комитета.

Статистические аспекты

Описательная статистика представлена для всех демографических и других исходных характеристик, параметров эффективности и безопасности, а также их изменений в ходе исследования (относительно исходного уровня) по временным точкам. Первичной конечной точкой была частота общего ответа (ЧОО) через 12 мес после начала лечения. Ее определяли как частоту регистрации полной ремиссии (ПР), ПР с неполным восстановлением костного мозга (нПР), частичной ремиссии (ЧР) или нодулярной ЧР (нЧР). В ходе анализа определяли долю пациентов, достигших объективного ответа (ПР, нПР, ЧР или нЧР), а также соответствующий точный 95 % доверительный интервал (ДИ) по методу Клоппера–Пирсона. Анализ ЧОО через 24 мес проводили аналогично анализу первичной конечной точки. Кроме того, в рамках анализа рассчитывали долю пациентов с неопределяемой, определяемой или не поддающейся оценке МОБ, а также соответствующий точный 95 % ДИ.

С учетом дизайна исследования оценки ответа на лечение и интервалы оценки не были стандартизированы, тем не менее проводился сбор информации о времени с 1-го приема венетоклакса до 1-го ответа на лечение и до наилучшего ответа. Длительность ответа определяли как число дней с момента регистрации 1-го ответа на лечение (ПР, нПР, ЧР или нЧР) до 1-го прогрессирования заболевания или смерти. Прогрессирование заболевания определяли как увеличение количества лимфоцитов, лимфаденопатию, гепатомегалию или спленомегалию на ≥ 50 % относительно исходного уровня, появление любых новых очагов или цитопений, связанных с заболеванием. Общую выживаемость, т. е. время до смерти пациента, определяли как число дней, прошедших с момента приема

1-й дозы венетоклакса до смерти. При отсутствии летального исхода данные таких пациентов цензурировали датой последнего наблюдения, подтверждающего, что они живы. Выживаемость без прогрессирования определяли как число дней, прошедших с момента приема 1-й дозы венетоклакса до 1-го прогрессирования заболевания или смерти. Время до отрицательного результата оценки МОБ определяли как число дней с момента приема 1-й дозы венетоклакса до 1-й регистрации неопределяемого заболевания в крови. Все анализы данных типа «время до наступления события» проводили с использованием метода Каплана–Майера.

Поисковый анализ также проводили в подгруппах пациентов, принимавших венетоклакс в монорежиме и в комбинации с ибрутинибом. Для этих подгрупп приведены сводные данные о ЧОО (включая ПР, нПР, ЧР и нЧР) через 12 и 24 мес, а также результаты анализа общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Оценку HRQoL проводили с использованием опросника RAND-36 (версия 1.0). Сводные данные по каждой процедуре оценки для отдельных разделов опросника и соответствующие изменения относительно исходного уровня представлены с использованием стандартной описательной статистики. Средние значения определяли с использованием парного t-критерия. Графики средних значений и 95 % ДИ строили с учетом оценок, полученных по отдельным разделам опросника на каждом визите. Статистический анализ конечных точек оценки эффективности не проводили.

Данные по безопасности обобщены с использованием методов описательной статистики. Сводная информация приведена только для НЯ, возникших в ходе лечения (НЯВЛ). Явление расценивали как НЯВЛ, если оно возникало в день приема 1-й дозы венетоклакса или после него и не позднее чем через 30 дней после приема последней дозы.

Результаты

Из 71 пациента с р/р ХЛЛ, ранее получавшего лечение, соответствовавшего критериям участия в исследовании и подписавшего форму информированного согласия (популяция всех включенных в исследование пациентов), по крайней мере 1 дозу венетоклакса получил 71 (100 %) (популяция для оценки безопасности). Из них какие-либо данные после начала лечения получены у 70 (98,6 %) пациентов (популяция полного анализа). Популяция для оценки безопасности использовалась для анализа исходных демографических и клинических характеристик, а также данных по безопасности. Популяция полного анализа использовалась для анализа первичных и вторичных переменных.

Медиана возраста пациентов составляла 63 (35–83) года. Все пациенты относились к белой/европеоидной расе; большинство из них — мужчины (67,6 % мужчин, 32,4 % женщин).

Согласно исходным характеристикам исследуемая популяция включала пациентов, ранее получавших интенсивную терапию: медиана числа линий предшествующей терапии составляла 3 (1–8) (табл. 1). Кроме того, у пациентов выявлен ряд факторов, связанных с риском неблагоприятного прогноза течения заболевания, включая признаки нарушения гена *TP53* в виде делеции 17p или мутации *TP53*. До начала лечения венетоклаком оценка функционального статуса по

шкале Восточной объединенной онкологической группы у большинства пациентов составляла <2 баллов. Тем не менее число пациентов с низким функциональным статусом (≥ 2 баллов) было значительным (38,2 %).

У большинства пациентов выявлено активное заболевание: у 59 (83,1 %) отмечались значимые В-симптомы (лихорадка, озноб, ночная потливость и снижение массы тела); у 50 (70,4 %) зарегистрированы симптомы или осложнения лимфаденопатии. С точки

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики всех включенных в исследование пациентов

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of all patients included in the study

Характеристика Characteristic	Число пациентов с доступными данными Number of patients with available data	Подгруппа монотерапии (n = 50) Monotherapy (n = 50)	Подгруппа комбинированной терапии (n = 21) Combination therapy (n = 21)	Всего (n = 71) Total (n = 71)
Демографические характеристики Demographic characteristics				
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	71	65,0 (48–83)	60,0 (35–82)	63,0 (35–83)
Мужчины, n (%) Male, n (%)	71	37 (74,0)	11 (52,4)	48 (67,6)
Медиана числа линий терапии (диапазон) Median number of therapy lines (range)	71	3,0 (1–8)	3,0 (1–8)	3,0 (1–8)
Исходные результаты лабораторных исследований Baseline laboratory tests				
Медиана уровня лактатдегидрогеназы (диапазон), МЕ/л Median lactate dehydrogenase level (range), IU/L	63	218 (97–1044)	209,5 (137–2504)	218 (97–2504)
Медиана уровня $\beta 2$ -микроглобулина (диапазон), г/л Median $\beta 2$ -microglobulin level (range), g/L	4	1,2 (0–2,9)	Нет данных No data	1,2 (0–2,9)
Медиана абсолютного числа лимфоцитов (диапазон), $\times 10^9$ /л Median absolute lymphocytes count (range), $\times 10^9$ /L	70	5,73 (0,64–301,9)	4,35 (0,6–116,1)	5,415 (0,6–301,9)
Исходный клинический статус Baseline clinical status				
Статус по шкале ECOG ≥ 2 , n (%) ECOG status ≥ 2 , n (%)	68	20 (42,6)	6 (28,6)	26 (38,2)
Характеристики заболевания Disease characteristics				
Стадия по Rai $\geq$ III, n (%) Rai stage $\geq$ III, n (%)	67	20 (43,5)	8 (38,1)	28 (41,8)
Стадия по Binet $\geq$ C, n (%) Binet stage $\geq$ C, n (%)	70	19 (38,8)	5 (23,8)	24 (34,3)
С мутацией гена <i>TP53</i> , n (%) <i>TP53</i> mutation positive, n (%)	26	8 (40,0)	3 (50,0)	11 (42,3)
С делецией 17p, n (%) Del(17p) positive, n (%)	56	15 (40,5)	13 (68,4)	28 (50,0)
С мутацией гена <i>TP53</i> и/или делецией 17p, n (%) <i>TP53</i> mutation and/or del(17p) positive, n (%)	57	15 (40,5)	14 (70,0)	29 (50,9)

Примечание. Здесь и в табл. 2: процентные значения рассчитаны на основе числа достоверных оценок. ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа.

Note. Here and in table 2: percentages are calculated based on the number of valid measurements. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group.

Информация о препаратах, применявшихся для интенсивного лечения ХЛЛ в рамках 3 предшествующих линий терапии и основанная на данных, указанных в индивидуальных регистрационных картах, представлена в табл. 2.

Table 2. Previous medications for chronic lymphocytic leukemia at any line of therapy, n (%)

Препарат Drug	Подгруппа монотерапии (n = 50) Monotherapy (n = 50)	Подгруппа комбинирован- ной терапии (n = 21) Combination therapy (n = 21)	Всего (n = 71) Total (n = 71)
Бендамустин Bendamustine	30 (60,0)	12 (57,1)	42 (59,2)
Хлорамбуцил Chlorambucil	2 (4,0)	3 (14,3)	5 (7,0)
Циклофосфамид Cyclophosphamide	40 (80,0)	13 (61,9)	53 (74,6)
Доксорубицин Doxorubicin	7 (14,0)	1 (4,8)	8 (11,3)
Флударабин Fludarabine	36 (72,0)	13 (61,9)	49 (69,0)
Обинутузумаб Obinutuzumab	7 (14,0)	4 (19,0)	11 (15,5)
Ритуксимаб Rituximab	46 (92,0)	16 (76,2)	62 (87,3)
Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ибрути- ниб + акалабру- тиниб) Bruton tyrosine kinase inhibitors (ibrutinib + acalabrutinib)	29 (58,0)	21 (100)	50 (70,4)
Прочие (эпируби- цин + ленали- домид + вин- кристин) Others (epirubicin + lenalidomide + vincristine)	10 (20,0)	2 (9,5)	12 (16,9)

информация о причине прекращения предшествующей терапии отсутствовала. Венетоклакс в составе комбинированной терапии назначен 29,6 % пациентов. Единственным новым препаратом таргетной терапии, применявшимся в комбинации с венетоклаксом, был ибрутиниб. Венетоклакс в монорежиме, в свою очередь, назначен 70,4 % пациентов.

Через 12 мес после начала лечения ЧОО составила 68,6 %, а ПР отмечалась у 41,4 % пациентов. В подгруппе монотерапии венетоклаксом данные показатели составили 63,3 и 42,9 %, а в подгруппе комбинированной терапии – 81,0 и 38,1 % соответственно (рис. 1). Через 24 мес после начала лечения ЧОО составляла 71,4 %, а ПР отмечалась у 45,7 % пациентов. В подгруппе монотерапии венетоклаксом данные показатели составили 67,3 и 46,9 %, а в подгруппе комбинированной терапии – 81,0 и 42,9 % соответственно (см. рис. 1). Таким образом,

- Полная ремиссия / *Complete remission*
- Полная ремиссия с неполным восстановлением костного мозга / *Complete remission with incomplete bone marrow recovery*
- Частичная ремиссия / *Partial remission*
- Нодулярная частичная ремиссия / *Nodular partial remission*
- Ответ отсутствует / *Non-response*

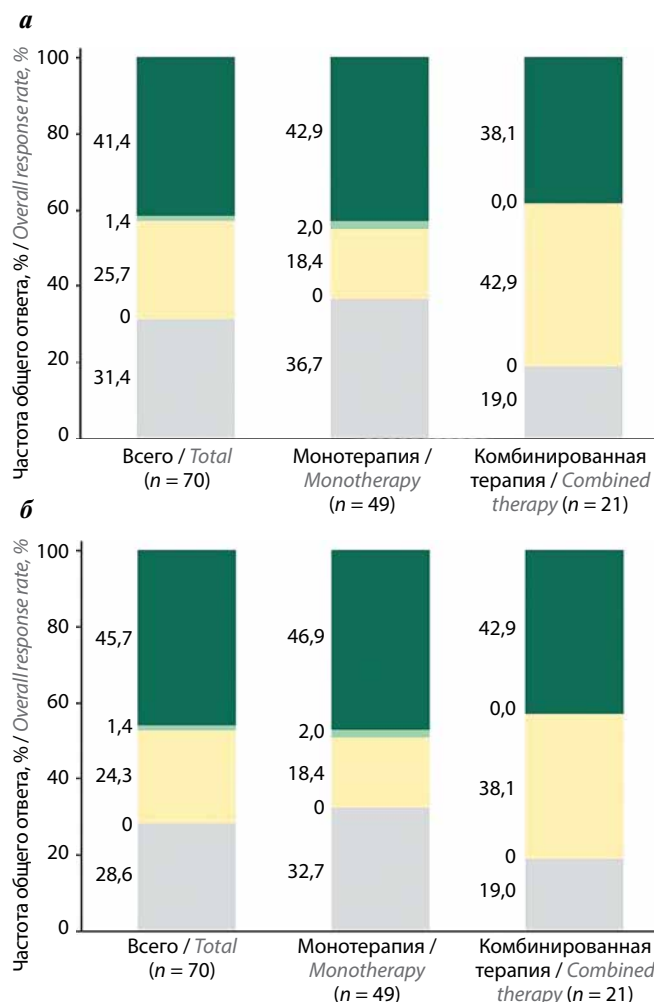


Рис. 1. Частота общего ответа через 12 мес (а) и 24 мес (б) в популяции полного анализа
Fig. 1. Overall response rate at 12 (a) and 24 (b) months. Total analysis population

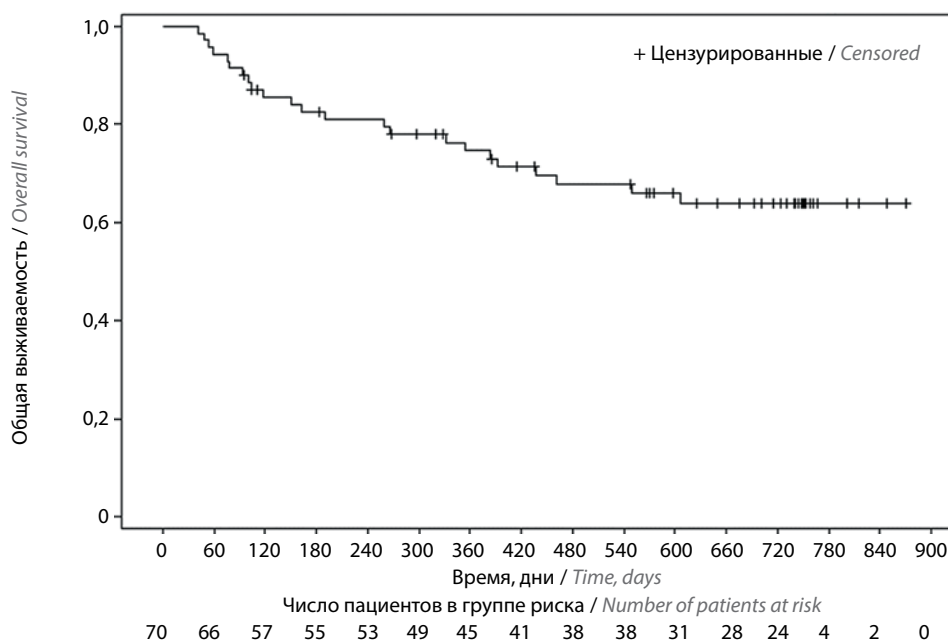


Рис. 2. График Каплана–Мейера общей выживаемости в общей популяции пациентов
Fig. 2. Overall survival Kaplan–Meier curve in total patient population

можно отметить, что с течением времени доля пациентов, у которых наилучшим ответом была ПР, увеличивалась как в целом, так и в подгруппах.

Медиана времени до 1-го ответа на лечение составила 92 дня (95 % ДИ 86–103), при этом 75 % ответов на лечение впервые зарегистрированы в течение примерно 5 мес с момента приема 1-й дозы венетоклакса. Медиана длительности не достигнута (95 % ДИ 565 – не достигнуто). В популяции, включавшей 70 пациентов, в течение периода наблюдения зарегистрировано в общей сложности 8 событий (случаев начала следующей терапии).

У большинства пациентов, для которых получены результаты оценки МОБ, ее маркеры количественно определяли с помощью 6-цветной цитометрии (пороговое значение <1 клетки ХЛЛ на $10\,000$ (10^{-4}) лейкоцитов). В течение 24 мес лечения оценка МОБ проведена для 28 (40 %) пациентов, из них у 14 (50 %) зарегистрировано неопределяемое заболевание в периферической крови или костном мозге. Всего в популяции, включавшей 70 пациентов, зарегистрировано 13 событий (случаев 1-й регистрации неопределяемого заболевания в крови). Медиана времени до регистрации отрицательного результата оценки МОБ составила 771 день (95 % ДИ 724 – не достигнуто), при этом в 75 % случаев неопределяемый уровень МОБ зарегистрирован в течение около 27,5 мес (медиана времени до регистрации отрицательного результата оценки МОБ составила 771 день (межквартильный интервал 722–839)) с момента приема 1-й дозы венетоклакса. Повторное появление МОБ отмечалось только у 2 пациентов. Летальные исходы у пациентов, у которых зафиксирован неопределяемый уровень МОБ, в рамках этого исследования не регистрировались.

В общей сложности в ходе исследования среди 70 пациентов зарегистрировано 23 летальных исхода. Медиана общей выживаемости не достигнута (рис. 2).

Показатели 1- и 2-летней выживаемости составили 0,75 (95 % ДИ 0,62–0,83) и 0,64 (95 % ДИ 0,50–0,74) соответственно. В популяции, включавшей 70 пациентов, у которых проводилась оценка выживаемости без прогрессирования, в целом зарегистрировано 32 случая прогрессирования заболевания (1-го прогрессирования по оценке врача или смерти). Медиана выживаемости без прогрессирования не достигнута. Показатели 1- и 2-летней выживаемости составили 0,68 (95 % ДИ 0,56–0,78) и 0,50 (95 % ДИ 0,37–0,62) соответственно. В подгруппе монотерапии, включавшей 49 пациентов, зарегистрирован 21 случай прогрессирования заболевания. Медиана выживаемости без прогрессирования не достигнута (рис. 3). Показатели 1- и 2-летней выживаемости в подгруппе монотерапии составили 0,71 (95 % ДИ 0,56–0,82) и 0,53 (0,36–0,67) соответственно. В подгруппе комбинированной терапии, включавшей 21 пациента, зарегистрировано 11 случаев прогрессирования заболевания. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 606 дней (95 % ДИ 162 – не достигнуто).

Показатели 1- и 2-летней выживаемости в подгруппе комбинированной терапии составили 0,62 (95 % ДИ 0,38–0,79) и 0,43 (95 % ДИ 0,21–0,64) соответственно. Изменения средних оценок HRQoL, полученных с использованием опросника RAND, состоящего из 36 пунктов, в течение 24 мес относительно исходного уровня указывали на повышение показателей качества жизни по всем разделам опросника (рис. 4). Изменения (относительно исходного уровня) показателей физического здоровья, связанных с функциональным

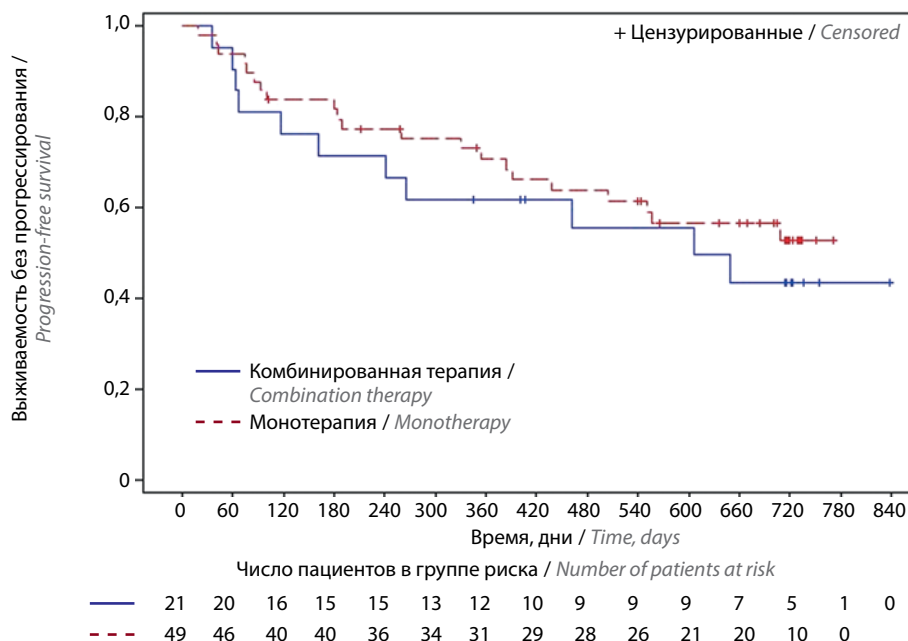


Рис. 3. График Каплана–Майера выживаемости без прогрессирования по подгруппам
Fig. 3. Progression-free survival Kaplan–Meier curve by subgroups

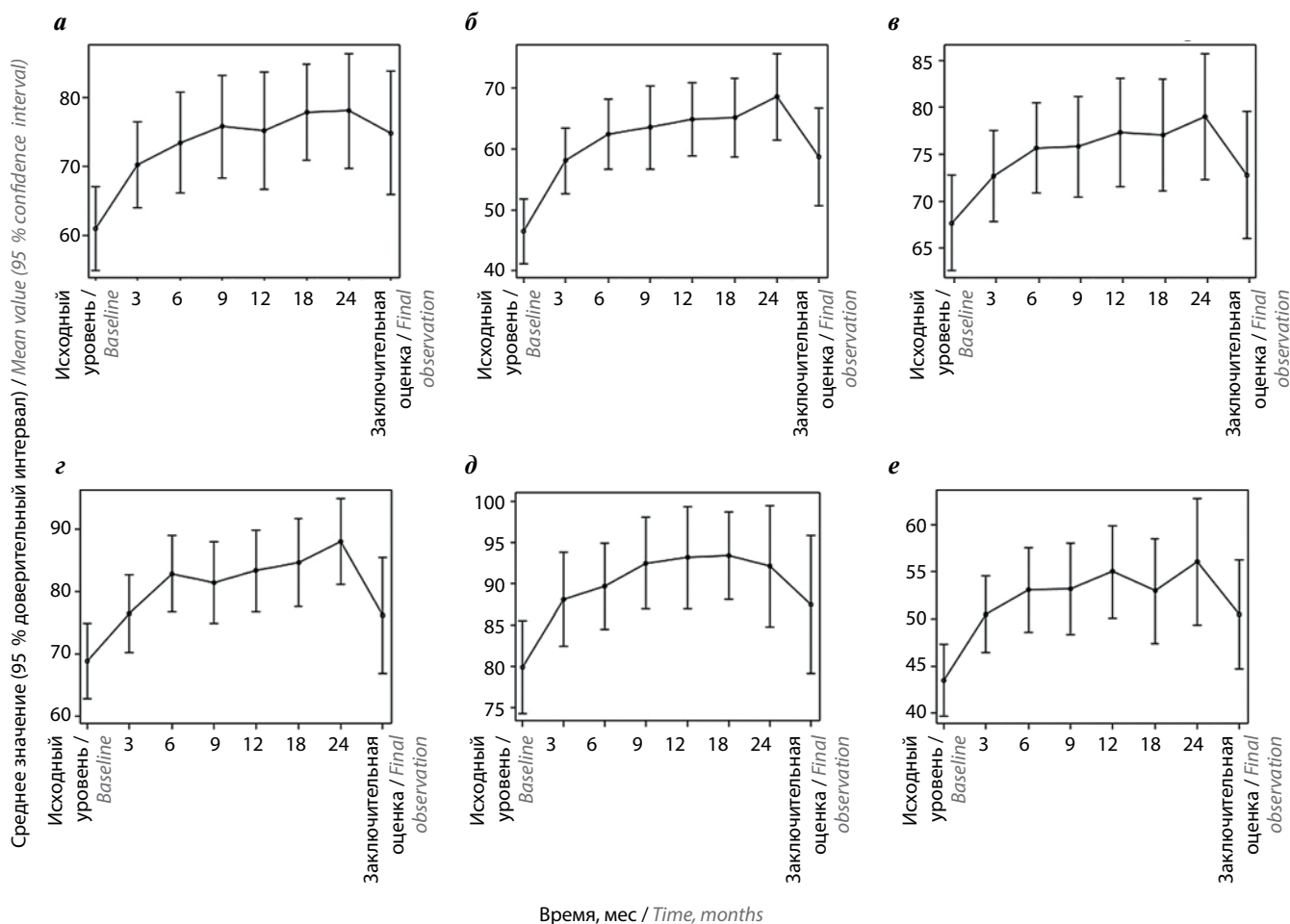


Рис. 4. Оценки состояния здоровья, полученные с использованием опросника RAND: а – физическое функционирование; б – энергичность/усталость; в – эмоциональное благополучие; г – социальное функционирование; д – боль; е – общее состояние
Fig. 4. Health status scores using the RAND questionnaire: а – physical functioning; б – energy/fatigue; в – emotional well-being; г – social functioning; д – pain; е – general health

Таблица 3. Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения, с частотой регистрации $\geq 5\%$. Популяция для оценки безопасности

Table 3. Treatment-emergent adverse events occurring with an incidence of $\geq 5\%$. Safety assessment population

Системно-органный класс, предпочтительный термин System organ class, preferred term	Подгруппа монотерапии (n = 50) Monotherapy (n = 50)			Подгруппа комбинированной терапии (n = 21) Combination therapy (n = 21)			Всего (n = 71) Total (n = 71)		
	n (%)	95 % ДИ 95 % CI	E	n (%)	95 % ДИ 95 % CI	E	n (%)	95 % ДИ 95 % CI	E
Любое нежелательное явление Any adverse event	20 (40,0)	26,4–54,8	23	14 (66,7)	43,0–85,4	18	34 (47,9)	35,9–60,1	41
Инфекции и инвазии Infections and infestations	13 (26,0)	14,6–40,3	16	8 (38,1)	18,1–61,6	10	21 (29,6)	19,3–41,6	26
Пневмония, вызванная COVID-19 COVID-19 pneumonia	10 (20,0)	10,0–33,7	12	4 (19,0)	5,4–41,9	5	14 (19,7)	11,2–30,9	17
Инфекция COVID-19 COVID-19	4 (8,0)	2,2–19,2	4	4 (19,0)	5,4–41,9	5	8 (11,3)	5,0–21,0	9
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы) Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	6 (12,0)	4,5–24,3	6	4 (19,0)	5,4–41,9	4	10 (14,1)	7,0–24,4	10
Хронический лимфоцитарный лейкоз Chronic lymphocytic leukaemia	6 (12,0)	4,5–24,3	6	4 (19,0)	5,4–41,9	4	10 (14,1)	7,0–24,4	10
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Blood and lymphatic system disorders	1 (2,0)	0,1–10,6	1	4 (19,0)	5,4–41,9	4	5 (7,0)	2,3–15,7	5
Нейтропения Neutropenia	1 (2,0)	0,1–10,6	1	4 (19,0)	5,4–41,9	4	5 (7,0)	2,3–15,7	5

Примечание. Здесь и в табл. 4: n (%) – число (доля) пациентов по крайней мере с 1 нежелательным явлением; E – число нежелательных явлений; ДИ – доверительный интервал. Расчет 95 % ДИ проводился по методу Клоппера–Пирсона. Нежелательные явления закодированы с использованием Медицинского словаря терминов для регуляторной деятельности (версия 24.0).
Note. Here and in table 4: n (%) – number (proportion) of patients with at least one adverse event; E – number of adverse events; CI – confidence interval. 95 % CI are calculated using the Clopper–Pearson method. Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (v.24.0).

статусом, были более выраженными, чем показателей психического здоровья, связанных с психологическим и эмоциональным благополучием. Изменения большинства показателей относительно исходного уровня, зарегистрированные в течение 24 мес, могут расцениваться как клинически значимые, поскольку при использовании опросника RAND-36 таковыми считаются изменения в 3–5 баллов [9]. Однако выявленное повышение средних оценок HRQoL могло быть связано с тем, что пациенты с более плохим состоянием здоровья досрочно исключались из исследования по различным причинам или отказывались от дальнейшей оценки HRQoL раньше, чем более здоровые пациенты, что могло приводить к отклонению средних оценок вверх от истинного значения. На это указывают сравнительно небольшие изменения относительно исходного уровня, выявленные в ходе заключительной оценки, которая в рамках настоящего исследования проводилась в течение ± 30 дней после последнего дня лечения.

В популяции для оценки безопасности у 44 (62,0 %) пациентов выявлено в общей сложности 81 НЯВЛ. Наиболее распространенные (зарегистрированы у $\geq 5\%$ пациентов) из них:

- пневмония, вызванная COVID-19, – 17 случаев у 14 (19,7 %) пациентов;
- прогрессирование ХЛЛ – 10 случаев у 10 (14,1 %) пациентов;
- инфекция COVID-19 – 9 случаев у 8 (11,3 %) пациентов;
- нейтропения – 5 случаев у 5 (7,0 %) пациентов.

Частота возникновения прочих НЯВЛ не превышала 5 % (табл. 3).

Среди зарегистрированных НЯВЛ 43 (у 29 (40,8 %) пациентов) расценены как явления тяжелой степени; 37 (у 11 (15,5 %) пациентов) – средней степени; 11 (у 4 (5,6 %) пациентов) – легкой степени; 52 (у 34 (47,9 %) пациентов) – как СНЯ, так как соответствовали критериям серьезности. Наиболее распространенные СНЯ:

Таблица 4. Нежелательные явления, приведшие к смерти. Популяция для оценки безопасности (n = 71)
Table 4. Adverse events leading to death in safety assessment population (n = 71)

Системно-органный класс, предпочтительный термин System organ class, preferred term	n (%)	95 % ДИ 95 % CI	E
Любое нежелательное явление Any adverse event	22 (31,0)	20,5–43,1	24
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы) Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	11 (15,5)	8,0–26,0	12
Хронический лимфоцитарный лейкоз Chronic lymphocytic leukaemia	10 (14,1)	7,0–24,4	10
Пролимфоцитарный лейкоз Prolymphocytic leukaemia	1 (1,4)	0,0–7,6	1
Рак предстательной железы Prostate cancer	1 (1,4)	0,0–7,6	1
Инфекции и инвазии Infections and infestations	8 (11,3)	5,0–21,0	8
Инфекция COVID-19 COVID-19 infection	4 (5,6)	1,6–13,8	4
Пневмония, вызванная COVID-19 COVID-19 pneumonia	4 (5,6)	1,6–13,8	4
Общие нарушения и реакции в месте введения General disorders and administration site conditions	3 (4,2)	0,9–11,9	3
Смерть Death	2 (2,8)	0,3–9,8	2
Отсутствие эффективности препарата Drug ineffective	1 (1,4)	0,0–7,6	1
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1,4)	0,0–7,6	1
Эмболия легочной артерии Pulmonary embolism	1 (1,4)	0,0–7,6	1

• пневмония, вызванная COVID-19, – у 13 (18,3 %) пациентов;

• прогрессирование ХЛЛ – у 10 (14,1 %) пациентов;

• инфекция COVID-19 – у 6 (8,5 %) пациентов.

Частота возникновения прочих СНЯ не превышала 5 %. У 15 (21,1 %) пациентов зарегистрированы 25 НЯВЛ, которые расценены как имеющие по крайней мере возможную причинно-следственную связь с ИЛП (включая 6 СНЯ, зарегистрированных у 2 (2,8 %) пациентов).

В ходе исследования не зарегистрировано случаев СЛО, которые, согласно программе клинических исследований венетокласа, относились к НЯВЛ. У 17 (23,9 %) пациентов по крайней мере 1 зарегистрированное НЯВЛ привело к полному прекращению приема венетокласа, при этом основной причиной являлось прогрессирование ХЛЛ; у 5 (7,0 %) – к временному прекращению приема венетокласа; у 3 (4,2 %) – к снижению дозы венетокласа. Информация о НЯ, которые привели к смерти, представлена в табл. 4.

В общей сложности летальные исходы по любой причине зарегистрированы у 23 (32,4 %) пациентов. Из них 21 (29,6 %) пациент умер в течение периода лечения (30 дней после приема последней дозы ИЛП), а 2 (2,8 %) – после прекращения лечения (>30 дней после приема последней дозы ИЛП). Только 2 НЯВЛ, приведших к смерти, расценены как имеющие по крайней мере возможную причинно-следственную связь с ИЛП – к ним относились 2 случая прогрессирования ХЛЛ. Все летальные исходы, связанные с ХЛЛ, возникли в результате прогрессирования заболевания. В ходе исследования не зарегистрировано случаев наступления беременности.

Опухолевая нагрузка в ходе исследования постепенно снижалась. При этом снижение было не таким быстрым, чтобы привести к развитию СЛО. Метаболические нарушения, потенциально связанные с СЛО, такие как гиперкалиемия, гипокальциемия, гиперфосфатемия, гиперурикемия, повышение уровня креатинина и лактатдегидрогеназы, и регистрируемые как

НЯВЛ или соответствующие критериям Говарда, но не регистрируемые как НЯВЛ, отсутствовали. Одно зарегистрированное СНЯ (азотемия), расцененное как не имеющее причинно-следственной связи с исследованием, не привело к изменению дозы ИЛП и разрешилось выздоровлением пациента.

Обсуждение

Показатели частоты ответа на лечение и выживаемости, полученные в рамках настоящего исследования, сопоставимы с таковыми при применении венетоклакса в популяции пациентов с р/р ХЛЛ, ранее получавших преимущественно интенсивную терапию [3, 10–13], включая тех, кто ранее получал ингибиторы тирозинкиназы Брутона [14]. Согласно результатам оценки ЧОО и МОБ через 12 и 24 мес выраженность ответа немного увеличивалась со временем. Считается, что у большинства пациентов с р/р ХЛЛ неопределяемый уровень МОБ на фоне терапии венетоклаксом фиксируется в течение 24 мес [15]. В рамках данного исследования неопределяемый уровень МОБ чаще всего фиксировался в течение примерно 27,5 мес с момента приема 1-й дозы венетоклакса. Это могло быть связано с нерегулярностью или разным временем проведения оценок. Повторное появление МОБ отмечалось только у 2 пациентов. Летальные исходы у пациентов, у которых зафиксирован неопределяемый уровень МОБ, в рамках данного исследования не регистрировались.

Случаи СЛО в ходе настоящего исследования не фиксировались, при этом у 15,4 % пациентов риск возникновения СЛО расценивался как высокий. Отсутствие таких случаев, вероятно, связано с соблюдением рекомендаций по профилактике СЛО. В ходе недавних клинических исследований клинические случаи СЛО также не регистрировались [11, 13, 16].

Большинство НЯВЛ, приведших к смерти, относились к случаям прогрессирования ХЛЛ (10 явлений,

зарегистрированных у 10 (14,1 %) пациентов), а 2-я по величине группа (8 явлений, зарегистрированных у 8 (11,3 %) пациентов) относилась к системно-органному классу «инфекции и инвазии», который в рамках данного исследования включал инфекцию COVID-19/пневмонию, вызванную COVID-19. Согласно опубликованным данным пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями особенно восприимчивы к вирусу SARS-CoV-2 и подвержены тяжелым формам инфекции COVID-19 [17, 18]. Повышенный риск развития инфекций при ХЛЛ связан с многочисленными иммунными нарушениями, возникающими у данных пациентов [19]. Кроме того, пациенты с ХЛЛ могут быть более восприимчивы к инфекции COVID-19 из-за возраста и связанной с лечением иммуносупрессии. Все это может объяснить высокий уровень смертности (11,3 %) из-за инфекции COVID-19/пневмонии, вызванной COVID-19, в рамках данного исследования.

Хотя считается, что по сравнению с непрерывной терапией применение комбинации ибрутиниба и венетоклакса может снизить частоту возникновения НЯВЛ, из-за ограничений настоящего исследования и относительно небольшой выборки выявить определенную тенденцию в этом отношении сложно. Следует также отметить, что исследование проводилось с участием пациентов с р/р ХЛЛ и нельзя считать, что полученные результаты будут применимы к пациентам с ХЛЛ, получающим венетоклаксом в рамках 1-й линии терапии.

Заключение

Эффективность и безопасность применения венетоклакса в рутинной клинической практике в России оценивались в популяции пациентов с р/р ХЛЛ, ранее получавших лечение. Полученные данные подтверждают возможность проведения терапии венетоклаксом при данном заболевании.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cancer stat facts: leukemia – chronic lymphocytic leukemia (CLL). The surveillance, epidemiology, and end results program of the National Cancer Institute. 2023. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
2. Клинические рекомендации. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов. 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/134_1
3. Hallek M., Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol* 2021;96(12):1679–705. DOI: 10.1002/ajh.26367
4. Döhner H., Stilgenbauer S., Benner A. et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343(26):1910–6. DOI: 10.1056/NEJM200012283432602
5. Schnaiter A., Stilgenbauer S. 17p deletion in chronic lymphocytic leukemia: risk stratification and therapeutic approach. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013;27(2):289–301. DOI: 10.1016/j.hoc.2013.01.008
6. Zenz T., Vollmer D., Trbusek M. et al. European Research Initiative on CLL (ERIC). TP53 mutation profile in chronic lymphocytic leukemia: evidence for a disease specific profile from a comprehensive analysis of 268 mutations. *Leukemia* 2010;24(12):2072–9. DOI: 10.1038/leu.2010.208

7. Kipps T.J., Choi M.Y. Targeted therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer J* 2019;25(6):378–85. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000416
8. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018;131(25):2745–60. DOI: 10.1182/blood-2017-09-806398
9. Hays R.D., Morales L.S. The RAND-36 measure of health-related quality of life. *Ann Med* 2001;33(5):350–7. DOI: 10.3109/07853890109002089
10. Roberts A.W., Davids M.S., Pagel J.M. et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016;374(4):311–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1513257
11. Stilgenbauer S., Eichhorst B., Schetelig J. et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17(6):768–78. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30019-5
12. Mato A.R., Thompson M., Allan J.N. et al. Real-world outcomes and management strategies for venetoclax-treated chronic lymphocytic leukemia patients in the United States. *Haematologica* 2018;103(9):1511–7. DOI: 10.3324/haematol.2018.193615
13. Jones J.A., Mato A.R., Wierda W.G. et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(1):65–75. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30909-9
14. Eyre T.A., Kirkwood A.A., Gohill S. et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia in the post-BCR inhibitor setting: a UK wide analysis. *Br J Haematol* 2019;185(4):656–69. DOI: 10.1111/bjh.15802
15. Lew T.E., Anderson M.A., Lin V.S. et al. Undetectable peripheral blood MRD should be the goal of venetoclax in CLL, but attainment plateaus after 24 months. *Blood Adv* 2020;4(1):165–73. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000864
16. Coutre S., Choi M., Furman R.R. et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood* 2018;131(15):1704–11. DOI: 10.1182/blood-2017-06-788133
17. Robilotti E.V., Babady N.E., Mead P.A. et al. Determinants of severity in cancer patients with COVID-19 Illness [Updated in: *Nat Med* 2020;26(8):1218–23]. medRxiv [Preprint] 2020:2020.05.04.20086322. DOI: 10.1101/2020.05.04.20086322
18. Malard F., Genthon A., Brissot E. et al. COVID-19 outcomes in patients with hematologic disease. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(11):2180–4. DOI: 10.1038/s41409-020-0931-4
19. Langerbeins P., Eichhorst B. Immune dysfunction in patients with chronic lymphocytic leukemia and challenges during COVID-19 pandemic. *Acta Haematol* 2021;144(5):508–18. DOI: 10.1159/000514071

Благодарность. Авторы выражают благодарность Андрею Мироному (ООО «ОСТ») за помощь в написании статьи.

Acknowledgment. The authors express their gratitude to Andrey Mironyuk (OST LLC) for his assistance in article writing.

Вклад авторов

Е.А. Дмитриева, С.В. Волошин, К.Д. Капланов, В. Тулие, В.В. Засыпкина, О.В. Магдых, Е.Ф. Клинушкина: анализ и интерпретация данных, написание и редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Все авторы имели доступ к соответствующим данным.

Authors' contributions

E.A. Dmitrieva, S.V. Voloshin, K.D. Kaplanov, V. Toullet, V.V. Zasyapkina, O.V. Magdych, E.F. Klinushkina: data analysis and interpretation, article writing and editing, final article approval.

All authors had access to the relevant data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Дмитриева / E.A. Dmitrieva: <https://orcid.org/0000-0002-3866-4510>

С.В. Волошин / S.V. Voloshin: <https://orcid.org/0000-0003-1784-0375>

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

Е.Ф. Клинушкина / E.F. Klinushkina: <https://orcid.org/0000-0001-8249-5753>

Конфликт интересов

Е.А. Дмитриева, Е.Ф. Клинушкина не имеют определенной или материальной финансовой заинтересованности, относящейся к исследованию, описанному в настоящей статье.

С.В. Волошин являлся исследователем в рамках исследований компаний «ЭббВи», «БМС», «Биокад», «Янссен», «МСД», «Новартис», «Рош» и «Р-Фарм», представителем компаний «ЭббВи», «Биокад», «Янссен», «МСД», «Новартис», «Рош» и «Р-Фарм», а также консультантом компаний «ЭббВи», «Биокад», «Янссен», «МСД», «Новартис», «Рош» и «Р-Фарм».

К.Д. Капланов являлся исследователем в рамках исследований компаний «ЭббВи», «Янссен» и «Рош».

В. Тулие, врач, руководитель международного онкологического подразделения компании «ЭббВи», является сотрудницей и владелицей акций и опционов на акции компании «ЭббВи Фармасьютикалз».

В.В. Засыпкина, О.В. Магдых являются сотрудниками компании «ЭббВи».

Conflict of interest

E.A. Dmitrieva, E.F. Klinushkina have no specific or material financial interest related to the study described in this article.

S.V. Voloshin was an investigator in trials of AbbVie, BMS, Biocad, Janssen, MSD, Novartis, Roche and R-Pharm companies; was a representative of AbbVie, Biocad, Janssen, MSD, Novartis, Roche and R-Pharm companies; was a consultant for AbbVie, Biocad, Janssen, MSD, Novartis, Roche and R-Pharm companies.

K.D. Kaplanov was an investigator in trials of AbbVie, Janssen and Roche companies.

V. Toullet, MD, Head of the International Oncology Division of AbbVie is an employee of and holds stock and stock options in AbbVie Pharmaceuticals.

V.V. Zasyapkina, O.V. Magdych are employees of AbbVie.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке ООО «ЭббВи».

Funding. The study was conducted with the support of AbbVie.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы». Протокол P19-569, версия 5.0, от 18.05.2020.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department. Protocol P19-569, version 5.0, dated 18.05.2020.

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

Иммунологические особенности костномозгового микроокружения и оценка поражения костного мозга у пациентов при классической лимфоме Ходжкина

А.А. Мельникова¹, Ф.М. Аббасбейли^{2,3}, Т.Ю. Мушкарина¹, М.А. Вернюк³, П.А. Зейналова^{2,4},
Л.Ю. Гривцова¹, С.А. Иванов^{1,5}, А.Д. Каприн^{3,5,6}

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

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

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;

⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁵ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Анжелика Александровна Мельникова angelik_melnikova@mail.ru

Введение. Изучение опухолевого поражения костного мозга — необходимый этап стадирования болезни как при неходжкинских лимфомах, так и в случае лимфомы Ходжкина (ЛХ). Стандартно оценка поражения костного мозга проводится на основании данных иммуногистохимического исследования трепанобиоптата костного мозга, однако в последнее время внедряются компьютерные технологии — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией. Вместе с тем иммунологические методы выявления опухолевых клеток с использованием многоцветной проточной цитометрии более доступны. Кроме того, они позволяют проводить углубленное изучение особенностей опухолевого костномозгового микроокружения.

Цель исследования — оценить иммуноморфологические особенности костного мозга при ЛХ и возможность выявления специфического поражения костного мозга методом проточной цитометрии.

Материалы и методы. Проанализированы 107 образцов пунктатов костного мозга у больных различными вариантами классической ЛХ, диагностика и лечение которых проводились на базе клинического госпиталя «Лапино» и МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2018 по 2022 г.

Результаты. Показаны особенности субпопуляционного состава лимфоцитов костного мозга у пациентов с классической ЛХ.

Заключение. Проведена иммунологическая оценка степени вовлечения костного мозга, сопоставлены данные проточной цитометрии и иммуногистохимического исследования трепаната при первичной диагностике, оценены особенности субпопуляционного состава лимфоцитов костного мозга. Изучена взаимосвязь данных факторов на диагностическом этапе при классических вариантах ЛХ. На этапе окончания лечения первичные иммунологические данные (степень вовлечения костного мозга) сопоставлены с данными позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, костный мозг, клетка Березовского–Рид–Штернберга, проточная цитометрия, субпопуляционный состав лимфоцитов

Для цитирования: Мельникова А.А., Аббасбейли Ф.М., Мушкарина Т.Ю. и др. Иммунологические особенности костномозгового микроокружения и оценка поражения костного мозга у пациентов при классической лимфоме Ходжкина. Онкогематология 2024;19(3):92–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-92-98>

Immunological features of the bone marrow microenvironment and assessment of bone marrow lesions in patients with classical Hodgkin lymphoma

A.A. Melnikova¹, F.M. Abbasbeyli^{2,3}, T.Yu. Mushkarina¹, M.A. Vernyuk³, P.A. Zeynalova^{2,4}, L.Yu. Grivtsova¹,
S.A. Ivanov^{1,5}, A.D. Kaprin^{3,5,6}

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 10 Marshala Zhukova St., Obninsk 249031, Russia;

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

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

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 1, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁵Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

⁶National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia

Contacts: Anzhelika Aleksandrovna Melnikova angelik_melnikova@mail.ru

Background. The study of bone marrow involvement is a necessary step in disease staging, both in non-Hodgkin lymphomas and in the case of Hodgkin lymphoma (HL). The standard assessment of bone marrow lesion is carried out based on immunohistochemical examination of bone marrow trepanobiopsy, and recently computer technologies (positron emission tomography combined with computed tomography) have been introduced to assess bone marrow involvement. At the same time, immunological methods for detecting tumor cells using multicolor flow cytometry are more available. In addition, they allow for detailed study of the tumor bone marrow microenvironment.

Aim. To evaluate the immunomorphological features of bone marrow in HL and the possibility of identifying specific bone marrow lesions using flow cytometry.

Materials and methods. The study included the analysis of 107 bone marrow samples. The samples were obtained from 107 patients with various variants of classical HL, diagnosed and treated at the Lapino Clinical Hospital and the P.A. Herzen Moscow State Medical Institute from 2018 to 2022.

Results. The features of bone marrow lymphocytes subpopulation in patients with classical HL are shown.

Conclusion. An immunological assessment of bone marrow involvement degree was carried out, data from flow cytometry and immunohistochemical examination of trephine biopsy specimens during primary diagnosis were compared, and the features of bone marrow lymphocytes subpopulation were evaluated. The interrelation of these factors at the diagnostic stage in classical variants of HL was studied. At the end of treatment, the primary immunological data (the degree of bone marrow involvement) were compared with the results of the positron emission tomography combined with computed tomography.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, bone marrow, Berezovsky–Reed–Sternberg cell, flow cytometry, immunohistochemical examination, positron emission tomography combined with computed tomography

For citation: Melnikova A.A., Abbasbeyli F.M., Mushkarina T.Yu. et al. Immunological features of the bone marrow microenvironment and assessment of bone marrow lesions in patients with classical Hodgkin lymphoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3):92–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-92-98>

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — это В-клеточное злокачественное лимфопролиферативное заболевание с уникальной особенностью — значительным преобладанием клеток реактивного микроокружения над опухолевыми. Патологический субстрат ЛХ представлен гигантскими клетками Березовского—Рид—Штернберга (БРШ) и их моноклеарными аналогами (клетки Ходжкина), лакунарными, мумифицированными, LP-клетками [1].

Успехи в лечении ЛХ очевидны: 5-летняя выживаемость составляет 90–99 % для ранней стадии заболевания и 83–95 % — для поздней [2]. Причина этого заключается в биологических особенностях опухоли, ее очагов, а также микроокружения. Так, плохой прогноз в случае классического варианта ЛХ (кЛХ) ассоциирован с экспрессией в клетках БРШ макрофагального антигена CD68 и вовлечением в патологический процесс костного мозга [3–5].

На протяжении десятилетий «золотым стандартом» для морфологической и иммуногистохимической оценки костного мозга при ЛХ является трепано-

биопсия костного мозга (ТБМК). В свою очередь, вошедшая в клиническую практику позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с применением 18F-фтордезоксиглюкозы зарекомендовала себя как высокочувствительный метод обнаружения поражения костного мозга у больных ЛХ в сравнении с ТБМК [6–10].

Однако у данного метода есть целый ряд лимитирующих факторов: стоимость, возможность проведения исследования в ограниченном числе центров. Недостатком же иммуногистохимического (ИГХ) исследования поражения костного мозга по данным трепанобиопсии является то, что исследуется только небольшой участок мозга, однако его поражение при ЛХ чаще имеет фокальный характер. Таким образом, по-прежнему существует необходимость поиска адекватных предикторов ответа на лечение, которые еще на доклиническом этапе позволят предсказать эффект от дальнейшей химиотерапии и выявить как больных группы неблагоприятного прогноза, так и пациентов, для которых нет необходимости в эскалации доз химиотерапевтических препаратов. Альтернативным

методом может стать иммуноморфологическое исследование аспирата костного мозга посредством проточной цитометрии.

Методы проточной цитометрии введены в рутинную диагностику резидуального рака в случае опухолей кровеносной системы (лимфобластные лейкозы, ряд лимфом). Являясь полезным диагностическим инструментом, данный подход предоставляет возможность изучения клеточных популяций костного мозга в качественном и количественном эквиваленте [11, 12].

Существенный вклад в решение проблемы изучения костного мозга при ЛХ внесли результаты исследований J.R. Fromm и соавт. [13–16], которые разработали методы выявления единичных клеток БРШ посредством проточной цитометрии. Данные методы могут быть легко применены для выявления единичных клеток БРШ в костном мозге пациентов с диагнозом ЛХ [17, 18]. В нашем недавнем исследовании апробирован метод иммунологической детекции клеток БРШ с применением многопараметровой проточной цитометрии [19, 20].

Цель исследования — изучить иммуноморфологические особенности костного мозга при ЛХ и оценить возможности метода проточной цитометрии в исследовании поражения костного мозга при КЛХ.

Материалы и методы

Мы проанализировали 107 образцов пунктатов костного мозга больных (50 мужчин и 57 женщин) различными вариантами КЛХ, получавших диагностику и лечение на базе клинического госпиталя «Лапино» и МНИОИ им. П.А. Герцена за период с 2018 по 2022 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для отработки методики апробирован метод проточной цитометрии для выявления клеток БРШ в ткани лимфатических узлов. В исследование включен биопсийный материал лимфатических узлов 8 пациентов с подтвержденным диагнозом КЛХ и 3 пациентов с подозрением на лимфому [20].

По данным инструментальных методов исследования и опросников пациентов в соответствии с международными системами стадирования Cotswald и Ann Arbor в исследуемой когорте выделены следующие группы: 3 (2,8 %) пациента с I стадией заболевания, 55 (51,4 %) — с II стадией, 15 (14,0 %) — с III стадией, 34 (31,8 %) — с IV стадией. Таким образом, наибольшее число исследуемых пациентов имели II или IV стадию. Все пациенты с I стадией — мужчины, среди пациентов со II стадией достоверно преобладали женщины ($p = 0,035$), а среди пациентов с III и IV стадиями — мужчины ($p < 0,05$).

У всех пациентов на диагностическом этапе проведено морфологическое исследование и у большинства (67 %) — ИГХ-исследование биоптата опухоли. При ИГХ-исследовании оценена мембранная/цитоплазматическая экспрессия маркеров с применением

широкой панели моноклональных антител к антигенам CD15, CD30, CD3, CD45, CD20, Pax-5, у части пациентов исследована экспрессия белков вируса Эпштейна—Барр. Применение такой панели дало возможность не только оценить опухоль и выявить клетки БРШ, но и охарактеризовать Т- и В-клеточное микроокружение.

По данным гистологического и ИГХ-исследований всем пациентам поставлен диагноз КЛХ с преобладанием варианта нодулярный склероз (93 (86,9 %) из 107), у 3 (2,8 %) пациентов определено лимфоидное истощение и у 11 (10,3 %) — смешанно-клеточный вариант КЛХ.

Для оценки поражения костного мозга всем пациентам выполнена ТБКМ с морфологическим и/или ИГХ-исследованием, большинству (70 (65,4 %) из 107) на диагностическом этапе выполнена ПЭТ/КТ. Для оценки метаболического ответа выполнена контрольная ПЭТ/КТ по завершении курса специфической терапии. На диагностическом этапе 63 (58,8 %) пациентам в целях дифференциальной диагностики выполнена аспирационная биопсия костного мозга с морфологическим исследованием клеточного состава [21]. Аспират костного мозга во всех случаях исследован иммунологически с применением метода многоцветной (6-параметровой) проточной цитометрии.

В результате детально изучен популяционный состав лимфоцитов костного мозга. Определялось число зрелых Т- и В-клеток и НК-клеток на основании экспрессии среди лимфоцитов ($CD45^+$ -клетки) антигенов CD3 (Т-клетки), CD4 (Т-хелперы), CD8 (Т-супрессоры), популяций $CD19^+CD20^+$ (зрелые В-клетки) и $CD3-CD16^+CD56^+$ (эффektorные НК-клетки).

Анализ количества популяций лимфоцитов костного мозга проводили методом проточной цитометрии на 2-лазерном 6-параметровом проточном цитометре Facs Canto II (Becton Dickinson, США). Последующую обработку данных проточной цитометрии осуществляли с применением программного обеспечения FSC 3.0.

Полученные данные обрабатывали с применением программы IBM SPSS 2023 для Windows. Статистическую обработку осуществляли с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни, отражающего достоверность различий между анализируемыми группами, при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

По ранее описанной и апробированной методике на диагностическом этапе у всех пациентов выполнена проточно-цитометрическая детекция клеток БРШ в образцах костного мозга (рис. 1) [22]. Иммунологические данные сопоставлены в группах с поражением костного мозга, выявленным в дебюте болезни на основании данных ПЭТ/КТ и ТБКМ, и без такового. Анализ показал высокую достоверность различий в количестве иммунологически выявленных БРШ (табл. 1).

В группе без поражения костного мозга, по данным ТБКМ, медиана содержания клеток БРШ составила

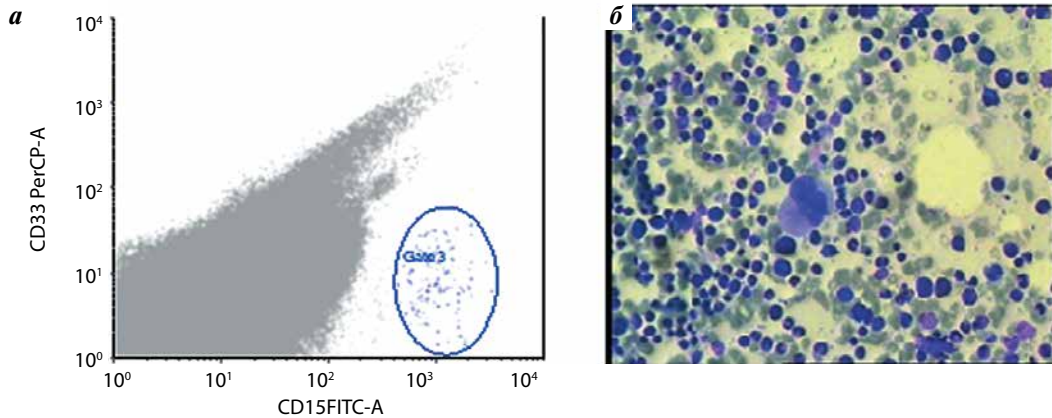


Рис. 1. Результаты трепанобиопсии костного мозга при подтвержденном диагнозе: а – цитограмма, подтверждающая присутствие значительного количества клеток Березовского–Рид–Штернберга в аспирационном пунктате костного мозга (203 клетки), выявленных методом проточной цитометрии при анализе 10 млн миелокариоцитов; б – результаты морфологического исследования трепанобиопсии костного мозга, подтверждающие поражение костного мозга, $\times 400$ (в центре – крупная клетка Березовского–Рид–Штернберга на фоне гетерогенного клеточного микроокружения)

Fig. 1. Results of bone marrow trephine biopsy confirming the diagnosis: a – cytogram confirming the presence of a significant number of Berezovsky–Reed–Sternberg cells in a bone marrow aspiration specimen (203 cells), detected by flow cytometry during analysis of 10 million myelokaryocytes; б – results of morphological examination of bone marrow trephine biopsy confirming bone marrow involvement, $\times 400$ (in the center – a large Berezovsky–Reed–Sternberg cell with heterogeneous cellular microenvironment)

25 (0–103, среднее значение 49), а в группе с поражением костного мозга – 109 (103–340, среднее значение 188). В группе без поражения костного мозга по данным ПЭТ/КТ медиана содержания клеток БРШ составила 13 (0–215, среднее значение 30), при этом в 20 образцах из 21 содержание клеток менее 100. В группе с поражением костного мозга медиана составила 132 (95–340, среднее значение 189).

Оценка числа клеток БРШ в группах без поражения костного мозга позволила предположить пороговый уровень данных клеток как индикатор поражения костного мозга. Анализ показал, что результат ТБКМ

с вероятностью 100 % будет отрицательным при содержании в костном мозге < 90 клеток БРШ, выявленных методом проточной цитометрии, а результат ПЭТ/КТ – при содержании < 60 клеток.

Анализ популяционного состава лимфоцитов костного мозга показал наличие разнонаправленных изменений иммунологических показателей. Данные показатели сопоставлены с количеством соответствующих популяций доноров костного мозга (табл. 2).

При сопоставлении числа основных субпопуляций лимфоцитов костного мозга у больных КЛХ в сравнении с показателями контрольной группы установлены

Таблица 1. Частота выявления клеток с иммунофенотипом Березовского–Рид–Штернберга с фактом поражения костного мозга по данным трепанобиопсии костного мозга и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией

Table 1. Detection frequency of cells with the Berezovsky–Reed–Sternberg immunophenotype with bone marrow involvement, established according to bone marrow trephine biopsy and positron emission tomography combined with computed tomography data

Группа Group	Число клеток Березовского–Рид–Штернберга $\pm$ стандартная ошибка Number of Reed–Berezovsky–Sternberg cells $\pm$ standard error	p
Трепанобиопсия костного мозга: Bone marrow trephine biopsy:		
с поражением костного мозга (n = 7) with bone marrow involvement (n = 7)	188 $\pm$ 40	0,0001
без поражения костного мозга (n = 44) without bone marrow involvement (n = 44)	49 $\pm$ 8	
Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией: Positron emission tomography combined with computed tomography:		
с поражением костного мозга (n = 15) with bone marrow involvement (n = 15)	169 $\pm$ 50	0,045
без поражения костного мозга (n = 36) without bone marrow involvement (n = 36)	30 $\pm$ 10	

Таблица 2. Состав иммунокомпетентных клеток костного мозга в сравнении с референсными интервалами и данными доноров
Table 2. The composition of immunocompetent bone marrow cells in comparison with reference intervals and donor data

Показатель* Parameter*	Анализируемая группа (n = 44) Analyzed group (n = 44)			Группа сравнения (здоровые доноры, n = 15) Comparison group (healthy donors, n = 15)	
	Среднее значение ± стандартная ошибка Mean value ± standard error	Медиана (диапазон) Median (range)	p	Среднее значение Mean value	Диапазон Range
Т-клетки (CD3 ⁺) T-cells (CD3 ⁺)	75,0 ± 2,4	75,0 (40,0–98,0)	0,035	62,9 ± 1,6	53,4–70,4
Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺) T-helpers (CD3 ⁺ CD4 ⁺)	20,3 ± 1,4	20,8 (1,6–41,0)	Нет данных No data	29,3 ± 1,3	20,4–39,6
Т-цитотоксические/супрессорные популяции (CD3 ⁺ CD8 ⁺) T-cytotoxic/suppressor populations (CD3 ⁺ CD8 ⁺)	54,7 ± 3,02	49,0 (24,9–93,7)	0,0023	30,6 ± 2,3	20,0–38,1
В-клетки (CD19 ⁺ CD20 ⁺) B-cells (CD19 ⁺ CD20 ⁺)	6,4 ± 0,91	4,3 (0,25–20,3)	0,001	20,4 ± 1,5	15,0–29,9
НК-клетки CD3–CD16 ⁺ CD56 ⁺ NK-cells CD3–CD16 ⁺ CD56 ⁺	11,2 ± 1,4	8,5 (0,0–36,0)	0,045	14,2 ± 2,2	12,8–21,0

*Показатели представлены в виде относительных значений (от уровня лимфоцитов).
*The parameters are presented as relative values (from the lymphocytes level).

отличия костномозгового иммунопоэза: достоверные снижение числа зрелых В-клеток (CD19⁺CD20⁺), более низкое содержание НК-клеток и более высокое содержание зрелых Т-клеток, повышение которых обусловлено большим числом CD8⁺ цитотоксических/супрессорных популяций. Взаимосвязи между числом изученных популяций лимфоцитов и числом клеток БРШ костного мозга при анализе всей группы не выявлено.

Заключение

Стандартом оценки поражения костного мозга при ЛХ является ИГХ-исследование образцов трепано-биоптата. Однако в последние годы оно вытесняется неинвазивной инструментальной методикой ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, хорошо зарекомендовавшей себя при выявлении факта поражения костного мозга.

У обоих методов, несмотря на их объективность, есть недостатки. Так, при ТБКМ анализируется небольшой объем ткани костного мозга, что с учетом фокальности его поражения при ЛХ может привести к ложноотрицательным результатам. В случае с ПЭТ/КТ имеются технические сложности — не во всех центрах есть необходимое оборудование. Важно также, что при ПЭТ/КТ невозможно оценить гистологическую картину костного мозга. Наконец, для ЛХ типична особая картина костного мозга, а именно наличие фиброза, связанного с продукцией цитокинов клетками воспалительного фона (лимфоциты, гистиоциты, зрелые эозинофилы и плазматические клетки), то есть выра-

женный воспалительный фон, что может привести к ложноположительным результатам ПЭТ/КТ.

Таким образом, с учетом важности оценки факта поражения костного мозга при первичной диагностике ЛХ в целях стадирования болезни актуальна разработка более точных методов. Один из возможных вариантов — исследование аспирата костного мозга с использованием методов проточной цитометрии высокого разрешения. До недавнего времени их применение при КЛХ было ограничено в силу недостаточных технических возможностей. Однако с приходом в клиническую практику проточных цитометров нового поколения и детального изучения иммунофенотипических особенностей опухолевых клеток при КЛХ идентификация единичных клеток БРШ данным методом стала возможной.

Мы продемонстрировали высокую частоту присутствия клеток БРШ в костном мозге у пациентов с КЛХ и установили пороговые значения этого показателя, при которых данные ПЭТ/КТ и ТБКМ будут отрицательными. Дополнительно изучены особенности костномозгового микроокружения, которые, согласно результатам нашего исследования, не отличались у пациентов с КЛХ с поражением костного мозга и без него, но вместе с тем имели целый ряд особенностей в сравнении с донорской группой. Полученные данные закладывают основу для дальнейшего детального изучения костного мозга при ЛХ методом проточной цитометрии для выявления клинической значимости его минимального поражения, оцененного иммунологически.

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

- Aggarwal P., Limaie F. Reed Sternberg Cells. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- Weiler-Sagie M., Kagna O., Dann E.J. et al. Characterizing bone marrow involvement in Hodgkin's lymphoma by FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(6):1133–40. DOI: 10.1007/s00259-014-2706-x
- Azambuja D., Natkunam Y., Biasoli I. et al. Lack of association of tumor-associated macrophages with clinical outcome in patients with classical Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2012;23(3):736–42. DOI: 10.1093/annonc/mdr15
- Ferrarini I., Bernardelli A., Lovato E. et al. An updated portrait of monocyte-macrophages in classical Hodgkin lymphoma. *Front Oncol* 2023;13:1149616. DOI: 10.3389/fonc.2023.1149616
- Steidl C., Farinha P., Gascoyne R.D. Macrophages predict treatment outcome in Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2011;96(2):186–9. DOI: 10.3324/haematol.2010.033316
- Jitani A.K., Dutta S., Mandal P.K. et al. Utility of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET-CT scan in detecting bone marrow involvement in lymphoma. *Indian J Med Res* 2021;154(5):691–8. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1420_19
- Lakhwani S., Cabello-Garcia D., Allende-Riera A. et al. Bone marrow trephine biopsy in Hodgkin's lymphoma. Comparison with PET-CT scan in 65 patients. *Med Clin (Barc)* 2018;9(150):104–6. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.06.060
- Mato A.R., Wierda W.G., Davids M.S. et al. Utility of positron emission tomography-computed tomography in patients with chronic lymphocytic leukemia following B-cell receptor pathway inhibitor therapy. *Haematologica* 2019;104(11):2258–64. DOI: 10.3324/haematol.2018.207068
- Tezol Ö., Sağcan F., Özcan P.P. et al. Bone marrow involvement in pediatric malignancies: a comparison study of Positron emission tomography-computed tomography and bone marrow biopsy. *J Pediatr* 2020;62(2):182–90. DOI: 10.24953/turkjped.2020.02.003
- Agostinelli C. How can we better predict treatment outcomes in classical Hodgkin's lymphoma? *Int J Hematol Oncol* 2017;6(3):65–8. DOI: 10.2217/ijh-2017-0010
- Гривцова Л.Ю., Мушкарina Т.Ю., Лунин В.В., Зейналова П.А. Проточная цитометрия при диагностике плазмоклеточных опухолей и оценке минимальной остаточной болезни. *Онкогематология* 2021;16(3):16–25. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-16-25
Grivtsova L.Yu., Mushkarina T.Yu., Lunin V.V., Zeynalova P.A. Flow cytometry in the diagnosis of plasma cell tumors and assessment of minimal residual disease. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(3):16–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-16-25
- Гривцова Л.Ю., Лунин В.В., Семенова А.А. и др. Минимальная остаточная болезнь при плазмоклеточной (множественной) миеломе: проточно-цитометрические подходы. *Онкогематология* 2020;15(1):40–50. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-40-50
Grivtsova L.Yu., Lunin V.V., Semenova A.A. et al. Minimal residual disease in plasma cell (multiple) myeloma: flow cytometric approaches. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(1):40–50. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-40-50
- Fromm J.R., Wood B.L. A six-color flow cytometry assay for immunophenotyping classical Hodgkin lymphoma in lymph nodes. *Am J Clin Pathol* 2014;141(3):388–96. DOI: 10.1007/s00277-012-1608-x
- Fromm J.R., Thomas A., Wood B.L. Characterization and purification of neoplastic cells of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma from lymph nodes by flow cytometry and flow cytometric cell sorting. *Am J Pathol* 2017;187(2):304–17. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.10.007
- Fromm J.R., Thomas A., Wood B.L. Flow cytometry can diagnose classical Hodgkin lymphoma in lymph nodes with high sensitivity and specificity. *Am J Clin Pathol* 2009;131(3):322–32. DOI: 10.1309/AJCPW3UN9DYLDSPB
- Fromm J.R., Kussick S.J., Wood B.L. Identification and purification of classical Hodgkin cells from lymph nodes by flow cytometry and flow cytometric cell sorting. *Am J Clin Pathol* 2006;126(5):764–80. DOI: 10.1309/7371-XK6F-6P74-74XX
- Grewal R.K., Chetty M., Abayomi E.A. et al. Use of flow cytometry in the phenotypic diagnosis of Hodgkin's lymphoma. *Cytometry B Clin Cytom* 2019;96(2):116–27. DOI: 10.1002/cyto.b.21724
- Wu D., Wood B.L., Fromm J.R. Flow cytometry for non-Hodgkin and classical Hodgkin lymphoma. *Methods Mol Biol* 2013;971:27–47. DOI: 10.1007/978-1-62703-269-8_2
- Аббасбейли Ф.М., Феденко А.А., Зейналова П.А. и др. Клинические возможности проточной цитометрии при лимфоме Ходжкина. *Онкогематология* 2023;18(3):70–7. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-70-77
Abbasbeyli F.M., Fedenko A.A., Zeynalova P.A. et al. Clinical possibilities of flow cytometry in Hodgkin's lymphoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(3):70–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-70-77
- Гривцова Л.Ю., Мельникова А.А., Мушкарina Т.Ю. и др. Способ выявления клеток Березовского–Рид–Штернберга в лимфатических узлах пациентов с классической лимфомой Ходжкина методом 11-параметровой проточной цитометрии высокого разрешения. Патент RU 2 818 081 C2, 24.04.2024. Заявка № 2023122175 от 25.08.2023.
Grivtsova L.Yu., Melnikova A.A., Mushkarina T.Yu. et al. Method for detecting Berezovsky–Reed–Sternberg cells in lymph nodes of patients with classical Hodgkin's lymphoma by high-resolution 11-parameter flow cytometry. Patent RU 2 818 081 C2, 24.04.2024. Application No. 2023122175 dated 25.08.2023 (In Russ.).
- Аббасбейли Ф.М., Зейналова П.А., Вернюк М.А. и др. Особенности состава костного мозга и возможности диагностики опухолевого поражения у пациентов с классической лимфомой Ходжкина. *Онкогематология* 2023;18(3):84–91. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-84-91
Abbasbeyli F.M., Zeynalova P.A., Vernyuk M.A. et al. Bone marrow composition features and possibilities of tumor involvement diagnosing in patients with classic Hodgkin's lymphoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(3):84–91. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-84-91
- Аббасбейли Ф.М., Феденко А.А., Зейналова П.А. и др. Выявление клеток Березовского–Рид–Штернберга в лимфатических узлах при классической лимфоме Ходжкина методом проточной цитометрии: серия клинических наблюдений. *Альманах клинической медицины* 2023;51(2):134–42. DOI: 10.18786/2072-0505-2023-51-015
Abbasbeyli F.M., Fedenko A.A., Zeynalova P.A. et al. Identification of Reed–Berezovsky–Sternberg cells in lymphatic nodes in classic Hodgkin's lymphoma by flow cytometry: a clinical case series. *Almanac of Clinical Medicine* 2023;51(2):134–42. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2023-51-015

Вклад авторов

А.А. Мельникова: выполнение преаналитического этапа работы, анализ данных проточной цитометрии;
 Ф.М. Аббасбейли: анализ клинических данных, написание текста статьи;
 Т.Ю. Мушкарина: выполнение проточно-цитометрических исследований;
 М.А. Вернюк: анализ клинических данных;
 П.А. Зейналова: общее руководство исследованием, редактирование статьи;
 Л.Ю. Гривцова: разработка дизайна исследования, анализ данных проточной цитометрии, общее руководство исследованием;
 С.А. Иванов: разработка концепции исследования;
 А.Д. Каприн: разработка концепции исследования, общее руководство исследованием.

Authors' contributions

A.A. Melnikova: preanalytical stage, analysis of flow cytometry data;
 F.M. Abbasbeyli: analysis of clinical data, article writing;
 T.Yu. Mushkarina: flow cytometric studies;
 M.A. Vernyuk: analysis of clinical data;
 P.A. Zeynalova: general study management, article editing;
 L.Yu. Grivtsova: study design development, analysis of flow cytometry data, general study management;
 S.A. Ivanov: study concept development;
 A.D. Kaprin: study concept development, general study management.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Мельникова / A.A. Melnikova: <https://orcid.org/0000-0001-7229-2813>
 Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>
 Т.Ю. Мушкарина / T.Yu. Mushkarina: <https://orcid.org/0000-0002-1266-1792>
 М.А. Вернюк / M.A. Vernyuk: <https://orcid.org/0000-0003-1497-2436>
 П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
 Л.Ю. Гривцова / L.Yu. Grivtsova: <https://orcid.org/0000-0001-9103-9688>
 С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>
 А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

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 Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-99-111>



Эффективность лечения пациентов с острым миелоидным лейкозом по данным московского онкологического регистра в период с 2019 по 2023 г.

Т.Н. Толстых^{1,2}, Е.Н. Мисюрин^{1,2}, М.А. Мингалимов^{1,2}, Е.А. Барях¹⁻⁴, Е.И. Желнова^{1,2}, Д.Э. Гаглоева^{1,2}, С.А. Кардовская¹, Т.С. Чуднова^{1,2}, Е.Н. Зотина^{1,2}, Д.Д. Иванова¹, О.Л. Кочнева¹, К.В. Яцков¹, Л.Т. Шимановская¹, Д.С. Марьин¹, А.Б. Макешова^{1,2}, Н.Г. Чернова⁴, Г.А. Дудина⁵, М.А. Гранаткин⁶, Т.А. Семина⁷, А.В. Мисюрин⁸, М.А. Лысенко¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3;

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

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/3, стр. 1;

⁴ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814 Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

⁵ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, Новогиреевская ул., 1;

⁶ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

⁷Департамент здравоохранения г. Москвы; Россия, 127006 Москва, Оружейный пер., 43;

⁸ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН»; Россия, 119991 Москва, ул. Губкина, 3

Контакты: Татьяна Николаевна Толстых t.perestoronina@mail.ru

Цель исследования – оценка эффективности лечения острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) у взрослых в г. Москве в условиях реальной клинической практики по данным московского онкологического регистра.

Материалы и методы. Ретроспективно собраны данные из московского онкологического регистра о постоянных жителях Москвы, которым с января 2019 г. по ноябрь 2023 г. впервые установлен диагноз ОМЛ. Эффективность противоопухолевой терапии оценивали по частоте полных ремиссий, рецидивов, случаев смерти и показателям 3-летней общей и безрецидивной выживаемости. Анализ данных выполнен по состоянию на 01.12.2023.

Результаты. По данным московского онкологического регистра с 01.01.2019 по 01.12.2023 диагноз ОМЛ (исключение – острый промиелоцитарный лейкоз) установлен 752 пациентам с медианой возраста на момент диагностики 64 (19–94) года. При оценке структуры изучаемой выборки в зависимости от половой принадлежности незначительно преобладали лица женского пола: женщины – 56,6 % ($n = 426$), мужчины – 43,4 % ($n = 326$). Из всех включенных в исследование пациентов интенсивную химиотерапию получили 36 % ($n = 275$), тогда как 57 % ($n = 427$) была проведена низкоинтенсивная химиотерапия, а оставшимся 7 % ($n = 50$) пациентов – лучшая сопроводительная терапия. Ранняя летальность (первые 60 дней) во всей группе составила 16 % ($n = 123$), рефрактерными к проводимой терапии оказались 20 % ($n = 149$) выборки. Полной ремиссии достигли 63 % ($n = 473$) больных: 82 % ($n = 225$) из них получали интенсивную химиотерапию, 58 % ($n = 248$) – низкоинтенсивную химиотерапию. Рецидивы заболевания возникли у 41 % ($n = 194$) из 473 пациентов, достигших полной ремиссии. В первой ремиссии аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток выполнена 11 % ($n = 79$) пациентов. При медиане наблюдения 30,1 мес 3-летняя общая выживаемость в группе всех больных составила 27 % (95 % доверительный интервал 23–32), 3-летняя безрецидивная выживаемость – 44 % (95 % доверительный интервал 37–51).

Заключение. Основной проблемой лечения взрослых пациентов с ОМЛ остаются высокая индукционная летальность и ограниченные возможности для проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в условиях реальной клинической практики, что является актуальным вопросом, подчеркивающим необходимость развития трансплантационных центров в Москве.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, эффективность противоопухолевой терапии, таргетная терапия, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реальная клиническая практика

Для цитирования: Толстых Т.Н., Мисюрина Е.Н., Мингалимов М.А. и др. Эффективность лечения пациентов с острым миелоидным лейкозом по данным московского онкологического регистра в период с 2019 по 2023 г. Онкогематология 2024;19(3):99–111.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-99-111>

Treatment efficiency in patients with acute myeloid leukemia from 2019 to 2023 according to the Moscow Cancer Registry

T.N. Tolstykh^{1,2}, E.N. Misyurina^{1,2}, M.A. Mingalimov^{1,2}, E.A. Baryakh^{1–4}, E.I. Zhelnova^{1,2}, D.E. Gagloeva^{1,2}, S.A. Kardovskaya¹, T.S. Chudnova^{1,2}, E.N. Zotina^{1,2}, D.D. Ivanova¹, O.L. Kochneva¹, K.V. Yatskov¹, L.T. Shimanovskaya¹, D.S. Mar'in¹, A.B. Makeshova^{1,2}, N.G. Chernova⁴, G.A. Dudina⁵, M.A. Granatkin⁶, T.A. Semina⁷, A.V. Misyurin⁸, M.A. Lysenko¹

¹City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department; 3 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia;

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

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/3 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁴Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Kommunarka, Moscow 108814, Russia;

⁵A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia;

⁶S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; Build. 17, 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁷Moscow Healthcare Department; 43 Oruzheynyy Pereulok, Moscow 127006 Russia;

⁸Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences; 3 Gubkina St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Tatiyana Nikolaevna Tolstykh t.perestoronina@mail.ru

Aim. To evaluate the acute myeloid leukemia (AML) treatment efficacy in adults in Moscow real clinical practice according to the Moscow Cancer Registry data.

Materials and methods. We retrospectively collected data from the Moscow Cancer Registry on Moscow permanent residents who were primary diagnosed with AML from January 2019 to November 2023. The effectiveness of antitumor therapy was assessed by the complete remissions rate, relapses, deaths, and 3-year overall and relapse-free survival. Data analysis performed as of 01.12.2023.

Results. According to the Moscow Cancer Registry, from 01.01.2019 to 01.12.2023, the diagnosis of AML (except for acute promyelocytic leukemia) was established in 752 patients with a median age at the time of diagnosis of 64 (19–94) years. In the studied sample, females slightly predominated: women – 56.6 % ($n = 426$), men – 43.4 % ($n = 326$). Of all patients included in the study, 36 % ($n = 275$) received intensive chemotherapy, while 57 % ($n = 427$) received low-intensity chemotherapy, and the remaining 7 % ($n = 50$) patients received best supportive care. Early mortality (first 60 days) in the total group was 16 % ($n = 123$), 20 % ($n = 149$) of patients were refractory to the therapy. Complete remission was achieved by 63 % ($n = 473$) of patients: 82 % ($n = 225$) of them received intensive chemotherapy, 58 % ($n = 248$) – low-intensity chemotherapy. Relapses occurred in 41 % ($n = 194$) of 473 patients who achieved complete remission. In the first remission, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation was performed in 11 % ($n = 79$) of patients. With a median follow-up of 30.1 months, the 3-year overall survival in total group was 27 % (95 % confidence interval 23–32), and the 3-year relapse-free survival was 44 % (95 % confidence interval 37–51).

Conclusion. The main problem in the treatment of adult AML patients remains high induction mortality and limited opportunities for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in real clinical practice, which emphasizes the need to develop transplant centers in Moscow.

Keywords: acute myeloid leukemia, efficacy of antitumor therapy, targeted therapy, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, real clinical practice

For citation: Tolstykh T.N., Misyurina E.N., Mingalimov M.A. et al. Treatment efficiency in patients with acute myeloid leukemia from 2019 to 2023 according to the Moscow Cancer Registry. Onkogematologiya = Oncohematology 2024;19(3): 99–111. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-99-111>

Введение

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) охватывает гетерогенную группу заболеваний, обусловленных любым количеством или комбинацией повторяющихся мутаций, хромосомных aberrаций и/или измененных сигнальных путей, приводящих к развитию неэффективного клонального кроветворения на уровне ге-

мопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественниц. Пик заболеваемости ОМЛ, по данным общемировой литературы, приходится на пожилой возраст [1, 2]. Однако подробной информации, характеризующей эпидемиологическую ситуацию по ОМЛ в России, в соответствующей отечественной литературе представлено крайне мало. Согласно имеющимся

данным, в 2020 г. в России диагностировано около 1 тыс. больных ОМЛ, что соответствует заболеваемости 1,3 случая на 100 тыс. населения [3], при этом заболеваемость ОМЛ в г. Москве в 2010 г. достигала 2,9 (среди мужчин — 3,3, женщин — 2,6) случая на 100 тыс. населения. Медиана возраста на момент манифестации онкогематологической нозологии составила 65 (18–92) лет, а максимальная заболеваемость пришлось на группу пациентов от 80 до 84 лет (8,0 на 100 тыс.) [4]. В соответствии с современной классификацией ELN-2022 (European LeukemiaNet, Европейская сеть лейкозов) стратификация пациентов по группам риска в зависимости от молекулярно-генетических aberrаций — неотъемлемая часть современного подхода к ведению пациентов с ОМЛ, так как позволяет стратегически определиться с терапевтической тактикой [5]. Помимо этого, в настоящее время для больных ОМЛ мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ) рассматривается как неотъемлемая часть программной терапии и влияет на прогноз заболевания [6].

Стандартная химиотерапия (ХТ) ОМЛ и реализация аллогенной трансплантации костного мозга достигли предела своих возможностей. Так, по данным популяционного регистра SEER (США, 2012–2017 гг.), 5-летняя общая выживаемость (ОВ) во всей популяции пациентов с ОМЛ не превышает 30 % [7], а большинство пациентов с ОМЛ достигают ремиссии после индукционного этапа терапии. Тем не менее рецидивы встречаются относительно часто и обусловлены исключительно молекулярной гетерогенностью опухоли, что отрицательно сказывается на долгосрочной выживаемости [8, 9], к тому же у части пациентов имеет место первично-рефрактерное течение заболевания [10].

На выбор терапии 1-й линии при ОМЛ оказывают влияние не только клиничко-биологические факторы опухоли, но и возраст, общее соматическое состояние пациента, наличие коморбидного фона, обуславливающие сложность, а иногда и невозможность проведения требуемых интенсивных курсов терапии. Таким образом, выполнение высокодозной ХТ и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) значительно улучшает перспективы пациентов моложе 60 лет [11], однако лечение пожилых пациентов в основном ограничивается низкодозными программами, не направленными на излечение [12]. В доступных источниках литературы подробно описан опыт лечения ОМЛ отечественными научными группами в рамках федеральных научных центров, в то время как в условиях реальной клинической практики (РКП) данная информация представлена недостаточно полно и носит разрозненный характер, что диктует необходимость ее систематизации. Единственная работа, отражающая клиничко-эпидемиологические характеристики пациентов с ОМЛ и их лечение в условиях здравоохранения г. Москвы, опубликована в 2015 г. [4], в последующем данная информация не обновлялась.

Исходя из вышеизложенного проведение ретроспективного анализа результатов эффективности лечения ОМЛ в РКП представляется достаточно актуальным вопросом.

Цель исследования — оценка эффективности лечения ОМЛ среди взрослых в условиях РКП по данным московского онкологического регистра за предшествующие 5 лет.

Материалы и методы

Проведено наблюдательное ретроспективное многоцентровое исследование, в ходе которого проанализированы данные 752 пациентов с впервые установленным диагнозом ОМЛ с 01.01.2019 по 01.12.2023. Диагноз ОМЛ был верифицирован окружными гематологами г. Москвы и врачами гематологических отделений городских стационаров: Городской клинической больницы (ГКБ) им. С.П. Боткина, ГКБ № 40, ГКБ № 52, ГКБ № 81 и Московским клиническим научным центром. В анализ были включены все морфологические варианты ОМЛ, за исключением острого промиелоцитарного лейкоза.

Медиана возраста больных в исследуемой группе составила 64 года, размах вариации при этом составил 76 лет (в исследование включены лица от 18 до 94 лет). При оценке структуры изучаемой выборки в зависимости от половой принадлежности отмечено, что незначительно преобладали лица женского пола: женщины — 56,6 % ($n = 426$), мужчины — 43,4 % ($n = 326$). Общесоматический статус согласно шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) у 57 % ($n = 431$) исследуемых был расценен как соответствующий 0–2 баллам, в то время как у остальных 43 % ($n = 321$) пациентов статус по ECOG ≥ 3 балла. Во всех случаях верификация диагноза проводилась в соответствии с критериями пересмотренной классификации Всемирной организации здравоохранения миелоидных новообразований и острых лейкозов (2016) [13, 14] и FAB-классификации [15], а формирование по группам риска осуществлялось согласно молекулярно-генетической классификации ELN-2017 (стратификация по группам риска) [16]. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения в качестве диагностически значимого порога принимали количество миелобластов в костном мозге, равное 20 % и более [14]. Эффективность лечения оценивали по критериям Международной рабочей группы [17].

Для последующего анализа исследуемые пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от интенсивности проводимой терапии: интенсивную ХТ (ИХТ) получили 36 % ($n = 275$) пациентов, низкоинтенсивную ХТ (НХТ) — 57 % ($n = 427$) и лучшую сопроводительную терапию (ЛСТ) — 7 % ($n = 50$). Алло-ТГСК в 1-й линии в качестве консолидации получили 11 % ($n = 79$) пациентов.

К группе ИХТ были отнесены пациенты, получавшие как минимум на этапе индукции циклы «7 + 3» или схожие по интенсивности программы, в качестве консолидации для большинства из этих пациентов выбрана терапия высокими дозами цитарабина. НХТ включала малые дозы цитарабина (МДЦ) 10 мг/м² подкожно 2 раза в день преимущественно в течение 14–21-го дня (>70 % случаев), а также комбинацию МДЦ с ингибиторами BCL-2 (цитарабин в дозе 10 мг/м² подкожно 2 раза 10 дней, венетоклакс 600 мг/сут в 1–28-й дни). Дополнительно в данную группу входили пациенты, получившие монотерапию гипометилирующими агентами (азациитидин в стандартной дозе 75 мг/м² 1 раз в сутки подкожно в 1–7-й дни и децитабин в дозе 20 мг/м² 1 раз в сутки внутривенно за 1 ч в 1–5-й дни цикла) или комбинацию их с венетоклаксом (400 мг/сут в 1–28-й дни). Циклы терапии для низкоинтенсивных опций повторяли каждые 28–35 дней. ЛСТ включала заместительную трансфузионную терапию, а также терапию гидроксикарбамидом и меркаптопурином.

Для оценки эффективности лечения оценены частота достижения полной ремиссии (ПР), количество рефрактерных форм ОМЛ, показатели ранней летальности, летальности в период ПР. Индукционная летальность (ранняя смерть) определялась как летальный исход в течение первых 60 дней терапии вне зависимости от вызвавшей ее причины. Рефрактерными к терапии считали пациентов, у которых ПР отсутствовала после завершения 2 циклов индукции. Пациент исключался из наблюдения при отсутствии информации о нем на протяжении более 12 мес. При анализе долгосрочных результатов оценивали ОВ и безрецидивную выживаемость (БРВ) для всех больных, которые включены в исследование и которым начата ХТ. При расчете ОВ время жизни отсчитывали от 1-го дня инициации избранной терапии до даты смерти от любых причин. БРВ оценивали только для больных, у которых констатирована ПР, а длительность до события рассчитывали от даты достижения ремиссии до даты рецидива или смерти от любых причин.

Анализ результатов лечения выполнен по состоянию на 01.12.2023.

Статистический анализ выполнен с применением программного обеспечения для обработки данных R, версия 4.2.2 (<https://www.r-project.org>). Анализ включал описательную и статистическую части. Для построения кривых БРВ и ОВ использовали метод Каплана–Майера. Первичной конечной точкой при расчете ОВ считали смерть больного вследствие любой причины, тогда как для БРВ — рецидив или смерть. В анализ БРВ включали только больных, достигших ПР. Цензурировали лишь тех пациентов, которые были живы и находились в ПР на момент проведения анализа. Сравнение выживаемости групп выполняли с помощью *log-rank*-теста. Рассчитывали 95 % доверительный интервал (ДИ) и отношение

рисков. Данные статистических гипотез проводили на уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-лабораторные характеристики больных на момент диагностики ОМЛ представлены в табл. 1.

Инициальный лейкоцитоз $\geq 100,0 \times 10^9/\text{л}$ наблюдался в 8,4 % ($n = 63$) случаев, поражение центральной нервной системы — в 7,5 % (38 случаев из 510 упомянутых проведенных люмбальных пункций). Большинство исследуемых были с первичным ОМЛ — 68,2 % ($n = 513$); вторичный ОМЛ, включающий морфологические признаки предшествующей миелодисплазии и/или связь с ранее проведенной химио- и/или лучевой терапией по поводу других заболеваний, — у 31,8 % ($n = 239$). Стратификация по группам риска в соответствии с классификацией ELN-2017 выполнена у 516 из 752 пациентов, что соответствовало 68,6 %, оставшимся 31,4 % ($n = 236$) диагноз установлен в соответствии с FAB-классификацией. Среди пациентов, стратифицированных на основании молекулярно-генетических особенностей опухоли, к группе благоприятного прогноза отнесены 12,6 % ($n = 65$), тогда как 52,1 % ($n = 269$) имели генетические аномалии, относящиеся к промежуточному риску, а 35,3 % ($n = 182$) имели генотип неблагоприятного цитогенетического риска. МОБ-статус оценен у 26,6 % пациентов.

Интенсивная ХТ проведена преимущественно пациентам моложе 65 лет с первичным ОМЛ. Медиана возраста в данной группе составила 46 (18–74) лет. Лечение НХТ получили больные с медианой возраста 59 (25–92) лет. ЛСТ практиковалась в период пандемии COVID-19 у пациентов старшей возрастной группы с медианой возраста 71 (49–94) год, тяжелым коморбидным статусом, течением коронавирусной инфекции, которым невозможно проведение иной специфической терапии.

Результаты эффективности лечения ОМЛ в зависимости от интенсивности терапии представлены в табл. 2.

При анализе результатов показано, что ИХТ получили 39 % ($n = 275$) пациентов, НХТ — 61 % ($n = 427$). Алло-ТГСК в 1-й линии в качестве консолидации получили 79 (11 %) больных. Во всей группе ранняя (первые 60 дней терапии) летальность составила 13 %. На данный показатель значительно повлияла группа пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции в дебюте ОМЛ в период пандемии COVID-19. Анализ причин ранней летальности во всей группе показал, что COVID-19 как этиологический фактор занимал лидирующее место. Максимальная частота ПР была достигнута у пациентов, получивших ИХТ, — 81 %, при этом у 61 % пациентов — уже после 1-го курса индукционной терапии. В группе НХТ частота ПР составила 58 %. Резистентное течение отмечено у 20 % больных. Рецидивы развились у 194 (41 %) из 470 пациентов, достигших ПР. Большая часть

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики больных

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients

Показатель Parameter	Интенсивная химиотерапия (n = 275) Intensive chemotherapy (n = 275)	Низкоинтенсивная химиотерапия (n = 427) Low-intensity chemotherapy (n = 427)	Лучшая сопроводи- тельная терапия (n = 50) Best supportive care (n = 50)	Всего (n = 752) Total (n = 752)
Возраст: Age:				
медиана (диапазон), лет median (range), years	46 (18–74)	59 (25–92)	71 (49–94)	64 (18–94)
≥60 лет, n (%) ≥60 years, n (%)	48 (17,4)	383 (89,7)	49 (98,0)	480 (63,8)
Пол, n (%): Gender, n (%):				
мужской male	125 (45,5)	178 (41,7)	23 (46,0)	326 (43,4)
женский female	150 (54,5)	249 (58,3)	27 (54,0)	426 (56,6)
Медиана количества лейкоцитов (диапазон), × 10 ⁹ /л Median leukocytes count (range), × 10 ⁹ /L	151,1 (0,1–302)	172,3 (0,5–344)	108 (1,0–215)	172 (0,1–344)
Количество лейкоцитов в объеме крови >100 × 10 ⁹ /л, n (%) Leukocytes number >100 × 10 ⁹ /L, n (%)	26 (9,5)	32 (7,5)	5 (10,0)	63 (8,4)
Медиана уровня лактатдегидрогеназы (диапазон), Ед/л Median lactate dehydrogenase level (range), U/L	2813 (126–5500)	1425,5 (51–2800)	1265 (150–2380)	2775,5 (51–5500)
Вовлечение центральной нервной системы, n/N (%) Central nervous system involvement, n/N (%)	27/239 (11,3)	10/258 (3,9)	1/13 (7,7)	38/510 (7,5)
ECOG 3–4, n (%)	67 (24,4)	188 (44,0)	41 (82,0)	296 (39,4)
Тип острого миелоидного лейкоза, n (%): Type of acute myeloid leukemia, n (%):				
первичный primary	200 (72,7)	282 (66,0)	31 (62,0)	513 (68,2)
вторичный secondary	75 (27,3)	145 (34,0)	19 (38,0)	239 (31,8)
Риск по ELN-2017, n (%): Risk according to ELN-2017, n (%):	236 (85,8)	274 (64,2)	6 (12,0)	516 (68,6)
благоприятный favorable	47 (19,9)	17 (6,2)	1 (25,0)	65 (12,6)
промежуточный intermediate	111 (47)	154 (56,2)	4 (50,0)	269 (52,1)
неблагоприятный unfavorable	78 (33,1)	103 (37,6)	1 (25,0)	182 (35,3)
Диагноз установлен в соответствии с FAB-классификацией, n (%) Diagnosis established according to FAB classification, n (%)	39 (16,5)	153 (35,8)	44 (88,0)	236 (31,4)
МОБ-статус, n (%) MRD status, n (%)	119 (43,3)	68 (15,9)	—	187/702 (26,6)

Примечание. ECOG – Восточная кооперативная онкологическая группа; ELN – Европейская сеть лейкозов; FAB-классификация – французско-американско-британская классификация; МОБ – минимальная остаточная болезнь.

Note. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; ELN – European LeukemiaNet; FAB classification – French-American-British classification; MRD – minimal residual disease.

Таблица 2. Эффективность лечения острого миелоидного лейкоза в зависимости от интенсивности терапии
Table 2. Acute myeloid leukemia treatment efficacy depending on therapy intensity

Показатель Parameter	Интенсивная химиотерапия (n = 275) Intensive chemotherapy (n = 275)	Низкоинтенсивная химиотерапия (n = 427) Low-intensity chemotherapy (n = 427)	Всего (n = 702) Total (n = 702)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	46 (18–74)	59 (25–92)	55 (18–92)
ПР, n (%) CR, n (%)	223 (81)	247 (58)	470 (67)
ПР после 1-го курса, n (%) CR after 1 st course, n (%)	167 (61)	130 (30)	297 (42)
Живы в 1-й ПР, n (%) Alive in 1 st CR, n (%)	114 (41)	117 (27)	231 (33)
Рецидивы, n (%) Relapses, n (%)	80 (36)	114 (46)	194 (41)
Ранняя летальность, n (%) Early mortality, n (%)	30 (11)	63 (15)	93 (13)
Рефрактерность, n (%) Refractory, n (%)	22 (8)	117 (27)	139 (20)
Алло-ТГСК в 1-й ПР, n (%) Allo-HSCT in 1 st CR, n (%)	62 (23)	17 (4)	79 (11)
Летальность от COVID-19, n (%) Death from COVID-19, n (%)	19 (7)	35 (8)	54 (8)

Примечание. Здесь и в табл. 3: ПР — полная ремиссия; алло-ТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.
Note. Here and in table 3: CR — complete remission; allo-HSCT — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

рецидивов — 147 (76 %) — развилась в первые 12 мес от достижения ПР.

В качестве стратегии ведения ЛСТ получили 50 пациентов, при этом у 88 % включенных в исследование исходная стратификация группы риска не проводилась. Для этой группы пациентов был характерен высокий показатель летальности, ассоциированный с COVID-19, который составил 28 %.

Результаты лечения в зависимости от группы риска в соответствии с результатами цитогенетического исследования представлены в табл. 3.

Следует подчеркнуть, что стратификация по группам риска согласно классификации ELN-2017 выполнена всего у 72,8 % пациентов, тогда как остальные 27,2 % были не стратифицированы. Эффективность индукционного лечения, оцениваемая по достижению ПР, у больных из групп благоприятного и промежуточного прогноза достаточно высокая. При этом всего у 65 % пациентов группы неблагоприятного прогноза удалось достичь ПР после 2 индукционных циклов по сравнению с 95 % в группе благоприятного прогноза. Также показано, что частота достижения ПР после 1-го индукционного цикла в группе благоприятного прогноза составила 80 %, тогда как в группе промежуточного и неблагоприятного прогнозов — 48 и 37 % соответственно. Рефрактерность к проводимой

терапии чаще наблюдалась у пациентов группы неблагоприятного прогноза и оказалась равна 25 %, в то время как в группе благоприятного прогноза данный показатель составил всего 2 %, эта была пациентка 86 лет с inv16, получившая МДЦ.

Среди пациентов, не стратифицированных по группе молекулярно-цитогенетического риска, частота ПР составила 50 %, при этом показатели ранней летальности и рецидивов уступали таковым лишь в группе с установленным неблагоприятным прогнозом. Высокий показатель рефрактерного течения онкогематологического заболевания установлен у пациентов без исходного молекулярно-цитогенетического исследования.

При медиане наблюдения за выжившими пациентами 30,1 мес 3-летняя ОВ (рис. 1, а) и БРВ (рис. 1, б) в группе всех больных, включая получавших лишь ЛСТ, составили 27 % (95 % ДИ 23–32) и 44 % (95 % ДИ 37–51) соответственно. Медианы ОВ и БРВ равнялись 10 и 23 мес соответственно.

Общая выживаемость и БРВ в зависимости от стратификации по группам риска у пациентов моложе 60 лет представлены на рис. 2. ОВ при сроке 3 года в группе благоприятного прогноза составила 75 % (95 % ДИ 61–93), промежуточного — 49 % (95 % ДИ 38–62), неблагоприятного — 27 % (95 % ДИ 17–43 %)

Таблица 3. Эффективность лечения острого миелоидного лейкоза в зависимости от группы риска по классификации ELN-2017 (European LeukemiaNet, Европейская сеть лейкозов)

Table 3. Acute myeloid leukemia treatment efficacy depending on ELN-2017 classification risk group (European LeukemiaNet)

Показатель Parameter	Благоприятный риск ($n = 64$) Favorable risk ($n = 64$)	Промежуточный риск ($n = 266$) Intermediate risk ($n = 266$)	Неблагоприятный риск ($n = 181$) Unfavorable risk ($n = 181$)	Без стратификации риска ($n = 191$) Without risk stratification ($n = 191$)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	52,5 (19–86)	55 (18–90)	54 (18–90)	59,5 (25–94)
ПР, n (%) CR, n (%)	61 (95)	196 (74)	118 (65)	95 (50)
ПР после 1-го курса, n (%) CR after 1 st course, n (%)	51 (80)	129 (48)	67 (37)	50 (26)
Живы в 1-й ПР, n (%) Alive in 1 st CR, n (%)	42 (66)	106 (40)	44 (24)	39 (20)
Рецидивы, n (%) Relapses, n (%)	15 (25)	68 (35)	64 (54)	48 (50)
Ранняя летальность, n (%) Early mortality, n (%)	2 (3)	32 (12)	18 (10)	41 (21)
Рефрактерность, n (%) Refractory, n (%)	1 (2)	38 (14)	45 (25)	55 (29)
Интенсивная терапия, n (%) Intensive chemotherapy, n (%)	47 (73)	111 (42)	78 (43)	39 (20)
Низкоинтенсивная химиотерапия, n (%) Low-intensity chemotherapy, n (%)	17 (26)	155 (58)	103 (57)	152 (80)
Алло-ТГСК в 1-й ПР, n (%) Allo-HSCT in 1 st CR, n (%)	4 (6)	35 (13)	28 (15)	7 (4)

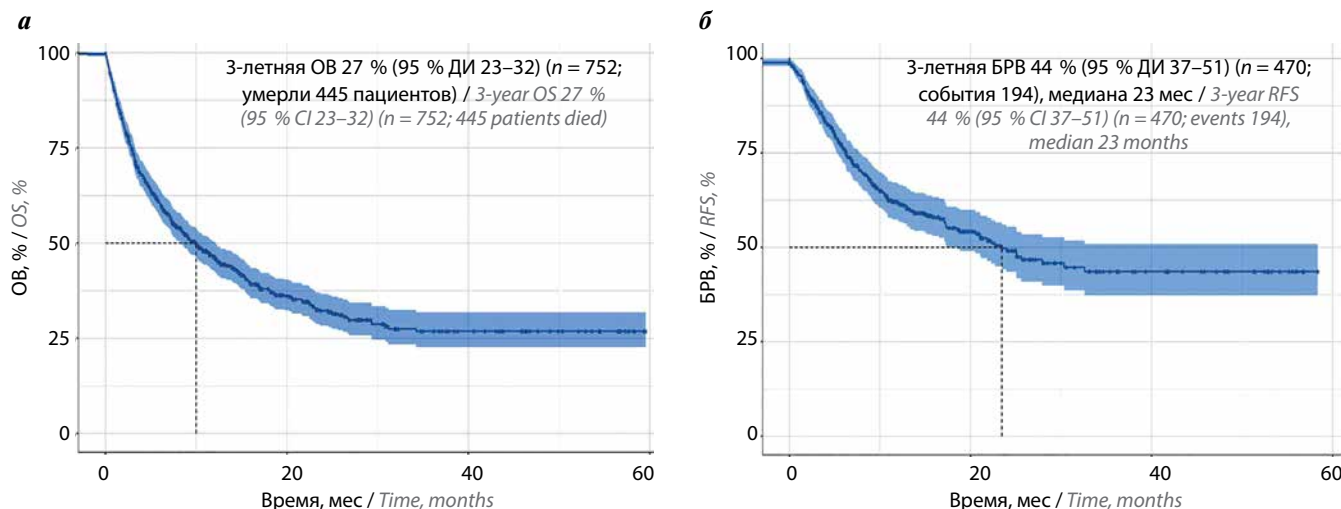


Рис. 1. Выживаемость в группе всех пациентов с острым миелоидным лейкозом: а — общая выживаемость (ОВ); б — безрецидивная выживаемость (БРВ). Здесь и на рис. 2–6: ДИ — доверительный интервал
Fig. 1. Survival in the total group of acute myeloid leukemia patients: а — overall survival (OS); б — relapse-free survival (RFS). Here and in Fig. 2–6: CI — confidence interval

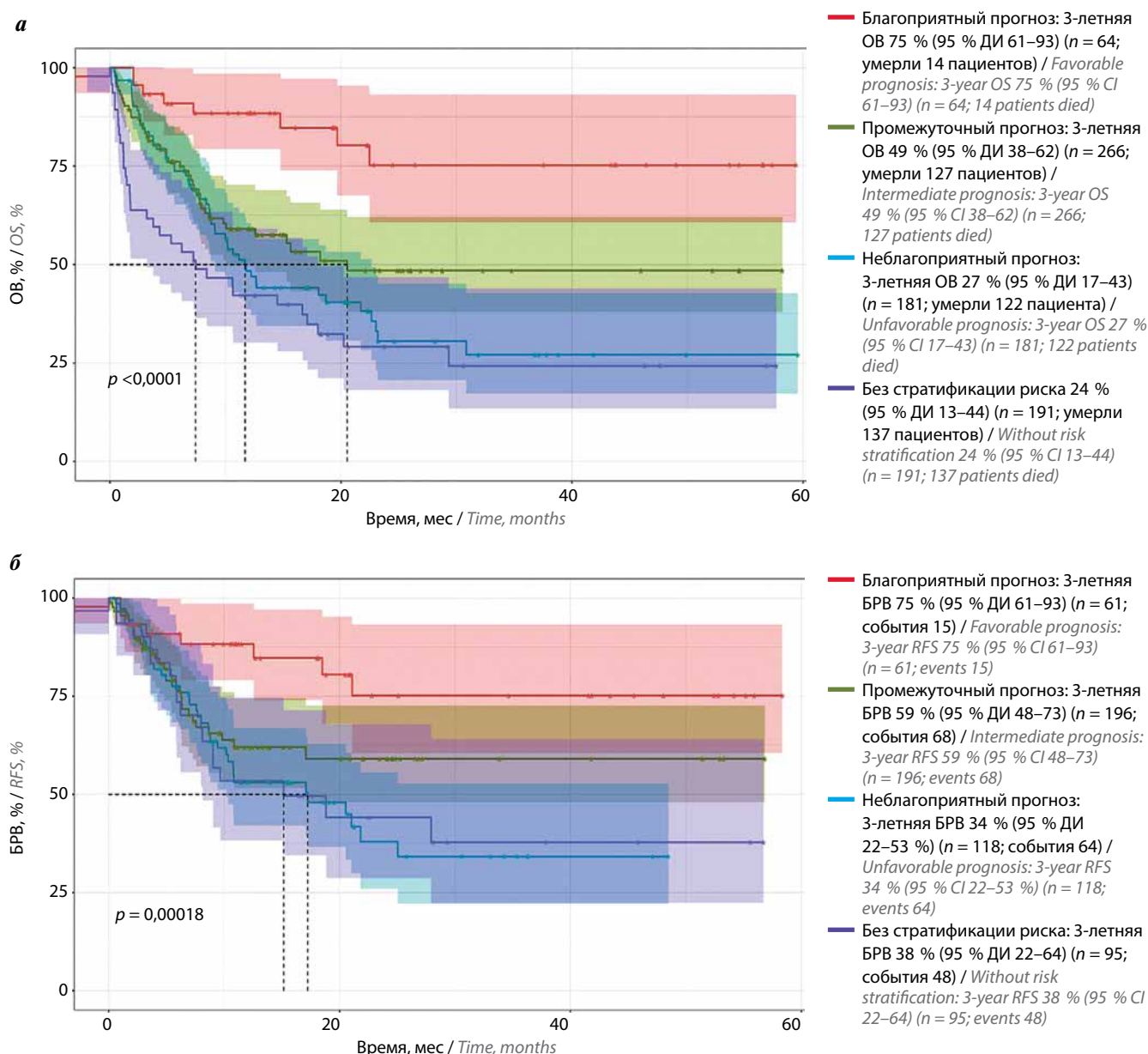


Рис. 2. Выживаемость в зависимости от стратификации по группам риска ELN-2017 (European LeukemiaNet, Европейская сеть лейкозов) у пациентов моложе 60 лет: а – общая выживаемость (ОВ); б – безрецидивная выживаемость (БРВ)
Fig. 2. Survival in patients under 60 years of age according to ELN-2017 (European LeukemiaNet) risk group stratification: а – overall survival (OS); б – relapse-free survival (RFS)

и в группе без стратификации риска – 24 % (95 % ДИ 13–44). Полученные результаты были статистически значимы ($p < 0,0001$). БРВ при сроке 3 года оказалась статистически значимо выше у пациентов группы благоприятного прогноза: 75 % (95 % ДИ 61–93) – по сравнению с группой промежуточного прогноза – 59 % (95 % ДИ 48–73 %); тогда как в группе без стратификации риска БРВ составила 38 % (95 % ДИ 22–64), а в группе неблагоприятного прогноза – 34 % (95 % ДИ 22–53) ($p = 0,00018$).

Анализ ОВ в зависимости от группы терапии представлен на рис. 3.

При ИХТ 3-летняя ОВ была статистически значимо выше, чем в группе НХТ и ЛСТ ($p < 0,0001$), однако пациенты в этой группе были существенно моложе, что затрудняет объективизацию проведенного анализа. В группе пациентов, получавших ЛСТ, ожидаемо никто не перешел 3-летний рубеж. Медиана продолжительности жизни в группе ИХТ составила 20 мес, НХТ – 9 мес. Не выявлено статистически значимых

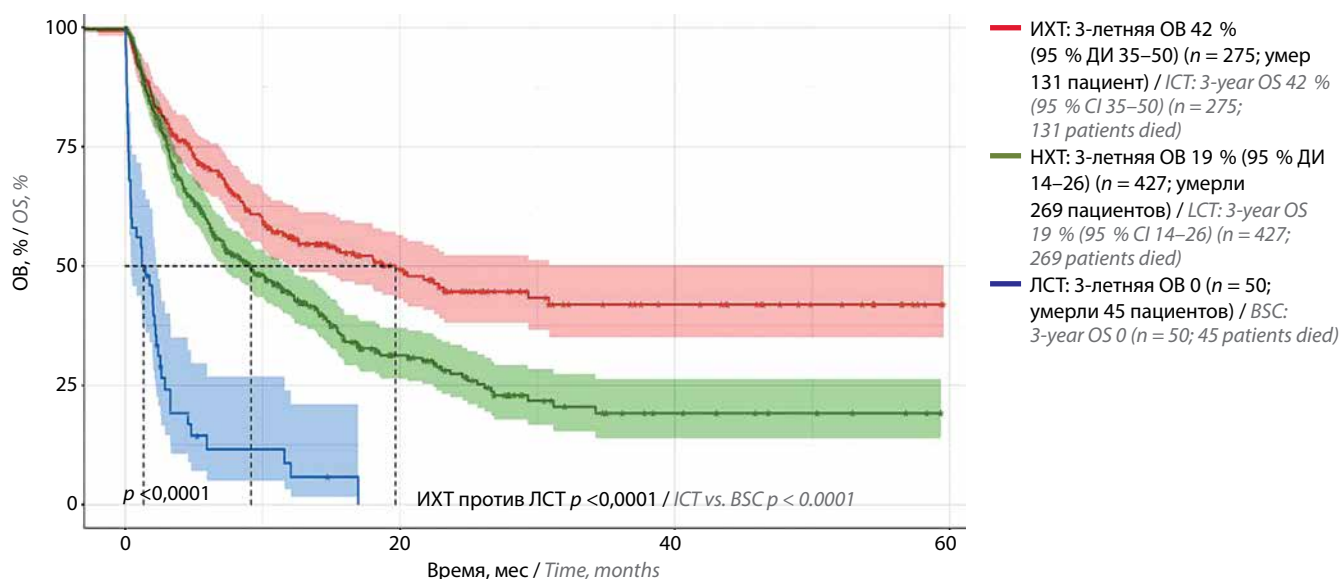


Рис. 3. Общая выживаемость (ОВ) в группе всех пациентов с острым миелоидным лейкозом в зависимости от терапии. Здесь и на рис. 4: ИХТ – интенсивная химиотерапия; НХТ – низкоинтенсивная химиотерапия; ЛСТ – лучшая сопроводительная терапия
Fig. 3. Overall survival (OS) in the total group of acute myeloid leukemia patients depending on therapy. Here and in Fig. 4: ICT – intensive chemotherapy; LCT – low-intensity chemotherapy; BSC – best supportive care

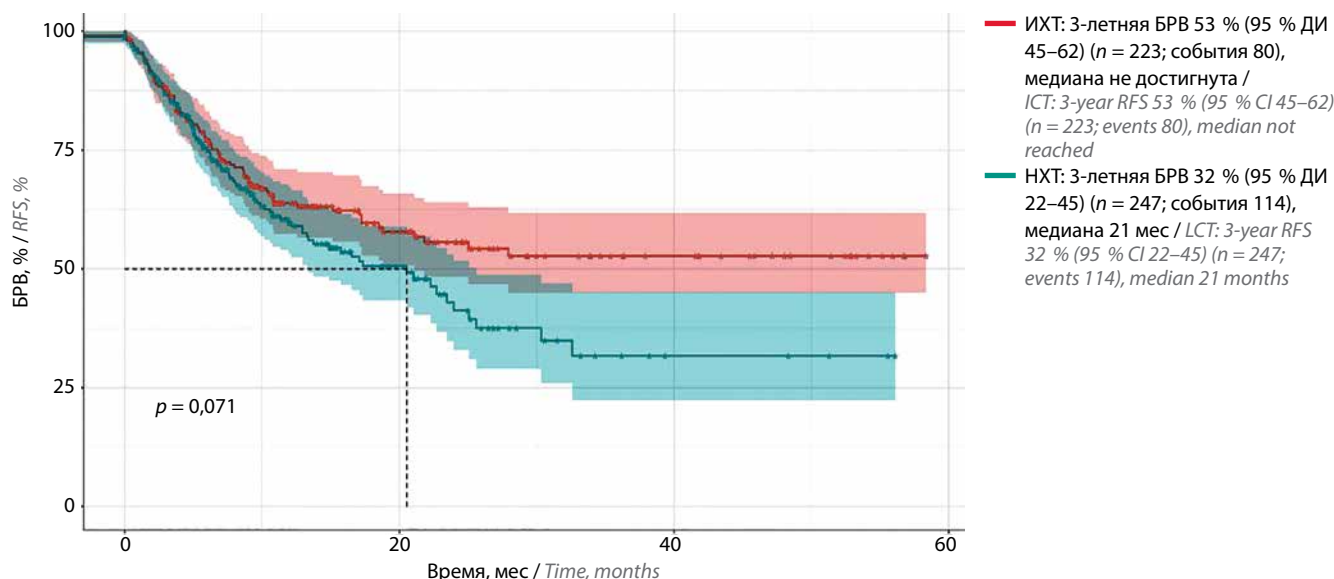


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость (БРВ) в группе всех пациентов с острым миелоидным лейкозом в зависимости от терапии
Fig. 4. Relapse-free survival (RFS) in the total group of acute myeloid leukemia patients depending on therapy

различий по 3-летней БРВ между группами ИХТ и НХТ ($p = 0,071$) (рис. 4).

Для пациентов с ОМЛ моложе 60 лет (медиана возраста 47,4 года) 3-летняя ОВ составила 41 % (95 % ДИ 34–49), в то время как для пациентов старше 60 лет она равнялась всего 17 % (95 % ДИ 12–24) (рис. 5).

Полученные результаты статистически значимы ($p < 0,0001$).

Безрецидивная выживаемость при сроке 3 года у пациентов моложе 60 лет оказалась 50 % (95 % ДИ 43–59), в то время как у больных старше 60 лет – 34 % (95 % ДИ 24–48) (рис. 6).

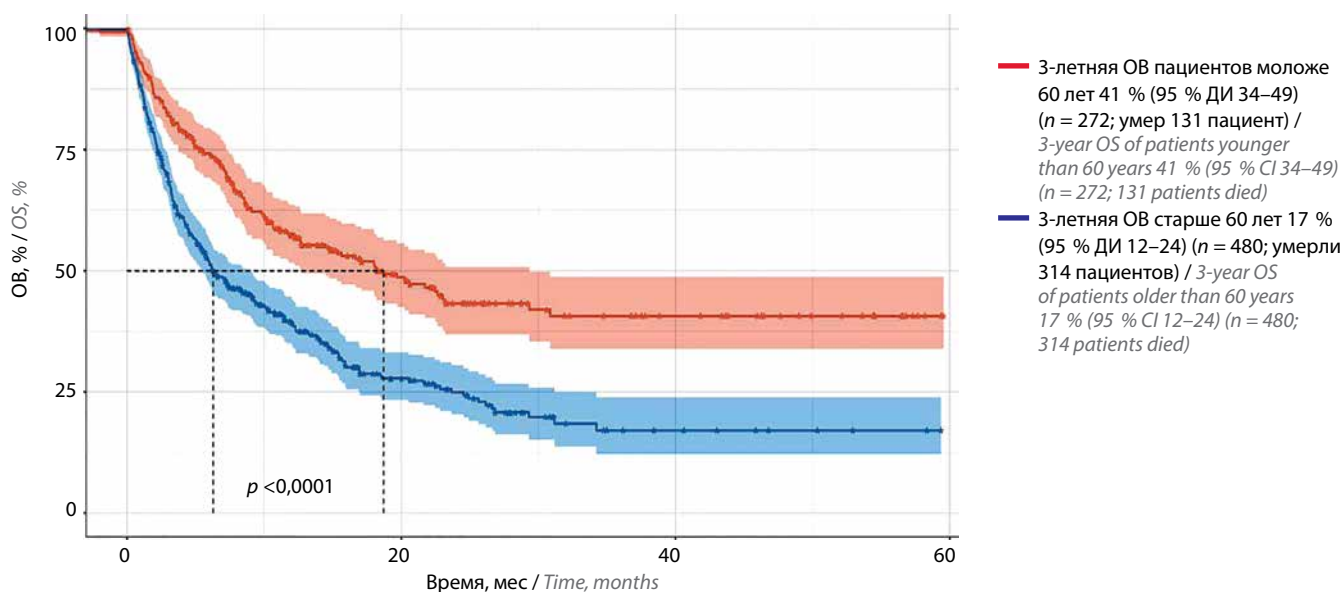


Рис. 5. Общая выживаемость (ОВ) в зависимости от возраста
Fig. 5. Overall survival (OS) by age

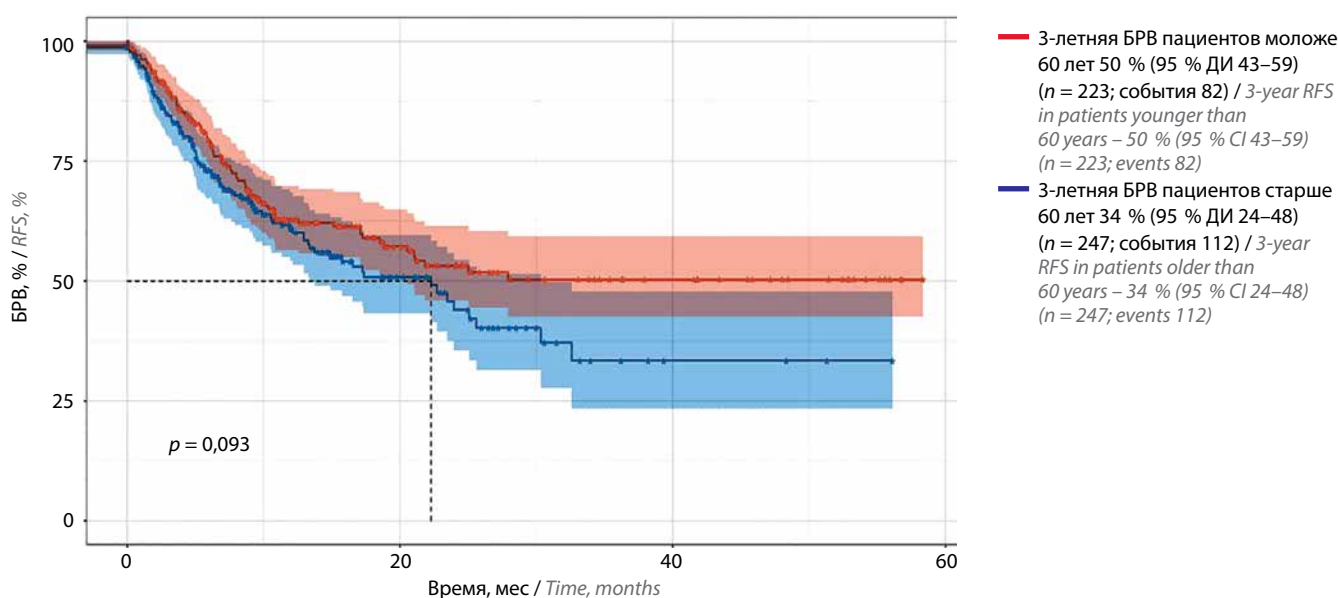


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость (БРВ) в зависимости от возраста
Fig. 6. Relapse-free survival (RFS) by age

Обсуждение

Изученная в настоящем исследовании группа пациентов с ОМЛ является наиболее крупной среди представленных в современной отечественной литературе, посвященной опыту лечения ОМЛ в условиях РКП. В текущей работе проанализированы результаты эффективности лечения ОМЛ в РКП на основе данных московского онкологического регистра, так как в доступных публикациях данные крайне скудны из-за отсутствия достоверной статистики. Демографические характеристики согласуются с соответствующими показателями, представленными в других публикациях. Как и в зарубежных исследованиях, медиана возраста

наших пациентов составила 64 года [18, 19]. ОВ в общей группе пациентов составила 27 %, что сопоставимо с мировыми данными [20, 21].

Как и в проанализированной в ходе подготовки представленной статьи литературе, прогноз, основанный на молекулярно-генетическом профиле, напрямую ассоциирован с исходом заболевания. Данный фактор является ключевым не только в диагностике, но и лечении ОМЛ. Как и общемировые данные, результаты настоящего исследования демонстрируют, что неблагоприятный прогноз согласно классификации ELN на момент верификации диагноза приводит к более высоким показателям летальности по сравне-

нию с промежуточным и благоприятным. Как было упомянуто ранее, без исходной стратификации пациентов по группам риска в зависимости от молекулярно-генетических aberrаций невозможно проведение оптимальной противоопухолевой терапии. Однако в настоящем исследовании стратификация риска проведена лишь в 55 % случаев, что может свидетельствовать о недостаточном внимании специалистов к данному вопросу, что впоследствии приводит к невозможности рационального выбора риск-адаптированной терапии, что, несомненно, сказывается на долгосрочных результатах. Кроме того, лишь у 26,6 % больных был отслежен МОБ-статус онкогематологического заболевания, что с большей долей вероятности повлияло на определение дальнейшей терапевтической тактики. Российская группа по изучению острых лейкозов в исследовании программной терапии больных ОМЛ, основанной на принципах дифференцированного воздействия, продемонстрировала важность мониторинга МОБ и доказала необходимость выполнения алло-ТГСК для больных в ПР после 1-го курса с МОБ-положительным статусом [6]. Вышесказанное обосновывает важность своевременного мониторинга МОБ.

Одна из нерешенных и насущных проблем — лечение пациентов старшей возрастной группы. Результаты противоопухолевой терапии оставались неудовлетворительными на протяжении нескольких десятилетий, и принципиальных изменений в прогнозе не достигнуто. Известно, что совокупность факторов, связанных с отягощенным соматическим статусом пациента, а также с биологией ОМЛ, зачастую делает прогноз заболевания крайне неблагоприятным. По данным ряда исследований, проведение стандартной индукционной ХТ у этой категории больных позволяет обеспечить лучшее качество и продолжительность жизни по сравнению с проведением только ЛСТ [22, 23]. В настоящем исследовании более 1/2 (55 %) пациентов получили НХТ, которая включала МДЦ, гипометилирующие препараты, а также ингибитор BCL2 (венетоклакс). Анализ результатов продемонстрировал, что добавление венетоклакса к стандартной индукционной терапии улучшило не только непосредственные, но и отсроченные результаты. Таким образом, появление новых таргетных методов лечения позволило улучшить результаты у пациентов старшей возрастной группы. Следует подчеркнуть, что в настоящее время таргетно-эпигенетическая терапия, включающая комбинацию азациитидина и венетоклакса, кардинально изменила парадигму лечения ОМЛ, став стандартом у лиц старшего возраста согласно многим рекомендательным системам [24].

Важным условием предупреждения рецидива и улучшения показателей выживаемости является

интенсивность постремиссионной терапии. Эффективными могут быть разные виды постремиссионного лечения: высокодозная консолидация, алло-ТГСК и поддерживающая терапия. Выбор поддерживающей терапии должен основываться на результатах комплексного обследования, включая изучение молекулярно-генетических характеристик лейкозных клеток. В настоящем исследовании аллогенную трансплантацию удалось провести всего 79 (11 %) пациентам. Таким образом, в городском здравоохранении остро стоит вопрос о проведении аллогенной трансплантации костного мозга, что подчеркивает необходимость развития высококвалифицированных профильных трансплантационных центров.

Значимое улучшение результатов терапии ОМЛ стало возможным благодаря внедрению в клиническую практику новых лечебных подходов, включая различные варианты интенсификации многокомпонентной ХТ, аллогенную трансплантацию костного мозга, а также применение патогенетически обоснованных новых таргетных противоопухолевых препаратов [25–27].

Таким образом, в ходе проведенного исследования показано, что в условиях РКП результаты противоопухолевой терапии ОМЛ нельзя признать удовлетворительными, что свидетельствует о нерешенности данной проблемы.

Заключение

Достижение высокой эффективности терапии ОМЛ является актуальной задачей в условиях современной клинической практики и включает несколько основополагающих моментов. Так, одним из ведущих компонентов, который позволит достичь впечатляющих результатов в лечении изучаемой онкопатологии, является полноценная первичная диагностика, основанная на молекулярно-генетических особенностях лейкозных клеток. Знание особенности генетического ландшафта будет являться важным подспорьем при выборе оптимальной терапевтической тактики. К тому же исходное знание о наличии определенных мутаций в клетках опухоли позволит выбрать рациональный вариант лечения с включением доступных и высокоэффективных таргетных препаратов в одной из самых сложных с клинической точки зрения когорте пациентов — лиц пожилого возраста. Определение риска, основанного на цитогенетических особенностях, позволит выделить группу пациентов, нуждающихся в проведении алло-ТГСК. Однако доподлинное определение числа больных, которым необходимо раннее проведение алло-ТГСК, делает актуальным вопрос об объемах данного терапевтического воздействия, что в очередной раз подчеркивает необходимость развития центров, специализирующихся на алло-ТГСК в условиях РКП.

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

- Афанасьев Б.В., Баранова О.Ю., Бондаренко С.Н. и др. Клинические рекомендации «Острые миелоидные лейкозы». М.: Минздрав России, 2020. 87 с. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/131_1.
Afanasyev B.V., Baranova O.Yu., Bondarenko S.N. et al. Clinical guidelines "Acute myeloid leukemia". Moscow: Ministry of Health of Russia, 2020. 87 p. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/131_1 (In Russ.).
- Short N.J., Rytting M.E., Cortes J.E. Acute myeloid leukaemia. *Lancet* 2018;392(10147):593–606.
DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31041-9
- Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадной. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.
Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
- Семочкин С.В., Толстых Т.Н., Архипова Н.В. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика острых миелоидных лейкозов у взрослых по данным муниципальных отделений гематологии г. Москвы. *Терапевтический архив* 2015;87(7):26–32.
DOI: 10.17116/terarkh201587726-32
Semochkin S.V., Tolstykh T.N., Arkhipova N.V. et al. Clinical and epidemiological characteristics of acute myeloid leukemias in adults according to the data of municipal hematology departments in Moscow. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2015;87(7):26–32. (In Russ.).
DOI: 10.17116/terarkh201587726-32
- Döhner H., Wei A., Appelbaum F. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022;140(12):1345–77.
DOI: 10.1182/blood.202201686
- Паровичникова Е.Н., Лукьянова И.А., Троицкая В.В. и др. Разработка программной терапии больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте моложе 60 лет, основанной на принципах дифференцированного воздействия. *Терапевтический архив* 2021;93(7):753–62.
DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200946
Parovichnikova E.N., Lukyanova I.A., Troitskaya V.V. et al. Development of program therapy for patients with acute myeloid leukemia under the age of 60 years, based on the principles of differentiated effects. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2021;93(7):753–62. (In Russ.).
DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200946
- Sasaki K., Ravandi F., Kadia M.P. et al. De novo acute myeloid leukemia: a population-based study of outcome in the United States based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database, 1980 to 2017. *Cancer* 2021;127(12):2049–61.
DOI: 10.1002/encr.33458
- Mayer R.J., Davis R.B., Schiffer C.A. et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med* 1994;331(14):896–903.
DOI: 10.1056/NEJM199410063311402
- Kantarjian H. Acute myeloid leukemia – major progress over four decades and glimpses into the future. *Am J Hematol* 2016;91(1):131–45. DOI: 10.1002/ajh.24246
- Othus M., Appelbaum F.R., Petersdorf S.H. et al. Fate of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia who fail primary induction therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(3):559–64. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.10.025
- Паровичникова Е.Н., Лукьянова И.А., Троицкая В.В. и др. Результаты программной терапии острых миелоидных лейкозов в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. *Терапевтический архив* 2018;90(7):14–22.
DOI: 10.26442/terarkh201890714-22
- Parovichnikova E.N., Loukianova I.A., Troitskaya V.V. et al. Results of program acute myeloid leukemia therapy use in National Medical Research Center for Hematology of the Ministry of Health of Russian Federation. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2018;90(7):14–22. (In Russ.).
DOI: 10.26442/terarkh201890714-22
- Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Кострома И.И. и др. Результаты лечения больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте 60 лет и старше. *Клиническая онкогематология* 2012;5(4):355–60.
Gritsaev S.V., Martinkevitch I.S., Kostroma I.I. et al. Results of treatment of patients aged 60 years or older with acute myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2012;5(4):355–60. (In Russ.).
- Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375–90.
DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569
- 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
- Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T. et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985;103(4):620–5. DOI: 10.7326/0003-4819-103-4-620
- Döhner H., Estey E., Grimwade D. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424–48.
DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196
- Lachowiec C.A., Long N., Saultz J. et al. Comparison and validation of the 2022 European LeukemiaNet guidelines in acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2023;7(9):1899–909.
DOI: 10.1182/bloodadvances.2022009010
- Shallis R.M., Wang R., Davidoff A. et al. Epidemiology of acute myeloid leukemia: recent progress and enduring challenges. *Blood Rev* 2019;36:70–87. DOI: 10.1016/j.blre.2019.04.005
- Turbeville S., Francis K.M., Behm I. et al. Prevalence and incidence of acute myeloid leukemia may be higher than currently accepted estimates among the ≥65 year-old population in the United States. *Blood* 2014;124(21):958. DOI: 10.1182/blood.V124.21.958.958
- Dong Y., Shi O., Zeng Q. et al. Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017. *Exp Hematol Oncol* 2020;9:14. DOI: 10.1186/s40164-020-00170-6
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. *Cancer statistics, 2020*. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21590
- Juliussøn G., Antunovic P., Derolf A. et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* 2009;113(18):4179–87. DOI: 10.1182/blood-2008-07-172007
- Lopez A., de la Rubia J., Martin G. et al. Recent improvements in outcome for elderly patients with *de novo* acute myeloblastic leukemia. *Leuk Res* 2001;25(8):685–92.
DOI: 10.1016/s0145-2126(01)00006-6
- DiNardo C.D., Pratz K., Pullarkat V. et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2019;133(1):7–17.
DOI: 10.1182/blood-2018-08-868752
- de Botton S., Montesinos P., Schuh A.C. et al. Enasidenib vs conventional care in older patients with late-stage mutant-IDH2 relapsed/refractory AML: a randomized phase 3 trial. *Blood* 2023;141(2):156–67. DOI: 10.1182/blood.2021014901
- Stone R.M., Mandrekar S.J., Sanford B.L. et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med* 2017;377:454–64. DOI: 10.1056/NEJMoa1614359
- Wei A.H., Tiong I.S. Midostaurin, enasidenib, CPX-351, gemtuzumab ozogamicin, and venetoclax bring new hope to AML. *Blood* 2017;130(23):2469–74. DOI: 10.1182/blood-2017-08-784066

Вклад авторов

Т.Н. Толстых, Е.Н. Мисюрина: разработка концепции и дизайн исследования, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи;

М.А. Мингалимов: предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи;

Е.А. Барях, Е.И. Желнова, Д.Э. Гаглоева, С.А. Кардовская, Т.С. Чуднова, Е.Н. Зотина, Д.Д. Иванова, О.Л. Кочнева, К.В. Яцков, Л.Т. Шимановская, Д.С. Мар'ин, А.Б. Макешова, Н.Г. Чернова, Г.А. Дудина, М.А. Гранаткин, Т.А. Семина, А.В. Мисюрин, М.А. Лысенко: предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

T.N. Tolstykh, E.N. Misyurina: concept and design development, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;

M.A. Mingalimov: provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;

E.A. Baryakh, E.I. Zhelnova, D.E. Gagloeva, S.A. Kardovskaya, T.S. Chudnova, E.N. Zotina, D.D. Ivanova, O.L. Kochneva, K.V. Yatskov, L.T. Shimanovskaya, D.S. Mar'in, A.B. Makeshova, N.G. Chernova, G.A. Dudina, M.A. Granatkin, T.A. Semina, A.V. Misyurin, M.A. Lysenko: provision of research materials, data analysis and interpretation, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Н. Толстых / T.N. Tolstykh: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>

Е.Н. Мисюрина / E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>

М.А. Мингалимов / M.A. Mingalimov: <https://orcid.org/0000-0002-8491-2140>

Е.А. Барях / E.A. Baryakh: <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>

Е.И. Желнова / E.I. Zhelnova: <https://orcid.org/0000-0002-0343-9348>

Д.Э. Гаглоева / D.E. Gagloeva: <https://orcid.org/0000-0001-6254-5362>

С.А. Кардовская / S.A. Kardovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4220-7582>

Т.С. Чуднова / T.S. Chudnova: <https://orcid.org/0000-0002-8012-1640>

Е.Н. Зотина / E.N. Zotina: <https://orcid.org/0000-0001-9692-2541>

Д.Д. Иванова / D.D. Ivanova: <https://orcid.org/0009-0004-3632-9198>

О.Л. Кочнева / O.L. Kochneva: <https://orcid.org/0000-0003-1338-8203>

К.В. Яцков / K.V. Yatskov: <https://orcid.org/0000-0003-0125-9068>

Л.Т. Шимановская / L.T. Shimanovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9401-7991>

А.Б. Макешова / A.B. Makeshova: <https://orcid.org/0000-0002-0414-2554>

Н.Г. Чернова / N.G. Chernova: <https://orcid.org/0000-0002-0827-4052>

Г.А. Дудина / G.A. Dudina: <https://orcid.org/0000-0001-9673-1067>

М.А. Гранаткин / M.A. Granatkin: <https://orcid.org/0000-0002-8538-9646>

Т.А. Семина / T.A. Semina: <https://orcid.org/0009-0007-6301-5516>

А.В. Мисюрин / A.V. Misyurin: <https://orcid.org/0000-0003-1349-2879>

М.А. Лысенко / M.A. Lysenko: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы».

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-112-121>

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с множественной миеломой, осложненной в дебюте гемодиализзависимой почечной недостаточностью

Опыт одного центра

Ю.И. Ключагина¹, П.А. Зейналова^{1,2}, Е.Г. Громова³, Т.Т. Валиев^{1,3}

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Юлия Ивановна Ключагина klyuchagina92@mail.ru

Введение. Почечная недостаточность – фактор неблагоприятного прогноза течения множественной миеломы (ММ), негативно влияющий на показатели общей выживаемости. Выполнение высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) ассоциировано с повышенным риском развития осложнений и летальности, связанной с ауто-ТГСК, что может лимитировать ее выполнение в популяции пациентов с ММ и почечной недостаточностью, особенно у пациентов с гемодиализзависимой почечной недостаточностью (ГДЗПН).

Цель исследования – проанализировать эффективность и спектр нежелательных явлений при проведении высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК у пациентов с впервые выявленной ММ, протекающей в дебюте с ГДЗПН.

Материалы и методы. Проведен анализ данных 7 пациентов с впервые выявленной ММ, протекающей в дебюте с ГДЗПН, которым выполнена ауто-ТГСК.

Результаты. При оценке статуса ММ на 100-й день после ауто-ТГСК полная ремиссия достигнута у 2 (28,6 %) пациентов, очень хорошая частичная ремиссия – у 4 (57,1 %), частичная ремиссия – у 1 (14,3 %). При оценке почечного ответа через 100 дней после проведения ауто-ТГСК у 6 (85,7 %) пациентов достигнут полный почечный ответ, у 1 (14,3 %) сохранился минимальный почечный ответ. Проведение ауто-ТГСК привело к улучшению как гематологического, так и почечного ответа у 1 (14,3 %) пациента, гематологического ответа – у 2 (28,6 %) пациентов. При медиане наблюдения 19 мес медиана выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости составила 43 и 81 мес соответственно. В раннем посттрансплантационном периоде наиболее часто диагностировались фебрильная нейтропения (71,4 %) и мукозит III–IV степеней (71,4 %). В исследуемой группе больных летальность, связанная с выполнением ауто-ТГСК, отсутствовала.

Заключение. Выполнение ауто-ТГСК – эффективный и безопасный метод лечения пациентов с ММ, протекающей в дебюте с ГДЗПН.

Ключевые слова: множественная миелома, гемодиализзависимая почечная недостаточность, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Ключагина Ю.И., Зейналова П.А., Громова Е.Г., Валиев Т.Т. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с множественной миеломой, осложненной в дебюте гемодиализзависимой почечной недостаточностью. Опыт одного центра. Онкогематология 2024;19(3):112–21.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-112-121>

Autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal failure requiring hemodialysis. A single-center experience

Yu. I. Kliuchagina¹, P. A. Zeynalova^{1,2}, E. G. Gromova³, T. T. Valiev^{1,3}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

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

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Yulia Ivanovna Kliuchagina klyuchagina92@mail.ru

Background. Renal failure (RF) is unfavorable prognostic factor for the multiple myeloma (MM) patients, negatively affecting overall survival. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is associated with an increased risk of HSCT-related complications and mortality, which may limit its implementation in MM patients with RF, especially in patients with severe RF requiring hemodialysis.

Aim. To analyze the effectiveness and adverse events of high-dose chemotherapy followed by auto-HSCT in newly diagnosed MM patients with severe RF requiring hemodialysis.

Materials and methods. We analyzed the data of 7 newly diagnosed MM patients with severe RF requiring hemodialysis, who received auto-HSCT.

Results. Complete remission achieved 2 (28.6 %) patients, very good partial remission – 4 (57.1 %) patients, partial remission – 1 (14.3 %) patient on the 100th day after auto-HSCT. Complete renal response achieved 6 (85.7 %) patients, 1 (14.3 %) patient remained a minimal renal response. Auto-HSCT led to an improvement in both hematological and renal responses in 1 (14.3 %) patient, hematological response – in 2 (28.6 %) patients. With a median follow-up of 19 months, median progression-free survival and overall survival were 43 and 81 months, respectively. In the early post-transplant period, febrile neutropenia (71.4 %) and grade III–IV mucositis (71.4 %) were most often diagnosed. In the study group of patients, there was no auto-HSCT-related mortality.

Conclusion. Auto-HSCT is an effective and safe method of treating newly diagnosed MM patients with severe RF requiring hemodialysis.

Keywords: multiple myeloma, hemodialysis-dependent renal failure, autologous hematopoietic stem cell transplantation

For citation: Kliuchagina Yu.I., Zeynalova P.A., Gromova E.G., Valiev T.T. Autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal failure requiring hemodialysis. A single-center experience. Onkogematologiya = Oncohematology 2024;19(3):112–21. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-112-121>

Введение

Почечная недостаточность (ПН) — одно из наиболее частых осложнений течения симптоматической множественной миеломы (ММ). На момент диагностирования ММ ПН выявляют у 20–50 % больных, при этом 2–4 % пациентов уже в дебюте заболевания имеют показания для проведения сеансов гемодиализа (ГД) [1]. Нарушение почечной функции входит в критерии симптомокомплекса CRAB (гиперкальциемия, поражение почек, анемия, остеодеструкция) и является одним из показаний для начала противоопухолевой терапии. Согласно рекомендациям Международной рабочей группы по изучению множественной миеломы (IMWG) к критериям повреждения почек при ММ относят повышение уровня креатинина >2 мг/дл (177 мкмоль/л) или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <40 мл/мин. Для расчета СКФ рекомендовано применение формулы CKD-EPI [2].

Почечную недостаточность относят к факторам неблагоприятного прогноза течения ММ. Наличие ПН негативно влияет на показатели общей выживаемости (ОВ), оказывает влияние на выбор противоопухолевой терапии как на этапе индукции, так и при последующих рецидивах, ассоциировано с повышенным риском развития нежелательных явлений, связанных с лечением, ранней летальностью [3–5]. По результатам анализа данных 13 национальных регистров медиана ОВ

пациентов с ММ и гемодиализзависимой ПН (ГДЗПН) не превышает 1 года [6]. Снижение СКФ <30 мл/мин или ГДЗПН часто являются критериями исключения при наборе пациентов с ММ для участия в рандомизированных клинических исследованиях, следовательно, пациенты имеют ограниченный доступ к инновационным препаратам (данные в основном получены из ретроспективных исследований). Наличие почечного повреждения приводит к более длительной госпитализации пациента и повышенным финансовым затратам на его терапию, ухудшает качество жизни [7].

Поражение почек у пациентов с ММ в первую очередь связано с токсическим действием свободных легких цепей (СЛЦ) на структуры нефрона [2, 8]. Самая частая причина развития ПН при ММ — миеломная каст-нефропатия, которая развивается, когда избыточная секреция СЛЦ превышает способность клеток канальцев их реабсорбировать и катаболизировать [9]. В дистальных сегментах нефрона СЛЦ взаимодействуют с белком Тамма–Хорсфалла (также известного как уромодулин), в результате чего образуются цилиндры, которые приводят к блокированию кровотока в клубочках, атрофии проксимальных канальцев и развитию тубулоинтерстициального фиброза [10, 11]. Также СЛЦ оказывают прямое токсическое действие на клетки проксимальных канальцев посредством выработки перекиси водорода, усиления синтеза прово-

спалительных цитокинов (интерлейкины 6, 8, фактор некроза опухоли α) и активации путей NF- κ B, MAPK, STAT, приводящих к окислительному стрессу, апоптозу и фиброзу [12].

Почечная недостаточность, вызванная миеломной каст-нефропатией, потенциально обратима, поэтому основная цель терапии — восстановление почечной функции. Незамедлительно должна быть инициирована противоопухолевая, симптоматическая терапия, рассмотрен вопрос об экстракорпоральной элиминации нефротоксичных СЛЦ. Достижение почечного ответа (ПО) и независимости от ГД коррелирует с улучшением ОВ, приводит к повышению качества жизни пациентов, позволяет применять эффективную противоопухолевую терапию препаратами, не требующими коррекции доз в зависимости от СКФ [13]. Необратимость ПН ассоциирована со снижением показателей ОВ у пациентов с ММ [14]. Внедрение в лечебный процесс новых препаратов, таких как ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы, моноклональные антитела, привело к улучшению как показателей ОВ, так и почечной функции, особенно по сравнению со стандартной химиотерапией [3, 13]. Для системной противоопухолевой терапии у пациентов с ММ, осложненной ГДЗПН, рекомендовано применение препаратов, не требующих модификации доз в зависимости от уровня СКФ. Это, прежде всего, высокие дозы дексаметазона и ингибитор протеасом бортезомиб [15]. Бортезомиб — первый в своем классе селективный и обратимый ингибитор протеасомы 26S — мультисубъединичного протеина, который разрушает белки, участвующие во множестве клеточных процессов, включая регуляцию клеточного цикла, активацию факторов транскрипции и апоптоз, и обладает антипролиферативной и противоопухолевой активностью. Препарат оказывает противоопухолевое действие главным образом за счет ингибирования пути активации NF- κ B, связанного с клеточной пролиферацией, апоптозом и ангиогенезом [16]. Бортезомиб не метаболизируется почками, наличие ПН не влияет на его безопасность и эффективность. При применении бортезомиба не требуется коррекции дозы в зависимости от СКФ и от необходимости проведения ГД [17]. В настоящее время внедрение моноклональных антител к CD38 в схемы терапии пациентов как с впервые выявленной (ВВ) ММ, так и с ее рецидивом ведет к улучшению результатов лечения. Данные клинических случаев и серий клинических случаев терапии с включением даратумаба у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ и ПН, в том числе ГДЗПН, продемонстрировали безопасность и эффективность его применения с уменьшением частоты сеансов ГД, достижения независимости от него [1, 18].

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) на основе мелфалана 200 мг/м² с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) остается лечебным стандартом и должна

быть выполнена всем кандидатам на трансплантацию в 1-й линии терапии ММ [19]. Нарушение почечной функции, в том числе ГДЗПН, не является противопоказанием для проведения ВДХТ с ауто-ТГСК [2]. В эру индукционных схем противоопухолевой терапии на основе бортезомиба или моноклональных антител к CD38 уровень летальности, связанной с ауто-ТГСК, практически не отличается от показателей пациентов без нарушения почечной функции [20–22]. Проведение ауто-ТГСК при ПН коррелирует с улучшением почечной функции примерно у трети пациентов и достижением независимости от ГД у четверти [23, 24]. При СКФ <30 мл/мин/1,73 м² рекомендована редукция дозы мелфалана до 100–140 мг/м² [1].

В настоящей статье представлен опыт проведения ВДХТ с ауто-ТГСК больным ВВ ММ, у которых в дебюте проводились сеансы ГД.

Цель исследования — проанализировать эффективность и спектр нежелательных явлений при проведении ВДХТ с последующей ауто-ТГСК у пациентов с ВВ ММ, протекающей в дебюте с ГДЗПН (СКФ (СКД-EPI) <15 мл/мин/1,73 м²).

Материалы и методы

За период наблюдения с 2000 по 2020 г. в условиях клиники НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина получили комплексное лечение 39 пациентов с диагнозом ВВ ММ, протекающей в дебюте с ГДЗПН (СКФ <15 мл/мин/1,73 м²). Из них 29 (74,4 %) пациентов были моложе 65 лет и рассматривались как потенциальные кандидаты для выполнения ВДХТ с последующей ауто-ТГСК. Однако 3 (10,3 %) пациента умерли в процессе проведения индукционной противоопухолевой терапии, у 8 (27,6 %) пациентов наилучшим ответом на терапию 1-й линии было достижение стабилизации ММ, у 6 (20,7 %) — прогрессирование, у 5 (27,6 %) выполнение ауто-ТГСК было противопоказано из-за декомпенсации сопутствующей патологии.

В итоге ауто-ТГСК проведена у 7 (24,1 %) пациентов (4 мужчин, 3 женщины), медиана возраста составила 52 (46–59) года. Для расчета СКФ использовали формулу СКД-EPI [25]. Диагноз устанавливали согласно критериям IMWG 2014 г. [26]. При диагностировании ММ ранее 2014 г. ретроспективно проводили ревизию диагноза согласно современным критериям. Оценку противоопухолевого ответа и ПО проводили согласно критериям IMWG 2016 г. [2, 27]. Гематологический ответ (ГО) и ПО оценивали по окончании индукционного этапа противоопухолевой терапии, через 100 дней после выполнения ауто-ТГСК и далее согласно графику наблюдений.

Индукционную противоопухолевую терапию, заместительную почечную терапию, ауто-ТГСК проводили в условиях НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Все пациенты подписали информированное согласие. Сбор инициальных данных включал анамнез, физикальный осмотр, результаты лабораторных исследо-

ваний — уровень гемоглобина, β_2 -микроглобулина, кальция, креатинина, лактатдегидрогеназы, иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи, уровень СЛЦ в сыворотке крови, данные визуализационных методов исследования (рентгенологическое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная

томография, совмещенная с компьютерной томографией), данные молекулярно-генетических исследований, выполненных с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с использованием зондов к $t(4;14)$, $t(14;16)$, $del(17p)$. Сеансы ГД выполняли на оборудовании Fresenius (Германия) с использованием стационарного (4008) либо мобильного (Multifiltrat) варианта. Всем

Таблица 1. Общая характеристика первичных гемодиализзависимых больных множественной миеломой, которым выполнена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток ($n = 7$)

Table 1. General characteristics of primary hemodialysis-dependent multiple myeloma patients who received autologous hematopoietic stem cell transplantation ($n = 7$)

Показатель Parameter	Значение Value	Показатель Parameter	Значение Value
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	52 (36–59)	Медиана уровня гемоглобина (диапазон), г/л Median hemoglobin level (range), g/L	84,4 (51–113)
Число мужчин, n (%) Male, n (%)	4 (57,1)	Уровень кальция в сыворотке крови >2,65 ммоль/л, n (%) Blood calcium level >2.65 mmol/L, n (%)	5 (71,4)
Статус по шкале ECOG, n (%): ECOG status, n (%):		Уровень β_2 -микроглобулина $\geq 5,5$ мг/л, n (%) β_2 -microglobulin level ≥ 5.5 mg/L, n (%)	4 (57,1)
2	3 (42,9)	Медиана уровня лактатдегидрогеназы (диапазон), ЕД/л Median lactate dehydrogenase level (range), U/L	412,3 (171–521)
3	4 (57,1)	Медиана уровня креатинина (диапазон), мкмоль/л Median creatinine level (range), μ mol/L	614,9 (351–978)
Тип М-протеина, n (%): M-protein type, n (%):		Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ² Glomerular filtration rate (CKD-EPI), mL/min/1.73 m ²	9,19 (4–14)
A	1 (14,3)	Цитогенетический риск, n (%): Cytogenetic risk, n (%):	
G	3 (42,9)	высокий* high*	1 (14,3)
D	1 (14,3)	стандартный standard	5 (71,4)
G + A	1 (14,3)	нет данных no data	1 (14,3)
только СЛЦ only FLC	1 (14,3)	Остеодеструктивный синдром, n (%): Osteodestructive syndrome, n (%):	7 (100)
Медиана уровня М-протеина (диапазон), г/л Median M-protein level (range), g/L	34,9 (1–67,11)	экстрamedулярные плазмочитомы extramedullary plasmacytomas	0
Тип СЛЦ, n (%): FLC type, n (%):		плазмочитомы кости bone plasmacytomas	1 (14,3)
κ	6 (85,7)	Медиана плазматических клеток в миело- грамме (диапазон), % Median plasma cells count in bone marrow (range), %	49,3 (23–71)
λ	1 (14,3)		
Медиана уровня СЛЦ в сыворотке крови (диапазон), мг/л Median FLC level in blood (range), mg/L	36678,6 (1330–77670)		
Медиана уровня белка Бенс-Джонса в моче (диапазон), г/сут Median level of Bence-Jones protein in urine (range), g/day	3,5 (0,043–10,5)		
Стадия по Durie–Salmon, n (%): Durie–Salmon stage, n (%):			
IIIB	7 (100)		
Стадия по ISS, n (%): ISS staging, n (%):			
II	3 (42,9)		
III	4 (57,1)		
Стадия по R-ISS, n (%): R-ISS staging, n (%):			
II	3 (42,9)		
III	3 (42,9)		
нет данных no data	1 (14,3)		

*Наличие $del(17p)$, $t(4;14)$, $t(14;16)$.

Примечание. ECOG — Восточная кооперативная группа исследования рака; СЛЦ — свободные легкие цепи; ISS — Международная система стадирования; R-ISS — пересмотренная Международная система стадирования. * $del(17p)$, $t(4;14)$, $t(14;16)$ presence.

Note. ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; FLC — free light chains; ISS — International Staging System, R-ISS — Revised International Staging System.

больным в период проведения сеансов ГД проводили индукционную противоопухолевую терапию без коррекции доз лекарственных препаратов с использованием режимов VCD (бортезомиб + циклофосфан + дексаметазон), VCP (бортезомиб + циклофосфан + преднизолон), VAD (винкристин + доксорубицин + дексаметазон). Во избежание фильтрационных потерь и в целях сохранения необходимой эффективной концентрации применяемых лекарственных препаратов их введение проводили после завершения сеанса ГД [28]. Время до приживления нейтрофилов определяли как 1-й из 2 последовательных дней, в течение которых уровень нейтрофилов был выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$. Время до приживления тромбоцитов определяли как 1-й из 2 последовательных дней, когда уровень тромбоцитов достигал $20 \times 10^9/\text{л}$ без необходимости трансфузии тромбоконцентрата в течение 5-дневного периода. Степень тяжести нежелательных явлений определяли согласно критериям CTCAE, Version 5.0 [29]. Медиана наблюдения за пациентами на момент проведения анализа составила 19 (1–125) мес.

Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Четыре (57,1 %) пациента были мужского пола. У 3 (42,9 %) пациентов определялась секреция парапротеина G, у 1 (14,3 %) пациента детектирована секреция только СЛЦ. У 6 (85,7 %) пациентов преобладала секреция СЛЦ типа к. Медиана уровня СЛЦ в сыворотке крови составила 36678,6 (1330–77670) мг/л. Медиана уровня белка Бенс-Джонса в моче составила 3,5 г/сут. У 7 (100 %) пациентов диагностирована стадия ИИВ по Durie–Salmon. У 6 (85,7 %) пациентов проведено стадирование по системе R-ISS ввиду отсутствия данных о цитогенетическом исследовании или уровне лактатдегидрогеназы в дебюте заболевания у 1 (14,3 %) пациента, при этом III стадия диагностирована у 3 (42,9 %) больных. Гиперкальциемия (уровень кальция в сыворотке крови $>2,65$ ммоль/л) наблюдалась в 5 (71,4 %) случаях. Уровень β_2 -микроглобулина в сыворотке крови $\geq 5,5$ мг/л выявлен у 4 (57,1 %) пациентов, медиана уровня лактатдегидрогеназы составила 412,3 Ед/л. Медиана уровня креатинина на момент диагностики ММ составила 614,9 мкмоль/л. Медиана значений СКФ (СКД-EPI) в дебюте ММ составила 9,19 (4–14) мл/мин/1,73 м². Цитогенетическое исследование методом FISH выполнено у 6 (85,7 %) пациентов. При этом у 1 (14,3 %) пациента выявлена транслокация t(4;14), относящаяся к группе высокого цитогенетического риска. У 2 (28,4 %) пациентов выявлена транслокация t(11;14). Остеодеструктивный синдром подтвержден различными методами визуализации у 100 % пациентов, у 1 (14,3 %) диагностированы костные плазмоцитомы. Медиана уровня плазматических клеток по данным миелограммы составила 49,3 %, у 2 (28,6 %) пациентов число плазматических клеток в дебюте превышало 60 %.

Статистический анализ. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) рассчитывали от начала противоопухолевой терапии до рецидива, прогрессирования

ММ или смерти от любой причины. ОВ оценивали от даты начала противоопухолевой терапии до даты смерти от любой причины или последнего контакта с больным. Пациенты, у которых не произошло события, цензурировались на момент последнего визита. Показатели выживаемости рассчитывали с помощью метода Каплана–Майера. Результаты исследования подвергали статистической обработке с помощью программ IBM SPSS Statistics v.23.0 и StatTech v.4.0.4 (ООО «Статтех», Россия). Полученные данные оформляли графически. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Основные данные о процедуре программного ГД представлены в табл. 2. Медиана времени от начала ГД до старта противоопухолевой терапии составила 1 (0–9) день. При этом в среднем требовалось проведение 18 (3–49) сеансов до достижения независимости от ГД. Медиана времени до достижения независимости от ГД составила 39 (4–115) дней. У 4 (57,1 %) пациентов применяли полисульфоновые фильтры

Таблица 2. Основные данные о проводимой процедуре гемодиализа
Table 2. General characteristics of the hemodialysis

Показатель Parameter	Значение Value
Медиана времени от старта гемодиализа до начала индукционной терапии (диапазон), дни Median time from the start of hemodialysis to the start of induction therapy (range), days	1 (0–9)
Медиана числа сеансов гемодиализа (диапазон) Median number of hemodialysis sessions (range)	18 (3–49)
Медиана времени до достижения независимости от гемодиализа (диапазон), дни Median time to independence from hemodialysis (range), days	39 (4–115)
Достижение независимости от сеансов гемодиализа через 3 мес, n (%) Achieving independence from hemodialysis after 3 months, n (%)	7 (100)
Использование селективных мембран EMIc2, n (%) Use of selective EMIc2 membranes, n (%)	4 (57,1)
Биопсия подкожной жировой клетчатки, n (%) Subcutaneous fat biopsy, n (%)	1 (14,3)
Биопсия почки, n (%) Kidney biopsy, n (%)	2 (28,6)
Осложнения при проведении сеансов гемодиализа, n (%) Complications of hemodialysis, n (%)	0

Таблица 3. Основные характеристики индукционной противоопухолевой терапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у первичных гемодиализависимых больных множественной миеломой (n = 7)

Table 3. General characteristics of induction therapy and autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal failure requiring hemodialysis

Параметр Parameter	Значение Value
Индукционная терапия, n (%): Induction therapy, n (%):	
VCD	3 (42,9)
VCP	2 (28,6)
VAD	2 (28,6)
Медиана числа циклов индукционной терапии до выполнения ауто-ТГСК (диапазон), n Median number of induction therapy cycles before auto-HSCT (range), n	5 (3–6)
Индукционная летальность (первые 60 дней), n (%) Induction mortality (first 60 days), n (%)	0
Медиана времени от начала индукции до ауто-ТГСК (диапазон), дни Median time from the start of induction therapy to auto-HSCT (range), days	247 (150–313)
Сбор ГСК с использованием циклофосфамида, n (%) HSC collection using cyclophosphamide, n (%)	3 (42,9)
Медиана заготовленных ГСК (диапазон), $\times 10^6$ /кг CD34 ⁺ -клеток Median HSC (range), $\times 10^6$ /kg CD34 ⁺ cells	6,6 (3,16–18,84)
Доза мелфалана, n (%): Melphalan dose, n (%):	
120 мг/м ² *	1 (14,3)
120 мг/м ² *	
140 мг/м ²	2 (28,6)
140 мг/м ²	
200 мг/м ²	4 (57,1)
200 мг/м ²	
Тандемная ауто-ТГСК, n (%) Tandem auto-HSCT, n (%)	1 (14,3)
Поддерживающая терапия, n (%): Maintenance therapy, n (%):	
леналидомид lenalidomide	4 (57,1)
интерферон interferon	1 (14,3)
нет no	2 (28,6)

*Режим кондиционирования: мелфалан 120 мг/м² + бендамустин 100 мг/м².

Примечание. VCD – бортезомиб + циклофосфан + дексаметазон; VCP – бортезомиб + циклофосфан + преднизолон; VAD – винкристин + доксорубин + дексаметазон; ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ГСК – гемопоэтические стволовые клетки.

*Conditioning regimen: melphalan 120 mg/m² + bendamustine 100 mg/m².

Note. VCD – bortezomib + cyclophosphamide + dexamethasone; VCP – bortezomib + cyclophosphamide + prednisolone; VAD – vincristine + doxorubicin + dexamethasone; auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation; HSC – hematopoietic stem cells.

ЕМiC2 (Fresenius, Германия) с площадью поверхности мембраны 1,8 м² и способностью фильтрации веществ с молекулярной массой до 60 000 Да. Биопсию подкожной жировой клетчатки для исключения AL-амилоидоза выполнили 1 (14,3 %) пациенту, биопсию почки – 2 (28,6 %) пациентам. Во всех 2 случаях по результатам иммуногистохимического исследования биоптата почки подтверждена миеломная каст-нефропатия. Проведение ГД не сопровождалось развитием каких-либо осложнений.

Сведения об особенностях проведения индукционной противоопухолевой терапии и ауто-ТГСК представлены в табл. 3. В качестве индукционной терапии у 5 (71,4 %) пациентов использовались бортезомибсодержащие режимы (VCD, VCP). У 3 (42,9 %) пациентов химиомобилизация и сбор гемопоэтических стволовых клеток периферической крови проводились с использованием циклофосфамида 4 г/м². Медиана числа заготовленных CD34⁺-клеток составила $6,55 \times 10^6$ /кг. Предтрансплантационное кондиционирование мелфаланом в дозе 200 мг/м² проведено у 4 (57,1 %) пациентов, в дозе 140 мг/м² – у 2 (28,6 %). У 1 пациентки режим кондиционирования включал мелфалан 120 мг/м² и бендамустин 100 мг/м². Однократная ауто-ТГСК выполнена у 6 (86,7 %) пациентов, тандемная – у 1 (14,3 %).

Перед этапом ауто-ТГСК полная ремиссия (ПР) достигнута у 1 (14,3 %) пациента, очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) – у 3 (42,9 %), частичная ремиссия (ЧР) – у 3 (42,9 %). При оценке статуса ММ на 100-й день после ауто-ТГСК ПР достигнута у 2 (28,6 %) пациентов, ОХЧР – у 4 (57,1 %), ЧР сохранялась у 1 (14,3 %) пациента. У 3 (42,9 %) пациентов отмечено углубление ГО: 1 (14,3 %) пациент с ОХЧР достиг ПР, 2 (28,6 %) пациента с ЧР достигли ОХЧР после этапа ауто-ТГСК. Через 1 год после выполнения ауто-ТГСК у 1 больного с ОХЧР достигнута ПР в процессе проведения поддерживающей терапии леналидомидом (рис. 1).

Согласно критериям IMWG в общей сложности общего ПО в процессе индукционной терапии достигли все 7 (100 %) пациентов, включая 5 (71,4 %) с полным ПО (ППО), 1 (14,3 %) с частичным ПО (ЧПО) и 1 (14,3 %) с минимальным ПО (МПО).

При оценке ПО через 100 дней после проведения ауто-ТГСК у 6 (85,7 %) пациентов достигнут ППО, у 1 (14,3 %) сохранялся МПО, при этом 1 (14,3 %) пациент с ЧПО достиг ППО (рис. 2).

У пациентки, достигшей ЧР и МПО (СКФ (СКД-EPi) 18 мл/мин/1,73 м²) после этапа индукционной терапии, на всех других этапах сохранялись ЧР и МПО без улучшения ГО и ПО. ЧР сохранялась в течение 61 мес. У пациента с улучшением ГО до ОХЧР после выполнения ауто-ТГСК улучшились и показатели ПО с достижением ППО. Длительность ОХЧР составила 43 мес. Таким образом, проведение ауто-ТГСК привело к углублению как ГО, так и ПО у 1 (14,3 %) пациента, ГО – у 2 (28,6 %) пациентов.

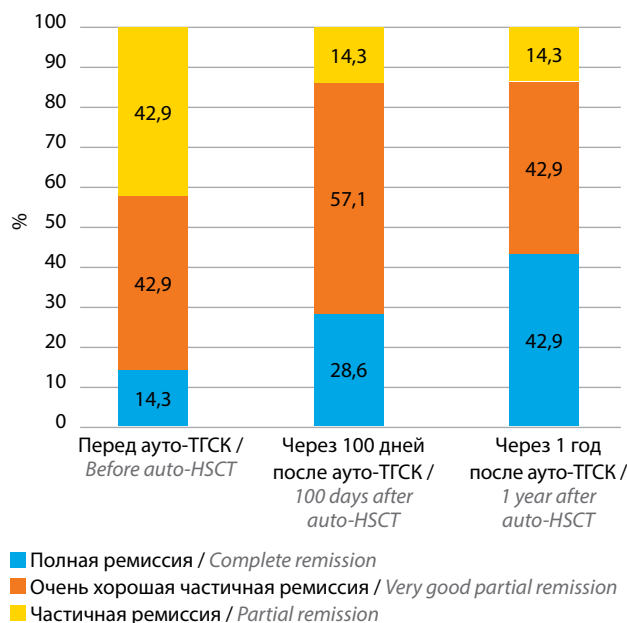


Рис. 1. Гематологический ответ на различных этапах терапии первичных гемодиализзависимых больных множественной миеломой, которым выполнялась аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК)
Fig. 1. Hematological response on various therapy phases in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal failure requiring hemodialysis who received autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT)

При анализе инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде у пациентов наиболее часто развивались фебрильная нейтропения (71,4 %) и мукозит III–IV степеней (71,4 %) (рис. 3). Медиана времени до приживления нейтрофилов (уровень нейтрофилов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$) составила 13 (9–15) дней, тромбоцитов (уровень тромбоцитов $>20 \times 10^9/\text{л}$) – 11 (9–16) дней. У 3 пациентов были показания к трансфузии эритроцитарной взвеси, медиана числа доз составила 2 (1–3), у 4 – к трансфузии тромбоконцентрата, медиана числа доз 3,5 (1–10). В среднем пациенты проводили в стационаре 27 (16–46) дней. В исследуемой группе не зафиксирована летальность, связанная с выполнением ауто-ТГСК.

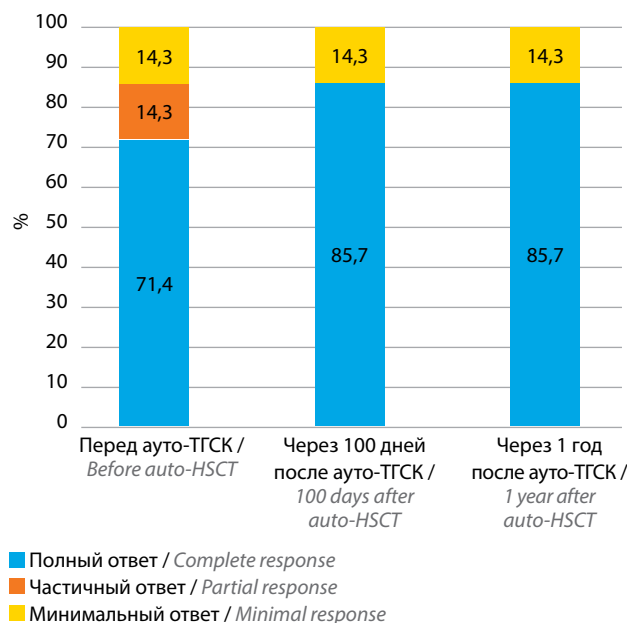


Рис. 2. Почечный ответ на различных этапах терапии первичных гемодиализзависимых больных множественной миеломой, которым выполнялась аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК)
Fig. 2. Renal response on various therapy phases in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal failure requiring hemodialysis who received autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT)

Медиана ВБП исследуемых пациентов составила 43 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 9–61 мес), 3-летняя ВБП – 68,6 % (95 % ДИ 21,3–91,2 %). Медиана ОВ составила 81 мес от начала наблюдения (95 % ДИ 9–125 мес), 3-летняя ОВ – 68,6 % (95 % ДИ 21,3–91,2 %). При медиане наблюдения 19 (1–125) мес умерли 2 (28,6 %) пациента. У всех больных причиной смерти стал рецидив ММ, который развился у 1 пациента через 36 мес после выполнения ауто-ТГСК и у 1 через 18 мес после выполнения тандемной ауто-ТГСК с развитием подтвержденных гистологически экстрамедуллярных плазмочитом с поражением кожи головы, шеи, грудной клетки.

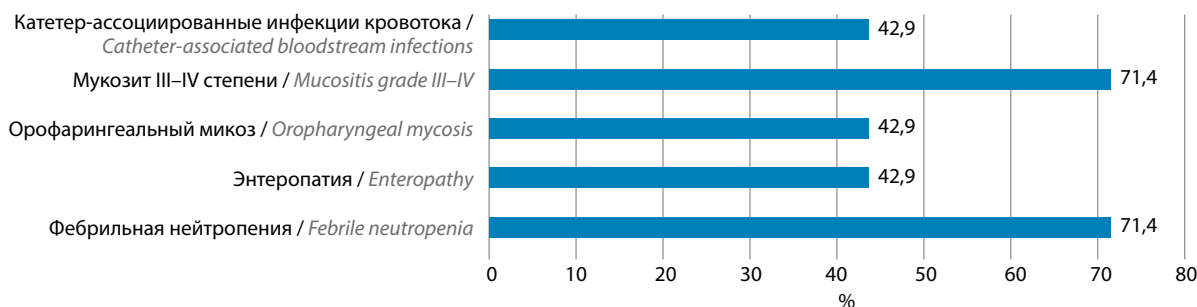


Рис. 3. Структура осложнений, развившихся в раннем посттрансплантационном периоде у первичных гемодиализзависимых больных множественной миеломой
Fig. 3. Complications in the early post-transplantation period in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal failure requiring hemodialysis

Обсуждение

Ранняя диагностика, незамедлительное начало индукционной противоопухолевой терапии, интенсивной сопроводительной терапии совместно с сеансами ГД для быстрого снижения уровня СЛЦ имеют решающее значение для успешного лечения пациентов с ВВ ММ, осложненной ГДЗПН. ПН — фактор неблагоприятного прогноза течения ММ, однако при разрешении ПН в процессе лечения прогноз существенно улучшается [5]. В качестве индукционной терапии ММ с ПН рекомендовано применение бортезомибсодержащих режимов. В данном исследовании в качестве индукции ремиссии у 5 (71,4 %) пациентов применялись режимы с включением бортезомиба. По результатам метаанализа, включающего данные 11 ретроспективных когортных исследований об эффективности бортезомиба у пациентов с ММ и ПН, частота достижения ГО и ПО была выше при проведении индукционной противоопухолевой терапии с включением бортезомиба. Общий ПО констатирован в 60,5 % случаев, при этом ППО достигнут у 54,5 % больных, получавших бортезомибсодержащую терапию [30].

Выполнение ВДХТ с ауто-ТГСК — стандарт терапии молодых пациентов с ВВ ММ. Сохранение ГДЗПН при достижении ГО не является противопоказанием для выполнения ауто-ТГСК. Проведение ауто-ТГСК способствует углублению противоопухолевого ответа в группе пациентов с ММ и ПН, в том числе ГДЗПН [31]. При СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² на момент выполнения ауто-ТГСК рекомендовано снижение дозы мелфалана до 100–140 мг/м². Это обусловлено результатами исследований, которые показали одинаковую эффективность терапии как при использовании мелфалана в дозе 200 мг/м², так и при сниженной дозировке при более низком уровне токсичности [1]. В исследовании французской группы SFGM-TC, изучавшей выполнение ауто-ТГСК в 1-й линии у пациентов с ММ и ПН (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) на момент выполнения ауто-ТГСК, при многофакторном анализе доза мелфалана 140 мг/м² коррелировала с улучшением ВБП (75 мес, $p = 0,005$) по сравнению с дозой 100 мг/м² и > 140 мг/м² [20]. Соответственно, применение в качестве режима кондиционирования мелфалана в дозе 140 мг/м² — оптимальная опция у пациентов с ММ и ПН.

В нашем исследовании из 29 потенциальных кандидатов для проведения ауто-ТГСК в итоге процедура выполнена 7 (24,1 %) пациентам. Все пациенты на момент выполнения ауто-ТГСК достигли как минимум МПО и не нуждались в проведении заместительной почечной терапии. Два (28,6 %) пациента, достигшие ЧПО и МПО на этапе индукционной терапии, в качестве режима кондиционирования получили мелфалан в дозе 140 мг/м², еще у 1 пациентки доза мелфалана составила 120 мг/м² в рамках комбинации мелфалан 120 мг/м² + бендамустин 100 мг/м². Проведение ауто-ТГСК привело к улучшению как ГО, так и ПО

у 1 (14,3 %) пациента, ГО — у 2 (28,6 %) пациентов. Однако выполнение ауто-ТГСК ассоциировано с повышенным риском развития осложнений, в основном в отношении фебрильной нейтропении и мукозита III–IV степеней, что может лимитировать ее выполнение в популяции пациентов с ММ и ПН, особенно у пациентов, нуждающихся в проведении ГД. Также у пациентов с ПН, в отличие от пациентов без нее, в посттрансплантационном периоде чаще развиваются осложнения со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем [32].

Безопасность и эффективность выполнения ауто-ТГСК у пациентов с ММ, осложненной ГДЗПН, изучены в ретроспективном исследовании DIADEM. С 1997 по 2017 г. в базе данных EBMT зарегистрировано 109 959 пациентов с ММ, которым была выполнена ауто-ТГСК, в том числе 118 пациентов с ГДЗПН. Медиана возраста составила 57 лет, 59 % пациентов — мужчины. У 110 пациентов проводились сеансы ГД, у 8 — перитонеальный диализ. У 57 % пациентов диагностирована ММ с вовлечением легких цепей. В качестве индукционной терапии 62 % пациентов получили бортезомибсодержащие схемы. Медиана ВБП после выполнения ауто-ТГСК составила 35 мес, медиана ОВ — 102 мес. После выполнения ауто-ТГСК 20 % пациентов перестали нуждаться в проведении ГД. Показатели 30-дневной и 100-дневной летальности, связанной с проведением ауто-ТГСК, составили 0,0 и 0,9 % соответственно. Низкие показатели летальности, связанной с трансплантацией, а также высокие показатели ВБП и ОВ подтверждают целесообразность выполнения ауто-ТГСК у пациентов с ГДЗПН [33].

В нашем исследовании наиболее часто в раннем посттрансплантационном периоде наблюдались фебрильная нейтропения (71,4 %) и мукозит III–IV степеней (71,4 %). Эти результаты сопоставимы с ранее опубликованными [34, 35].

Анализ имеет ряд ограничений. Исследование носит ретроспективный характер, из-за небольшой выборки не удалось изучить возможную корреляцию между исходными прогностическими характеристиками и достижением противоопухолевого ответа и ПО. В анализируемой выборке не было случаев, когда ВДХТ с последующей ауто-ТГСК выполнялась пациентам, у которых сохранялась потребность в проведении сеансов ГД на момент выполнения ауто-ТГСК.

Заключение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что выполнение ВДХТ с последующей ауто-ТГСК — эффективный и безопасный метод лечения пациентов с ВВ ММ, протекающей в дебюте с ГДЗПН. В исследуемой группе больных летальность, связанная с проведенной ауто-ТГСК, отсутствовала, а развившиеся нежелательные явления были предсказуемыми. Проведение ауто-ТГСК обеспечило углубление противоопухолевого ответа и ПО.

Полученные результаты во многом обусловлены своевременным началом как противоопухолевого лекарственного лечения, так и заместительной почечной терапии. Персонализированный и мультидисциплинарный подходы к ведению этой категории

пациентов наряду с тщательным мониторингом осложнений в раннем посттрансплантационном периоде, несомненно, важны и обеспечивают улучшение как непосредственных, так и отдаленных результатов терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dimopoulos M.A., Merlini G., Bridoux F. et al. Management of multiple myeloma-related renal impairment: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2023;24(7):e293–311. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00223-1
- Dimopoulos M.A., Sonneveld P., Leung N. et al. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1544–57. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.0044
- Chen X., Luo X., Zu Y. et al. Severe renal impairment as an adverse prognostic factor for survival in newly diagnosed multiple myeloma patients. *J Clin Lab Anal* 2020;34(9):e23416. DOI: 10.1002/jcla.23416
- Dimopoulos M.A., Delimpasi S., Katodritou E. et al. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Ann Oncol* 2014;25(1):195–200. DOI: 10.1093/annonc/mdt483
- Eleutherakis-Papaikakou V., Bamias A., Gika D. et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma* 2007;48(2):337–41. DOI: 10.1080/10428190601126602
- Tsakiris D.J., Stel V.S., Finne P. et al. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(4):1200–6. DOI: 10.1093/ndt/gfp679
- Braet P., Sartò G.V.R., Pirovano M. et al. Treatment of acute kidney injury in cancer patients. *Clin Kidney J* 2021;15(5):873–84. DOI: 10.1093/ckj/sfab292
- Bridoux F., Leung N., Belmouaz M. et al. Management of acute kidney injury in symptomatic multiple myeloma. *Kidney Int* 2021;99(3):570–80. DOI: 10.1016/j.kint.2020.11.010
- Leung N., Bridoux F., Batuman V. et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group [published correction appears in *Nat Rev Nephrol* 2019;15(2):121]. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(1):45–59. PMID: 30510265. DOI: 10.1038/s41581-018-0077-4
- Dimopoulos M.A., Kastritis E., Rosinol L. et al. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22(8):1485–93. DOI: 10.1038/leu.2008.131
- Ying W.Z., Sanders P.W. Mapping the binding domain of immunoglobulin light chains for Tamm–Horsfall protein. *Am J Pathol* 2001;158(5):1859–66. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64142-9
- Stringer S., Basnayake K., Hutchison C., Cockwell P. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res* 2011;2011:493697. DOI: 10.1155/2011/493697
- Gonsalves W.I., Leung N., Rajkumar S.V. et al. Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2015;5(3):e296. DOI: 10.1038/bcj.2015.20
- Рехтина И.Г., Менделеева Л.П. Современные подходы к лечению больных множественной миеломой с почечной недостаточностью: вопросы и доказательства. *Терапевтический архив* 2017;89(7):112–7. DOI: 10.17116/terarkh2017897112-117
- Rekhtina I.G., Mendeleva L.P. Current approaches to treating of patients with multiple myeloma with renal failure: questions and proofs. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(7):112–7. (In Russ.) DOI: 10.17116/terarkh2017897112-117
- Bachmann F., Schreder M., Engelhardt M. et al. Kinetics of renal function during induction in newly diagnosed multiple myeloma: results of two prospective studies by the German Myeloma Study Group DSM. *Cancers (Basel)* 2021;13(6):1322. DOI: 10.3390/cancers13061322
- Robak P., Robak T. Bortezomib for the treatment of hematologic malignancies: 15 years later. *Drugs R D* 2019;73–92. DOI: 10.1007/s40268-019-0269-9
- Oortgiesen B.E., Azad R., Hemmelder M.H. et al. The impact of the introduction of bortezomib on dialysis independence in multiple myeloma patients with renal impairment: a nationwide Dutch population-based study. *Haematologica* 2018;103(7):e311–4. DOI: 10.3324/haematol.2017.184754
- Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Тимофеева О.Л. и др. Применение даратумаба в терапии пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной диализ-зависимой почечной недостаточностью: обзор литературы и клиническое наблюдение. *MD-Onco* 2023;3(3):48–56. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-48-56
- Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Timofeeva O.L. et al. Use of daratumumab in therapy of patients with newly diagnosed multiple myeloma complicated by dialysis-dependent kidney failure: literature review and clinical observation. *MD-Onco* 2023;3(3):48–56. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-48-56
- Dimopoulos M.A., Moreau P., Terpos E. et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [published correction appears in *Ann Oncol* 2022;33(1):117]. *Ann Oncol* 2021;32(3):309–22. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.10.001
- Augeul-Meunier K., Chretien M.L., Stoppa A.M. et al. Extending autologous transplantation as first line therapy in multiple myeloma patients with severe renal impairment: a retrospective study by the SFGM-TC. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(6):749–55. DOI: 10.1038/s41409-018-0122-8
- Kumar L., Chellapuram S.K., Dev R. et al. Induction therapy with novel agents and autologous stem cell transplant overcomes the adverse impact of renal impairment in multiple myeloma. *Clin Hematol Int* 2019;1(4):205–19. DOI: 10.2991/chi.d.190805.003
- Li A., Atenafu E., Bernard R. et al. Toxicity and survival outcomes of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal insufficiency: an institutional comparison between two eras. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(3):578–85. DOI: 10.1038/s41409-019-0697-8
- Parikh G.C., Amjad A.I., Saliba R.M. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation may reverse renal failure in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(7):812–6. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.03.021
- Mahindra A., Hari P., Fraser R. et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma patients with renal insufficiency: a center for international blood and marrow transplant research analysis. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(12):1616–22. DOI: 10.1038/bmt.2017.198
- Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [published correction appears in *Ann Intern Med* 2011;155(6):408]. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604–12. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006

26. 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
27. 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:e328–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6
28. Громова Е.Г., Зейналова П.А., Любимова Н.В. и др. Опыт селективной элиминации свободных легких цепей иммуноглобулинов у пациентов с моноклональными гаммапатиями. *Онкогематология* 2019;14(2):8–12. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-8-12
Gromova E.G., Zeynalova P.A., Lubimova N.V. et al. The experience of free light chains of immunoglobulin elimination in patients with monoclonal gammopathies. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(2):8–12. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-8-12
29. Freitas-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE – Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)* 2021;112(1):90–2. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009
30. Zhu W., Chen W. Bortezomib-based treatment for multiple myeloma patients with renal impairment: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(46):e5202. DOI: 10.1097/MD.0000000000005202
31. Scheid C., Sonneveld P., Schmidt-Wolf I.G. et al. Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: a subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Haematologica* 2014;99(1):148–54. DOI: 10.3324/haematol.2013.087585
32. Swiss K., Patel S., Culos K. et al. Melphalan 200 mg/m² in patients with renal impairment is associated with increased short-term toxicity but improved response and longer treatment-free survival. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(10):1337–41. DOI: 10.1038/bmt.2016.136
33. Waszczuk-Gajda A., Gras L., de Wreede L.C. et al. Safety and efficacy of autologous stem cell transplantation in dialysis-dependent myeloma patients – the DIADEM study from the chronic malignancies working party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2023;58(4):424–9. DOI: 10.1038/s41409-023-01915-7
34. St Bernard R., Chodirker L., Masih-Khan E. et al. Efficacy, toxicity and mortality of autologous SCT in multiple myeloma patients with dialysis-dependent renal failure. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(1):95–9. DOI: 10.1038/bmt.2014.226
35. Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Соловьев М.В. и др. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе с поражением почек. *Клиническая онкогематология* 2022;15(1):97–106. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-97-106
Firsova M.V., Mendeleva L.P., Solov'ev M.V. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma with renal impairment. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical oncohematology* 2022;15(1):97–106. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-97-106

Вклад авторов

Ю.И. Ключагина, П.А. Зейналова, Е.Г. Громова, Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, окончательное одобрение рукописи. Все авторы внесли равный вклад.

Authors' contributions

Yu.I. Kliuchagina, P.A. Zeynalova, E.G. Gromova, T.T. Valiev: concept and design development, provision of research materials, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval. All the authors equally participated.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.И. Ключагина / Yu.I. Kliuchagina: <https://orcid.org/0000-0003-2748-9208>

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

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. 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 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Протокол № 24-23 от 07.12.2023.

Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University). Protocol No. 24-23 dated 07.12.2023.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-122-131>

Фолликулярная лимфома педиатрического типа: обзор литературы и представление редкого клинического случая

А.С. Волкова¹, Т.Т. Валиев^{1,2}, Д.С. Абрамов³, А.В. Тараканова³, А.А. Оджарова¹, Ю.Е. Рябухина⁴, П.А. Зейналова^{2,4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23;

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

⁴Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Фолликулярная лимфома является одной из наиболее часто встречающихся неходжкинских лимфом у взрослых. Одним из достаточно редких вариантов фолликулярной лимфомы является фолликулярная лимфома педиатрического типа. Данный вариант, несмотря на название, диагностируется не только у детей, но и среди молодых взрослых. Для фолликулярной лимфомы педиатрического типа свойственны ранние (I, II) стадии, отсутствие или слабая экспрессия BCL2, преимущественное отсутствие транслокации t(14;18)(q32;q21). Тактика лечения широко варьирует от радикального хирургического удаления опухоли с последующим наблюдением до химиоиммунотерапии с ритуксимабом.

В настоящей статье приводится клиническое наблюдение распространенной фолликулярной лимфомы педиатрического типа (III стадия) у больного 5 лет. С использованием комбинированного подхода к лечению (проведение операции с последующей иммунохимиотерапией) удалось достичь полного метаболического ответа, который сохраняется больше года.

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

Для цитирования: Волкова А.С., Валиев Т.Т., Абрамов Д.С. и др. Фолликулярная лимфома педиатрического типа: обзор литературы и представление редкого клинического случая. Онкогематология 2024;19(3):122–31.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-122-131>

Pediatric follicular lymphoma: literature review and presentation of a rare clinical case

A.S. Volkova¹, T.T. Valiev^{1,2}, D.S. Abramov³, A.V. Tarakanova³, A.A. Odzharova¹, Yu.E. Ryabukhina⁴, P.A. Zeynalova^{2,4}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

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

³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117197, Russia;

⁴Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

Follicular lymphoma is one of the most common non-Hodgkin's lymphomas in adults. One of the rather rare variants of follicular lymphoma is pediatric follicular lymphoma. This variant, despite the name, is diagnosed not only in children, but also among young adults. Pediatric follicular lymphoma is characterized by early (I, II) stages, the absence or weak BCL2 expression, and the predominant absence of t(14;18)(q32;q21) translocation. Treatment tactics vary widely from radical surgical tumor resection with subsequent follow-up to chemoimmunotherapy with rituximab.

This article presents a clinical case of advanced pediatric follicular lymphoma (stage III) in a 5-year-old patient. Using a combined treatment approach (surgery followed by immunochemotherapy) allowed to achieve a complete metabolic response which lasts more than a year.

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

For citation: Volkova A.S., Valiev T.T., Abramov D.S. et al. Pediatric follicular lymphoma: literature review and presentation of a rare clinical case. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3):122–31. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-122-131>

Введение

Фолликулярная лимфома (ФЛ) составляет до 35 % всех неходжкинских лимфом у взрослых и до 70 % среди индолентных лимфом. Как правило, медиана возраста на момент диагностики составляет 65 лет, однако описаны случаи развития заболевания и в более раннем возрасте. Так, индийская исследовательская группа описала ФЛ в группе из 28 пациентов в возрасте от 18 до 40 лет. Заболевание характеризуется длительным индолентным течением, а также, несмотря на достигнутые успехи в терапии ФЛ, неизбежным наступлением рецидива [1].

Для больных ФЛ наиболее характерна картина асимптомной, длительно персистирующей лимфаденопатии. Часто (примерно у 70 % пациентов) отмечается вовлечение костного мозга. В-симптомы, а также повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) встречаются редко – менее чем в 20 % случаев. При ФЛ возможно поражение как нодальных, так и экстра nodальных зон. Одной из особых локализаций ФЛ является тонкий кишечник, в случае его изолированного вовлечения ФЛ характеризуется благоприятным прогнозом [2].

Морфологическая картина при ФЛ представлена прежде всего утратой нормальной архитектоники лимфатического узла с формированием нодулоподобных структур опухолевыми клетками. Неопластические клетки представлены центроцитами (от небольшого до среднего размеров) и центробластами (крупные клетки). Согласно классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2022), в основе определения цитологического типа при ФЛ лежат число центробластов и наличие/отсутствие центроцитов (табл. 1) [3, 4].

Иммуногистохимические особенности ФЛ представлены экспрессией поверхностных иммуноглобулинов (IgM, IgD, IgG), В-линейных антигенов (CD19, CD20, CD22, CD79a). Высокоспецифична экспрессия антигена BCL2, также возможна вариабельная экспрессия CD10, BCL6. Пролиферативная активность, анализируемая по маркеру Ki-67, вариабельна: так, при цитологических типах 1–2 Ki-67 составляет менее 20 %, а при цитологическом типе 3 – от 40 до 90 % [5, 6].

Не менее чем у 85 % пациентов с ФЛ определяется транслокация t(14;18)(q32;q21), что приводит к гиперэкспрессии BCL2, относящегося к семейству белков, ингибирующих апоптоз. Важно отметить, что данная

транслокация выявляется также у небольшого числа здоровых людей, но к развитию заболевания не приводит. Всего у 5 % пациентов транслокация t(14;18)(q32;q21) является единственным генетическим событием: считается, что в патогенетической цепи развития ФЛ их должно быть несколько. Так, практически у всех пациентов с ФЛ выявляются изменения в генах, регулирующих эпигенетические процессы. Наиболее часто такие изменения представлены мутациями в генах, модифицирующих хроматин (*KMT2D*, *CREBBP*, *EZH2*) [7].

Таблица 1. Диагностические критерии цитологических типов фолликулярной лимфомы

Table 1. Diagnostic criteria for cytological types of follicular lymphoma

Тип Type	Доля центробластов, % Proportion of centroblasts, %	Центроциты Centrocytes
1	0–5	Отсутствуют Absent
2	6–15	Отсутствуют Absent
3A	>15	Есть Present
3B	>15	Отсутствуют Absent

Одной из особенностей ФЛ, влияющей на тактику лечения и прогноз заболевания, является возможность трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому. С течением ФЛ вероятность развития этого события увеличивается на 2 % каждый год. Трансформацию можно заподозрить при развитии быстро прогрессирующей лимфаденопатии, появлении экстра nodальных очагов, В-симптомов, гиперкальциемии, нарастании уровня ЛДГ и отсутствии ответа на инициальную терапию [2].

В настоящее время подходы к терапии ФЛ разнообразны и зависят преимущественно от активности опухолевого процесса (распространенности заболевания, максимальных размеров лимфатических узлов, наличия экстра nodальных очагов и В-симптомов, биохимической активности опухоли). Тактика ведения больных с низкой активностью опухолевого процесса включает динамическое наблюдение (преимущественно у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями), лучевую терапию (при локальных стадиях

заболевания), монотерапию ритуксимабом [5]. Важно отметить, что выживаемость пациентов с ФЛ значительно повысилась с внедрением в схемы терапии ритуксимаба. Так, по данным С. Sarkozy и соавт., в эпоху применения ритуксимаба 10-летняя общая выживаемость больных ФЛ составляет 80 %. И с учетом низкой токсичности этого препарата рекомендовано его использование в рамках поддерживающей терапии после завершения основного этапа лечения [8].

В свою очередь, у больных с высокой активностью опухолевого процесса предпочтительным методом лечения является иммунохимиотерапия, представленная комбинацией ритуксимаба с различными схемами препаратов: СНОР (циклофосфамид, доксорубин, преднизолон, винкристин), СVP (циклофосфамид, винкристин, преднизолон), FCM (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон). Высокие показатели выживаемости были получены Р. Mondello и соавт. при сравнительной оценке 2 режимов терапии: R-V (ритуксимаб, бендамустин) и R-СНОР (ритуксимаб, схема СНОР). При полученном равном числе ремиссий (97 и 96 % соответственно) у пациентов группы R-V частота нежелательных явлений была ниже: значитель-

но реже отмечалось развитие гематологической токсичности, инфекционных осложнений, периферической полинейропатии, кожной токсичности. Полученные данные позволяют применять схему R-V в качестве 1-й линии терапии [9].

Фолликулярная лимфома педиатрического типа (ФЛП) представляет собой клинически, морфоиммунологически и цитогенетически особый вариант ФЛ (табл. 2).

Наиболее часто ФЛП диагностируется у детей в возрасте от 11 до 17 лет, однако в литературе описаны случаи заболевания как у детей раннего возраста, так и среди взрослой популяции больных. Так, А. Jг Louis-saint и соавт. описали 26 случаев ФЛП у пациентов в возрасте от 4 до 60 лет. Важно подчеркнуть, что подтверждение диагноза ФЛП определяет не возрастная группа пациента, а совокупность характеристик, полученных при проведении гистологического, иммуногистохимического и цитогенетического исследований [10].

Фолликулярная лимфома педиатрического типа представлена преимущественно локализованными (I, II) стадиями заболевания, до 80 % случаев – с вовлечением лимфатических узлов области головы и шеи,

Таблица 2. Сравнительная характеристика «классической» фолликулярной лимфомы и фолликулярной лимфомы педиатрического типа
Table 2. Comparative characteristics of the “classical” follicular lymphoma and pediatric type follicular lymphoma

Признак Characteristic	Фолликулярная лимфома педиатрического типа Pediatric type follicular lymphoma	«Классическая» фолликулярная лимфома “Classical” follicular lymphoma
Возраст Age	До 25 лет (как правило) Under 25 years (usually)	Старше 30 лет Over 30 years
Пол Gender	Мужской: женский 10:1 Male: female 10:1	В равной степени Equal
Распространенность в дебюте заболевания Prevalence of the disease at the onset	Локализованные стадии (I, II) Localized stages (I, II)	Чаше распространенные стадии (III, IV) Advanced stages (III, IV)
Экстранодальное вовлечение Extranodal involvement	Редко Rare	Часто, преимущественно костный мозг Often (bone marrow mostly)
Гистологические характеристики Histological features	Агрегаты атипичных бластоидных клеток с фолликулярным паттерном с картиной «звездного неба» Aggregates of atypical blastoid cells with a follicular pattern with a “starry sky” pattern	Центроциты, центробласты Centrocytes, centroblasts
Иммуногистохимические и цитогенетические особенности Immunohistochemical and cytogenetic features	Утрата экспрессии BCL2, отсутствие реаранжировки BCL2, BCL6 Loss of BCL2 expression, lack of BCL2, BCL6 rearrangement	Стойкая экспрессия BCL2, наличие транс- локации t(14;18)(q32;q21), до 15 % – пере- стройка гена BCL6 Expression of BCL2, presence of t(14;18)(q32;q21) translocation, up to 15 % – BCL6 gene rearrangement
Генетический профиль Genetic features	Отсутствие мутации в эпигенетических регуляторах Absence of mutation in epigenetic regulators	Наличие мутаций в регуляторах эпигенеза The presence of mutations in the epigenesis regulators
Исход заболевания и прогноз Disease outcome and prognosis	Прогноз заболевания благоприятный с минимальной вероятностью рецидива The disease prognosis is favorable with a minimal probability of relapse	Интермиттирующее течение болезни с чередованием рецидивов и ремиссий Intermittent course of the disease with alternating relapses and remissions

в 5–10 % случаев — с поражением подмышечных или паховых лимфатических узлов. Значительно реже, чем при «классической» ФЛ, отмечается наличие экстранодальных очагов — описаны случаи поражения яичек, органов брюшной полости, костного мозга [11–14].

Морфологическая картина ФЛП часто представлена цитологическим типом 3В, однако в некоторых случаях при гистологическом исследовании центробласты отсутствуют, а вместо них выявляются бластоидные клетки среднего размера. Иммуногистохимические характеристики ФЛП представлены экспрессией CD10, BCL6, CD20 и CD79a. Как правило, для ФЛП не характерна реаранжировка гена *BCL2*, но в небольшом количестве случаев описана экспрессия белка BCL2 с низкой интенсивностью. Как правило, экспрессия BCL2 чаще встречается у пациентов старше 12 лет с распространенными стадиями заболевания [15, 16].

Для ФЛП характерна высокая пролиферативная активность — индекс Ki-67 составляет не менее 30 %, а в большинстве случаев — от 40 до 90 %. Экспрессия MUM1/IRF4 обычно не выявляется, однако в литературе описаны случаи MUM1-позитивной ФЛП: так, Q. Liu и соавт. описали 8 случаев ФЛП с вовлечением кольца Пирогова–Вальдейера с выявленной в 100 % экспрессией MUM1 [17]. В 2019 г. был описан новый характерный для ФЛП маркер — *FOXP-1*, относящийся к семейству транскрипционных факторов FOX

и регулирующий развитие и функционирование клеток В-линейной природы [18].

Одна из основных цитогенетических особенностей ФЛП — отсутствие транслокации t(14;18)(q32;q21). Также в отличие от «классической» ФЛ для ФЛП не характерны мутации в эпигенетических модификаторах *CREBBP*, *EZH2* и *KMT2D*. В недавних исследованиях геномного ландшафта ФЛП показано наличие мутаций в генах *TNFRSF14*, *MAP2K1* и *IRF8*, регулирующих процессы клеточной пролиферации и дифференцировки [19].

Подходы к терапии ФЛП с учетом редкой встречаемости данного варианта заболевания, преимущественно представленного локализованными формами, не разработаны. В мировой литературе описаны различные подходы — от хирургического иссечения пораженных лимфатических узлов с последующим наблюдением до использования лучевой терапии, иммунотерапии ритуксимабом, полихимиотерапии (преимущественно R-CHOP-подобных схем) как в монокрежиме, так и в комбинации данных опций (табл. 3). Важно понимать, что в отличие от «классической» ФЛ, характеризующейся индолентным течением с неизбежным развитием рецидива, при ФЛП возможно наступление долгосрочной ремиссии.

С учетом достаточно редкой встречаемости ФЛП (1 % всех неходжкинских лимфом у детей, обычно представлена локализованными стадиями заболевания

Таблица 3. Подходы к терапии фолликулярной лимфомы педиатрического типа

Table 3. Treatment approaches for pediatric type follicular lymphoma

Исследование Trial	Число пациентов Number of patients	Терапия Treatment	Результат лечения Result
Y. Liu и соавт., 2021 [20] Y. Liu et al., 2021 [20]	2	Иссечение образования с последующей наблюдательной тактикой Excision of the tumour followed by observational tactics	Длительность наблюдения от 10 до 25 мес. Оба пациента наблюдаются без признаков рецидива The follow-up duration from 10 to 25 months. Both patients are observed without signs of relapse
E. Smyth и соавт., 2019 [21] E. Smyth et al., 2019 [21]	1	Лучевая терапия суммарной очаговой дозой 36 Гр Radiotherapy, cumulative dose 36 Gy	Полный метаболический ответ, сохраня- ющийся более 6 мес Complete metabolic response lasting more than 6 months
I. Oschlies и соавт., 2010 [22] I. Oschlies et al., 2010 [22]	25	Полихимиотерапия (NHL-BFM 90, NHL-BFM 95 и B-NHL BFM 04) Polychemotherapy (NHL-BFM 90, NHL-BFM 95 and B-NHL BFM 04)	5-летняя общая выживаемость 96 ± 4 % 5-year overall survival 96 ± 4 %
R. Kumar и соавт., 2011 [23] R. Kumar et al., 2011 [23]	6	Полихимиотерапия (R-CHOP, R-CVP), лучевая терапия, радиоиммунотерапия (ибритумомаб тиуксетан) Polychemotherapy (R-CHOP, R-CVP), radiotherapy, radioimmunotherapy (ibritumomab tiuxetan)	Бессобытийная выживаемость 83 % (длительность наблюдения 34 мес) Event-free survival 83 % (follow-up — 34 months)

Примечание. R-CHOP — ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, преднизолон, винкристин; R-CVP — ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, преднизолон.

Note. R-CHOP — rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisolone, vincristine; R-CVP — rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone.

с вовлечением шейных лимфатических узлов) каждое новое клиническое наблюдение представляет несомненный интерес с точки зрения подходов к диагностике и выбору тактики лечения.

Клинический случай

Больной III., 5 лет, — ребенок от 1-й беременности, 1-х самостоятельных родов на 37-й неделе. Рост при рождении 47 см, масса 2750 г. Рос и развивался по возрасту, отмечались частые острые респираторные вирусные инфекции (до 7 раз в год). Наследственность по онкологическим заболеваниям отягощена: у деда по линии отца — рак предстательной железы, у прабабушки по линии матери — рак толстой кишки.

В сентябре 2022 г. больной был консультирован хирургом по поводу гидроцеле слева. Проведена операция (08.09.2022) — иссечение гидроцеле слева, ревизия левого яичка, биопсия придатка яичка и яичка. При цитологическом и цитохимическом исследованиях мазков-отпечатков биоптата яичка и придатка яичка морфоцитохимическая картина была подозрительна в отношении злокачественного лимфопролиферативного заболевания.

В октябре 2022 г. больной поступил в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. При поступлении состояние средней степени тяжести, стабильное. Температура тела нормальная. Кожа и видимые слизистые оболочки не изменены. Периферические лимфатические узлы при осмотре и пальпации не увеличены. Сердечно-сосудистая и дыхательная системы без патологии. Печень и селезенка при пальпации и перкуссии нормальных размеров. При осмотре мошонки отмечено увеличение ее размера слева, левое яичко около 4 см, плотное, умеренно болезненное. Правое яичко без особенностей. Стул 1 раз в сутки, оформленный. Мочевыделение регулярное, безболезненное.

В общем и биохимическом анализах крови показатели в пределах референсных значений, уровень ЛДГ 202 Ед/л. При дальнейшем обследовании больного с подозрением на лимфопролиферативное заболевание проведено цитологическое исследование костного мозга и спинномозговой жидкости; признаков опухолевого поражения не отмечено.

Результат ультразвукового исследования: левое яичко в мошонке, увеличено в размере до $33,7 \times 20,0 \times 26,9$ мм, округлой формы, паренхима неоднородной эхогенности за счет извитых гипэхогенных участков и центральной зоны сниженной эхогенности $18,4 \times 21,0$ мм, по нижнему краю — округлая зона $7,2 \times 8,5$ мм. При цветовом доплеровском картировании отмечается выраженная васкуляризация. Головка несколько отечная, 9×5 мм, однородная. На уровне верхнего края левого яичка — жидкостная зона 6×9 мм. Семенной канатик несколько утолщен до 6 мм, с расширенными венами.

Правое яичко в мошонке, размером $16 \times 7 \times 13$ мм, паренхима и фоновая структура однородные. Головка размером $5,7 \times 6,5$ мм, не изменена. По нижнему краю — жидкость до $0,7$ см³.

Выявленные изменения соответствовали поражению левого яичка при лимфопролиферативном заболевании.

Результат позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (от 14.11.2022): в левом яичке отмечается накопление радиофармацевтического препарата (РФП) до SUV_{max} (standardized uptake value, стандартизированный уровень накопления) 6,52, размер левого яичка 25×20 мм, наблюдается жидкость в мошонке; правое яичко не увеличено, жидкость не определяется. Предстательная железа нормального размера, без узловых образований. В мезентериальных лимфатических узлах с тенденцией к слиянию в конгломераты, накопление РФП до SUV_{max} 4,99, примерные размеры до 19×14 мм. Лимфатические узлы забрюшинного пространства, малого таза не увеличены, без очагового метаболлизма. Пахово-бедренные с обеих сторон до 8×7 мм с SUV_{max} 1,57 (слева), более вероятно реактивного характера.

В костном мозге диффузный неоднородный метаболлизм без явных очагов, без изменений по данным компьютерной томографии. Накопление РФП в нисходящем отделе аорты до SUV_{max} 1,26, в паренхиме правой доли печени — 1,89. При исследовании распределения РФП в других органах и тканях признаков гиперметаболизма, характерного для опухоли, не выявлено (рис. 1).

В ходе пересмотра гистологических препаратов биоптата яичка в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева в исследованном материале ткани яичка был выявлен инфильтрат с интерстициальным распространением и стиранием гистархитектуры органа. Клетки инфильтрата формировали мелкие округлые «штампованные» фолликулоподобные структуры со слабовыраженной мантийной зоной и центрами с низкой митотической активностью. Клеточный состав центров был представлен крупными полигональными элементами, напоминающими центробласты, единичными клетками с полигональными ядрами по типу центроцитов, среди которых рассеяны крупные активные макрофаги с апоптотическими тельцами в цитоплазме (рис. 2).

Вторым этапом было выполнено иммуногистохимическое исследование. Клетки инфильтрата преимущественно были представлены CD20-положительными В-лимфоцитами. Клетки фолликулов, помимо экспрессии CD20, демонстрировали выраженную диффузную экспрессию BCL6 и распространенную экспрессию CD10 низкой интенсивности при отсутствии BCL2. Индекс Ki-67, наиболее выраженный в герминативных центрах, достигал 70 %. Внутри фолликулов отмечена нежная CD23-положительная сеть фолликулярных дендритных клеток. Отсутствовала экспрессия MUM1, CD34, CD117, TdT, единичные Т-лимфоциты экспрессировали CD3 и CD5 (рис. 3).

С учетом морфологической картины и иммунофенотипа лимфоидного инфильтрата имеет место первично-тестикулярная ФЛП.

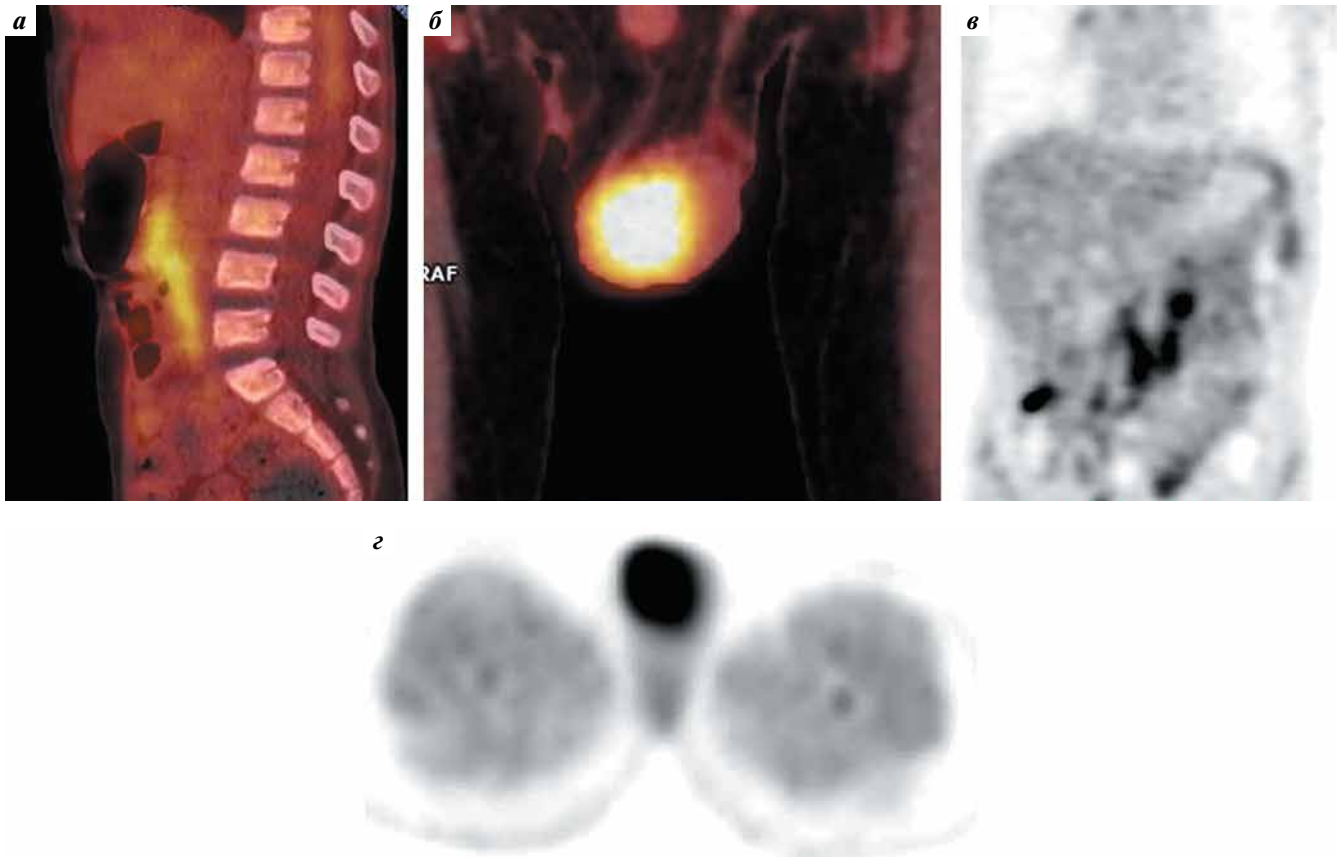


Рис. 1. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой до лечения: а — сагиттальный срез совмещенного изображения с накоплением радиофармацевтического препарата в мезентериальных лимфатических узлах; б — корональный срез совмещенного изображения с опухолевым очагом в левом яичке; в — корональный срез на уровне мезентериальных лимфатических узлов; г — аксиальный срез с опухолевым очагом в левом яичке

Fig. 1. Positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose before treatment: а — sagittal projection of the combined image showing accumulation of radiopharmaceutical in the mesenteric lymph nodes; б — coronal projection of the combined image with the tumor mass in the left testicle; в — coronal projection at the level of mesenteric lymph nodes; г — axial projection with a tumor mass in the left testicle

С учетом выявленного объема поражения (левое яичко и мезентериальные лимфатические узлы) на онкологическом консилиуме было принято решение о проведении орхофуникулэктомии слева. Результаты морфоиммуногистохимического исследования подтвердили диагноз ФЛП. Таким образом, на основании данных проведенных исследований установлен клинический диагноз: ФЛП (цитологический тип 3А) с поражением левого яичка, мезентериальных лимфатических узлов, III стадия.

С 25.11.2022 по 29.11.2022 пациенту был проведен 1-й курс иммунотерапии по схеме R-CHOP, с 16.12.2022 по 20.12.2022 — 2-й курс по данной схеме. Лечение ребенок переносил относительно удовлетворительно. Отмечались лейкопения IV степени, орофарингеальный мукозит II степени, фебрильная нейтропения. Проводились стимуляция лейкопоза гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ), антибактериальная терапия (пиперацillin + тазобактам и амикацин) с положительным эффектом.

Для оценки эффективности проведенного лечения 30.12.2022 была выполнена компьютерная томография

с внутривенным контрастированием, по результатам которой увеличенные лимфатические узлы не выявлены, признаки опухолевого процесса отсутствовали. Полученные данные позволили констатировать полный противоопухолевый ответ.

В целях консолидации полученного ответа с 09.01.2023 по 13.01.2023 больному выполнен 3-й курс терапии по схеме R-CHOP. Постхимиотерапевтический период осложнился фебрильной нейтропенией, развитием двусторонней пневмонии, в связи с чем проводились стимуляция лейкопоза Г-КСФ, антибактериальная терапия в объеме меропенем, ванкомицин, противогрибковая терапия флуконазолом. Осложнения купированы к 27.01.2023, и с 30.01.2023 по 03.02.2023 проведен 4-й курс иммунотерапии по схеме R-CHOP.

Для оценки метаболического ответа после 4 курсов терапии 15.02.2023 пациенту выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, по данным которой размеры мезентериальных лимфатических узлов сократились до 11×5 мм без патологического накопления РФП. Ткани мошонки без признаков гиперметаболизма РФП. Со стороны остальных органов и систем признаки

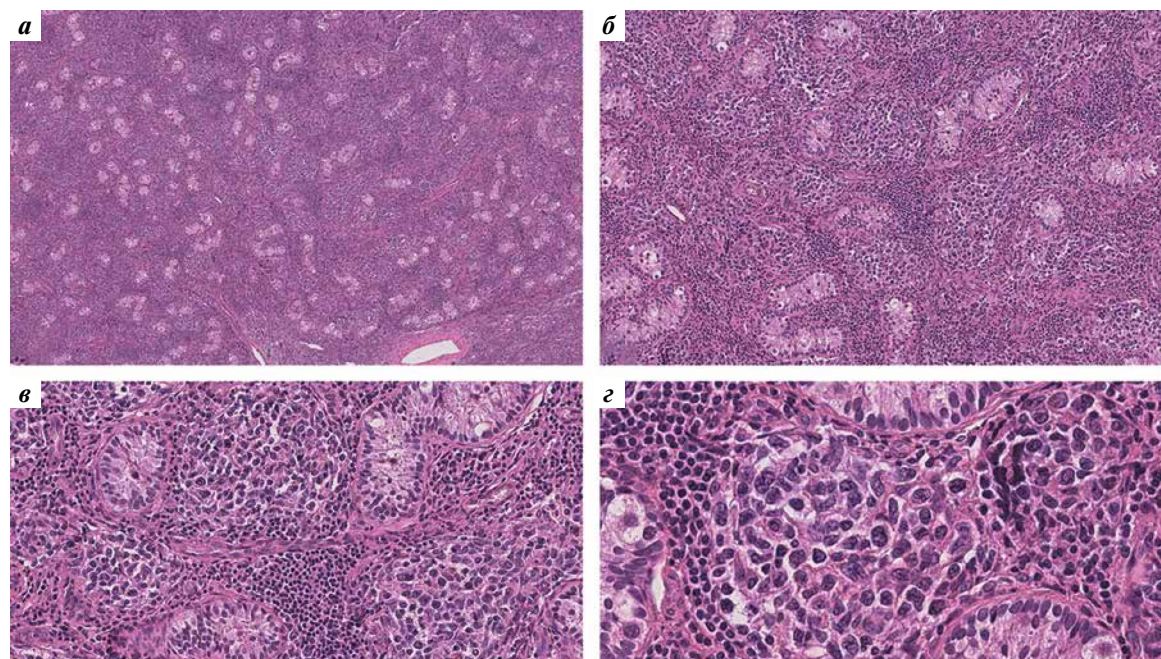


Рис. 2. Гистологическое исследование: а — диффузная инфильтрация интерстиция яичка лимфоидными элементами со стиранием гистоархитектуры органа (окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$); б — формирование клетками инфильтрата мелких округлых «штампованных» вторичных лимфоидных фолликулов со слабовыраженной мантийной зоной и монотонными герминативными центрами (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$); в — лимфоидные фолликулы окружены реактивными мелкими лимфоцитами (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$); г — клеточный состав герминативных центров представлен крупными полигональными элементами, напоминающими центробласты, единичными клетками с полигональными ядрами по типу центроцитов, среди которых рассеяны крупные активные макрофаги с апоптотическими тельцами в цитоплазме (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$)

Fig. 2. Histological examination: а — diffuse infiltration by lymphoid elements of the testicular interstitium with erasure of the organ histoarchitecture (hematoxylin and eosin staining, $\times 40$); б — formation by infiltrate cells of small round “stamped” secondary lymphoid follicles with a weakly defined mantle zone and monotonous germinal centers (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$); в — lymphoid follicles are surrounded by reactive small lymphocytes (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$); г — cellular composition of the germinal centers is represented by large polygonal elements resembling centroblasts, single cells with polygonal nuclei, like centrocytes, among which are scattered large active macrophages with apoptotic bodies in the cytoplasm (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$)

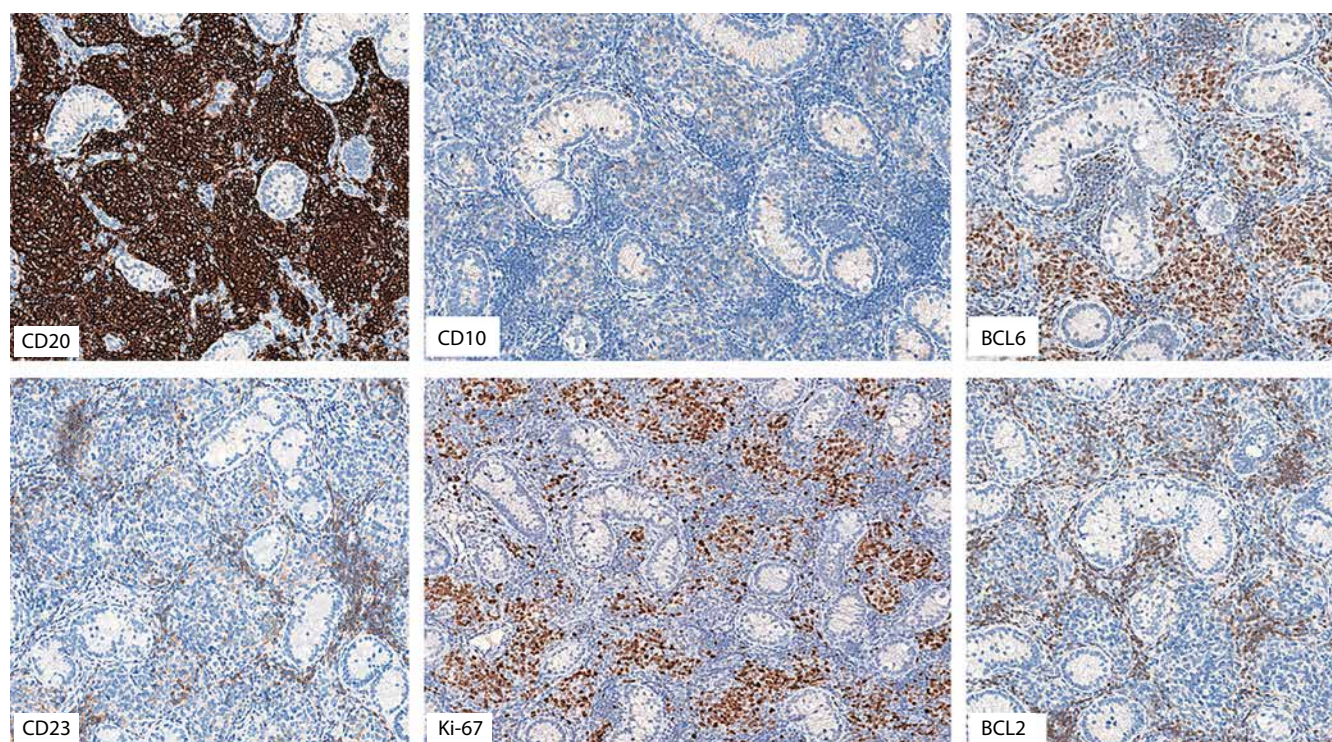


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование ($\times 200$)

Fig. 3. Immunohistochemistry ($\times 200$)

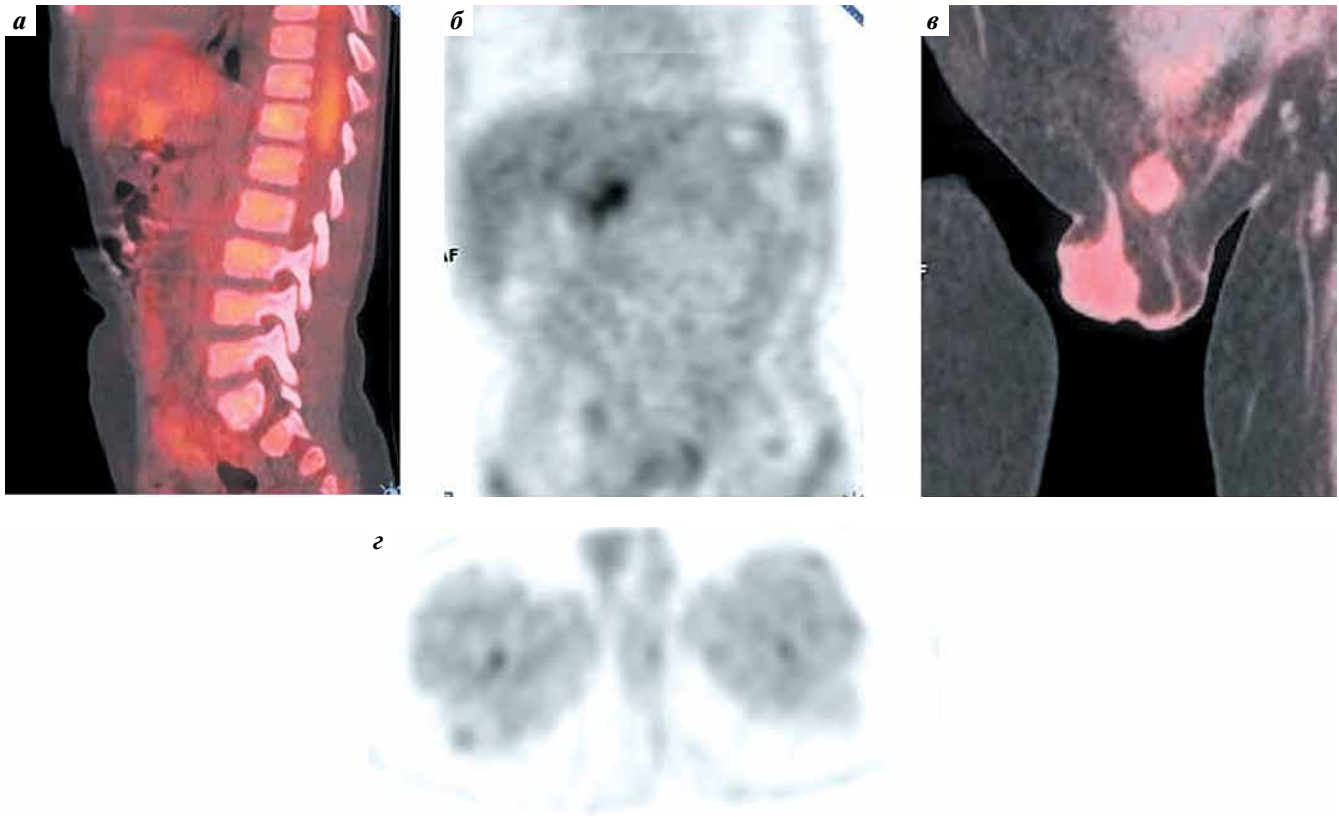


Рис. 4. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой после лечения. Сагиттальный (а) и корональный (б) срезы демонстрируют отсутствие гиперметаболической активности в мезентериальных лимфатических узлах. Корональный (в) и аксиальный (г) срезы демонстрируют отсутствие гиперметаболической активности в левом яичке

Fig. 4. Positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose after treatment. Sagittal (a) and coronal (б) projection demonstrate the absence of hypermetabolic activity in the mesenteric lymph nodes. Coronal (в) and axial (г) projection demonstrate the absence of hypermetabolic activity in the left testis

гиперфиксации РФП не выявлены. Таким образом, констатирован полный метаболический ответ (рис. 4).

Дальнейшая терапия включала еще 2 курса по схеме R-СНОР (суммарно 6 курсов иммунотерапии), которые осложнились фебрильной нейтропенией, потребовавшей стимуляции лейкопоза Г-КСФ, назначения пиперациллина + тазобактама и амикацина.

По данным ПЭТ/КТ от 05.04.2023 сохранялся полный метаболический ответ.

С учетом достаточно частой (до 20 %) вероятности развития рецидива с поражением центральной нервной системы при ФЛ III стадии в целях проведения эффективной профилактики поражения центральной нервной системы было выполнено 2 введения высокодозного (1000 мг/м^2) метотрексата (1 раз в 14 дней) и 2 интратекальных введения триплета (метотрексат, цитарабин и преднизолон). Полная элиминация метотрексата достигнута на 48-й час. Лечение осложнилось признаками гепатотоксичности II степени, которая купирована введением гепатопротекторов.

Лечение завершено 22.04.2023. В настоящее время ребенок получает ритуксимаб в поддерживающем режиме (375 мг/м^2 , внутривенно, 1 раз в 2 мес). Планируемая длительность поддерживающей терапии 2 года с обязательным контролем уровня сывороточных иммуноглобулинов.

При контрольной ПЭТ/КТ от 01.08.2023 сохраняется полный метаболический ответ.

С января 2024 г. ребенок находится под наблюдением детского онколога, проводятся компьютерная томография, ультразвуковое исследование, по результатам которых на 26.04.2024 признаков опухоли нет.

Обсуждение

Фолликулярная лимфома педиатрического типа, как правило, представлена локализованными (I, II) стадиями заболевания с преимущественным поражением лимфатических узлов области головы и шеи. Распространенные стадии встречаются достаточно редко — не более 20 % всех случаев ФЛП [24]. В настоящем клиническом наблюдении описаны редкие для ФЛП локализация и распространенность. Экстранодальное вовлечение не является специфичным при ФЛП, а опухолевое поражение яичка встречается не часто. Прогноз при распространенных стадиях ФЛП хуже, чем при локализованных, несмотря на условно индолентное течение [25, 26]. Принимая во внимание выявленный объем поражения, было принято решение об использовании комбинированного подхода к терапии, включавшего проведение операции (орхофуникулэктомии слева) с последующей

иммунохимиотерапией в режиме R-СНОР. Полученный подход позволил достичь полного метаболического ответа, сохраняющегося по настоящее время.

При анализе литературы мы не встретили публикаций, посвященных проведению поддерживающей терапии у пациентов с ФЛП. С учетом редкой встречаемости распространенных стадий заболевания подходы к сохранению ремиссии у таких больных не разработаны. На основании имеющихся знаний о высокой эффективности ритуксимаба в рамках иммунохимиотерапии у пациентов с ФЛП, опыта его применения у взрослых больных данный препарат может быть ис-

пользован в составе поддерживающей терапии у больных с III–IV стадиями [13, 27, 28].

Заключение

Фолликулярная лимфома педиатрического типа является редким вариантом неходжкинских лимфом, встречающимся в различных возрастных группах. Несмотря на отсутствие единого подхода к лечению, достигнуты высокие (95–100 %) показатели выживаемости. Комбинированный подход к терапии у больного с распространенной стадией ФЛП позволил достичь полной ремиссии, сохраняющейся более 1 года после завершения лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rudreshaa A.H., Goyal S., Lokanatha D. et al. Follicular lymphoma in young adults: study from a regional cancer center in South India. *South Asian J Cancer* 2021;10(2):115–9. DOI: 10.1055/s-0041-1728226
2. Freedman A., Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol* 2020;95(3):316–27. DOI: 10.1002/ajh.25696
3. 5th edition of the World Health Organization Classification of Hematolymphoid Tumors. In: *Leukemia* [Internet]. Ed.: W. Li. Brisbane (AU): Exon Publications, 2022. Chapter 1.
4. Kurz K.S., Kalmbach S., Ott M. et al. Follicular lymphoma in the 5th edition of the WHO-Classification of Haematolymphoid Neoplasms-Updated Classification and New Biological Data. *Cancers (Basel)* 2023;15(3):785. DOI: 10.3390/cancers15030785
5. Тумян Г.С. Фолликулярная лимфома: современные тенденции и мой выбор. *Клиническая онкогематология* 2013;6(1):20–33. Tumyan G.S. Follicular lymphoma: current trends and my choice. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2013;6(1):20–33. (In Russ.).
6. Валиев Т.Т., Зейналова П.А., Ковригина А.М. и др. Фолликулярная лимфома у детей. *Клиническая онкогематология* 2012;5(3):239–45. Valiev T.T., Zeynalova P.A., Kovrigina A.M. et al. Follicular lymphoma in children. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2012;5(3):239–45. (In Russ.).
7. Amin R., Braza M.S. The follicular lymphoma epigenome regulates its microenvironment. *J Exp Clin Cancer Res* 2022;41(1):21. DOI: 10.1186/s13046-021-02234-9
8. Sarkozy C., Maurer M.J., Link B.K. et al. Cause of death in follicular lymphoma in the first decade of the rituximab era: a pooled analysis of French and US cohorts. *J Clin Oncol* 2019;37(2):144–52. DOI: 10.1200/JCO.18.00400
9. Mondello P., Steiner N., Willenbacher W. et al. Bendamustine plus rituximab versus R-CHOP as first-line treatment for patients with follicular lymphoma grade 3A: evidence from a multicenter, retrospective study. *Oncologist* 2018;23(4):454–60. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0037
10. Louissaint A. Jr, Schafernak K.T., Geyer J.T. et al. Pediatric-type nodal follicular lymphoma: a biologically distinct lymphoma with frequent MAPK pathway mutations. *Blood* 2016;128(8):1093–100. DOI: 10.1182/blood-2015-12-682591
11. Louissaint A., Ackerman A.M., Dias-Santagata D. et al. Pediatric-type nodal follicular lymphoma: an indolent clonal proliferation in children and adults with high proliferation index and no BCL2 rearrangement. *Blood* 2012;120(12):2395–404. DOI: 10.1182/blood-2012-05-429514
12. Attarbaschi A., Beishuizen A., Mann G. et al. Children and adolescents with follicular lymphoma have an excellent prognosis with either limited chemotherapy or with a “watch and wait” strategy after complete resection. *Ann Hematol* 2013;92(11):1537–41. DOI: 10.1007/s00277-013-1785-2
13. Lones M.A., Raphael M., McCarthy K. et al. Primary follicular lymphoma of the testis in children and adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34(1):68–71. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31820e4636
14. Verma A., Pan Z. Pediatric-type follicular lymphoma. *Human Pathology Reports* 2022, Vol. 27.
15. Lorscheid R.B., Shay-Seymore D., Moore J. et al. Clinicopathologic analysis of follicular lymphoma occurring in children. *Blood* 2002;99(6):1959–64. DOI: 10.1182/blood.v99.6.1959
16. Jaffe E.S., Harris N.L., Siebert R. et al. Paediatric-type follicular lymphoma. In: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Eds.: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. IARC, 2017.
17. Liu Q., Salaverria I., Pittaluga S. et al. Follicular lymphomas in children and young adults: a comparison of the pediatric variant with usual follicular lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2013;37(3):333–43. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31826b9b57
18. Agostinelli C., Akarca A.U., Ramsay A. et al. Novel markers in pediatric-type follicular lymphoma. *Virchows Arch* 2019;475(6):771–9. DOI: 10.1007/s00428-019-02681-y
19. Ozawa M.G., Bhaduri A., Chisholm K.M. et al. A study of the mutational landscape of pediatric-type follicular lymphoma and pediatric nodal marginal zone lymphoma. *Mod Pathol* 2016;29(10):1212–20. DOI: 10.1038/modpathol.2016.102
20. Liu Y., Xing H., Liu Y.P. Clinical observation of pediatric-type follicular lymphomas in adult: two case reports. *World J Clin Cases* 2021;9(31):9542–8. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i31.9542
21. Smyth E., Ramsey M., Fay J. et al. Pediatric-type follicular lymphoma-complete metabolic remission with radiation therapy. *Hematol Oncol* 2019;37(5):638–40. DOI: 10.1002/hon.2689
22. Oschlies I., Salaverria I., Mahn F. et al. Pediatric follicular lymphoma — a clinicopathological study of a population based series of patients treated within the non-Hodgkin’s lymphoma — Berlin–Frankfurt–Munster (NHLBFM) multicenter trials. *Haematologica* 2010;95(2):253–9. DOI: 10.3324/haematol.2009.013177
23. Kumar R., Galardy P.J., Dogan A. et al. Rituximab in combination with multiagent chemotherapy for pediatric follicular lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(2):317–20. DOI: 10.1002/pbc.23110
24. Nlemadim A., Ugbem T., Udie G. et al. Advanced pediatric-type follicular lymphoma, consequences of a late presentation in a resource-poor setting: case report and literature review.

- Ind J Med Paediatr Oncol 2023.
DOI: 10.1055/s-0043-1777042
25. Lu D., Medeiros L.J., Eskenazi A.E., Abruzzo L.V. Primary follicular large cell lymphoma of the testis in a child. Arch Pathol Lab Med 2001;125(4):551–4.
DOI: 10.5858/2001-125-0551-PFLCLO
26. Agrawal R., Wang J. Pediatric follicular lymphoma: a rare clinicopathologic entity. Arch Pathol Lab Med 2009;133(1):142–6.
DOI: 10.5858/133.1.142
27. Finn L.S., Viswanatha D.S., Belasco J.B. et al. Primary follicular lymphoma of the testis in childhood. Cancer 1999;85(7):1626–35.
DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19990401)85:7<1626::aid-cncr27>3.0.co;2-0
28. Moertel C.L., Watterson J., McCormick S.R., Simonton S.C. Follicular large cell lymphoma of the testis in a child. Cancer 1995;75(5):1182–6.
DOI: 10.1002/1097-0142(19950301)75:5<1182::aid-cncr2820750520>3.0.co;2-y

Вклад авторов

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

Все авторы внесли равный вклад.

Authors' contributions

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

All authors contributed equally to the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

А.В. Тараканова / A.V. Tarakanova: <https://orcid.org/0000-0002-9496-3136>

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родители 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/10.17650/1818-8346-2024-19-3-132-141>

Опыт применения комбинации циклоспорина и элтромбопага в терапии вторичной несостоятельности трансплантата после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

С. В. Семочкин^{1, 2}, В. В. Лунин¹, И. Б. Капланская¹, А. А. Феденко¹

¹Московский 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;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Сергей Вячеславович Семочкин semochkin_sv@rsmu.ru

Несостоятельность трансплантата (НТ) – крайне редкое осложнение трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), по частоте не превышающее 3–5 % всех случаев реализации данной технологии. Выделяют первичную НТ, когда восстановление гемопоэза не произошло к +28-му дню после трансфузии гемопоэтических стволовых клеток, и вторичную НТ, подразумевающую возникновение нейтропении $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ после успешного первоначального приживления трансплантата, которое не может быть объяснено рецидивом опухоли, инфекциями или токсическим действием химиопрепаратов.

В данном сообщении представлен клинический случай 57-летней женщины с впервые диагностированной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой с множественным поражением костей скелета и лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы. Особенностью данного случая диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы явились секреция моноклонального иммуноглобулина Gκ (IgGκ) и плазмцитоидная дифференцировка опухолевых клеток. Первая линия терапии в объеме 6 циклов R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) не имела успеха. Полный метаболический ответ по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), был получен после 2 циклов терапии 2-й линии R-DHAP (ритуксимаб, дексаметазон, высокодозный цитарабин, цисплатин), вслед за которыми были выполнены миелоаблативная консолидация и трансфузия $16,9 \times 10^6/\text{кг}$ CD34⁺-аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Пациентка была выписана из стационара на +15-й день со стабильным восстановлением гемопоэза. Через 3 мес после ауто-ТГСК у пациентки развились панцитопения и аплазия костномозгового кроветворения. По поводу вторичной НТ пациентка получала гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, трансфузии компонентов крови и лечение, подобное таковому при апластической анемии (циклоспорин 5 мг/кг + элтромбопаг). Частичный гематологический ответ получен к 9 мес, полный – к 24 мес терапии. По данным ПЭТ/КТ через 36 мес после ауто-ТГСК у пациентки имело место локальное повышение уровня фиксации ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы (максимальный стандартизированный уровень накопления 3,33) возможно воспалительной природы в теле позвонка L4 на фоне костного цемента после выполненной в дебюте заболевания вертебропластики. Сохранялась моноклональная секреция IgGκ при отсутствии иммуноморфологических доказательств поражения костного мозга.

В заключении статьи обсуждаются возможные причины монотонной секреции моноклонального IgGκ и представлен обзор литературы, посвященной известным методам лечения НТ.

Ключевые слова: трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, несостоятельность трансплантата, циклоспорин, элтромбопаг, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, М-протеин

Для цитирования: Семочкин С. В., Лунин В. В., Капланская И. Б., Феденко А. А. Опыт применения комбинации циклоспорина и элтромбопага в терапии вторичной несостоятельности трансплантата после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Онкогематология 2024;19(3):132–41.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-132-141>

Cyclosporine combined with eltrombopag for treatment of secondary graft failure after autologous hematopoietic stem cell transplantation

S.V. Semochkin^{1,2}, V.V. Lunin¹, I.B. Kaplanskaya¹, A.A. Fedenko¹

¹P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

Contacts: Sergey Vyacheslavovich Semochkin semochkin_sv@rsmu.ru

Graft failure (GF) is an extremely rare complication of autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) with a frequency not exceeding 3–5 % of all cases of this technology. Primary graft failure is distinguished when restoration of hematopoiesis has not occurred by day +28 after hematopoietic stem cell transfusion, and secondary GF, implying the occurrence of neutropenia $<0.5 \times 10^9/L$ after successful initial engraftment, which cannot be explained by tumor relapse, infections or chemotherapy toxicity.

In this report, we present a clinical case of a 57-year-old woman with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma with multiple lesions of the skeletal bones and lymph node involvement on both sides of the diaphragm. A feature of this case of diffuse large B-cell lymphoma was the secretion of monoclonal IgGκ and plasmacytoid differentiation of tumor cells. First-line therapy with 6 cycles of R-CHOP was unsuccessful. A complete metabolic response according to positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) was obtained after 2 cycles of second-line R-DHAP therapy, followed by myeloablative consolidation and transfusion of $16.9 \times 10^6/kg$ CD34⁺ autologous hematopoietic stem cells. The patient was discharged from the hospital on day +15 with stable restoration of hematopoiesis. The pancytopenia and aplasia of bone marrow hematopoiesis developed across 3 months after auto-HSCT. For secondary GF, the patient received G-CSF, transfusions of blood components, and treatment similar to that for aplastic anemia (cyclosporine 5 mg/kg plus eltrombopag). A partial hematological response was obtained within 9 months, and a complete response by 24 months of therapy. According to PET/CT data 36 months after auto-HSCT, the patient had a local increase in the level of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose fixation (maximum standardized uptake value 3.33), possibly of an inflammatory nature, in the body of the L4 vertebra on the background of bone cement after vertebroplasty performed at the onset of the disease. In addition, monoclonal secretion of IgGκ persists in the absence of immunomorphological evidence of bone marrow involvement. In conclusion, the article discusses the possible causes of the monotonous monoclonal IgGκ secretion and presents a literature review of known GF treating methods.

Keywords: autologous hematopoietic stem cell transplantation, graft failure, cyclosporine, eltrombopag, diffuse large B-cell lymphoma, M-protein

For citation: Semochkin S.V., Lunin V.V., Kaplanskaya I.B., Fedenko A.A. Cyclosporine combined with eltrombopag for treatment of secondary graft failure after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Onkologematologiya* = *Oncohematology* 2024;19(3):132–41. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-132-141>

Высокодозная химиотерапия и трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) являются стандартом лечения целого ряда гематологических опухолей. В рандомизированных исследованиях было показано увеличение общей выживаемости при проведении ауто-ТГСК пациентам с первично-рефрактерными неходжкинскими лимфомами, лимфомой Ходжкина, мантийноклеточной лимфомой в 1-й ремиссии и впервые диагностированной множественной миеломой (ММ) [1, 2]. Поскольку большинство протоколов высокодозной химиотерапии, включая схемы BEAM (BCNU, этопозид, цитарабин и мелфалан), SEAM (ломустин, этопозид, цитарабин и мелфалан) и CBV (циклофосфамид, BCNU и этопозид), предполагают введение цитостатических препаратов на протяжении нескольких дней, требуются криоконсервирование и последующее хранение полученного клеточного продукта до момента трансфузии его пациенту [3].

Несостоятельность трансплантата (НТ) — крайне редкое осложнение ауто-ТГСК, характеризующееся

двух- или трехростковой цитопенией и аплазией костного мозга [4]. Выделяют первичную НТ, когда восстановление гемопоэза не произошло к +28-му дню после трансфузии гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), и вторичную НТ. Традиционное определение вторичной НТ подразумевает снижение абсолютного количества нейтрофилов до уровня $<0,5 \times 10^9/L$ после первоначального успешного приживления, которое не может быть объяснено рецидивом опухоли, инфекциями или токсическим действием химиопрепаратов. При адекватной дозе стволовых клеток (CD34⁺ $>2,5 \times 10^6/kg$) риск возникновения НТ после ауто-ТГСК минимален [5]. НТ — опасное для жизни осложнение, при котором большинство пациентов умирают в результате неконтролируемых инфекций или кровотечений. В качестве основных причин НТ выделяют недостаточное количество использованных гемопоэтических клеток-предшественников, инфекции, применение некоторых лекарственных препаратов, дефекты микроокружения костного мозга, предшествующую длительную миелосупрессивную химиотерапию и аутоиммунные нарушения. Однако

следует признать, что в большинстве случаев причина несостоятельности остается невыясненной. Вторичная НТ возникает намного реже первичной. Для лечения НТ применяют повторные инфузии CD34⁺-клеток, ростовые факторы и циклоспорин [6, 7].

В статье мы представляем клинический случай пациентки с первично-рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) и вторичной НТ, развившейся после ауто-ТГСК и пролеченной циклоспорином в комбинации с агонистом рецептора тромбопоэтина элтромбопагом.

Клинический случай

Женщина, 57 лет, с августа 2019 г. стала предъявлять жалобы на боли в грудной клетке справа. Симптомов интоксикации не было. Диагностический процесс длился около полугода. По данным серии компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой у пациентки были выявлены множественные очаги остеодеструкции костей черепа, поражение отдельных позвонков (C1, C4 и L4), IV–VII ребер справа с консолидированными переломами и мягкотканым компонентом размером 20 × 80 × 46 мм, вовлечение костей таза, ряда длинных трубчатых костей, а также увеличение подмышечных и внутрибрюшных лимфатических узлов (рис. 1). Селезенка нормальных размеров и структуры.

В гемограмме: уровни эритроцитов $4,43 \times 10^{12}/л$, гемоглобина 132 г/л, лейкоцитов $6,1 \times 10^9/л$ (палочкоядерных нейтрофилов 1 %, сегментоядерных нейтрофилов 58,5 %, лимфоцитов 32,4 %, базофилов 0,4 %, эозинофилов 1,7 %, моноцитов 6 %), тромбоцитов $158 \times 10^9/л$; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 40 мм/ч. В аспиратах костного мозга, полученных из 2 точек: 1) бластные клетки 1 %, плазматические клетки 8 % с популяцией двоядерных форм, лимфоциты 7,8 %; 2) бластные клетки 0,8 %, плазматические клетки 2,8 %, лимфоциты 27,5 %. При иммунофенотипировании аспирата костного мозга выявлена лишь небольшая популяция клональных CD19^κ⁺ (2,0 %) и CD19^λ⁺ (1,6 %) В-клеток.

В феврале 2020 г. пациентке была выполнена чрескожная вертебропластика позвонка L4. При гистологическом исследовании трепанобиоптата этого позвонка обнаружена диффузная лимфоидная инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками средних и крупных размеров с овальными ядрами (рис. 2).

Часть опухолевых клеток с признаками плазмоцитоидной дифференцировки и значительной примесью зрелых плазматических клеток. Клетки лимфоидного инфильтрата экспрессируют CD20⁺ (мономорфная мембранная экспрессия), BCL6⁺ и CD19⁺ (мембранная экспрессия). Зрелые плазматические клетки и опухолевые В-клетки с плазмоцитоидной дифференцировкой экспрессируют CD138⁺ (мембранная реакция), MUM1⁺ (ядерная экспрессия), CD19⁺ (мембранная экспрессия)

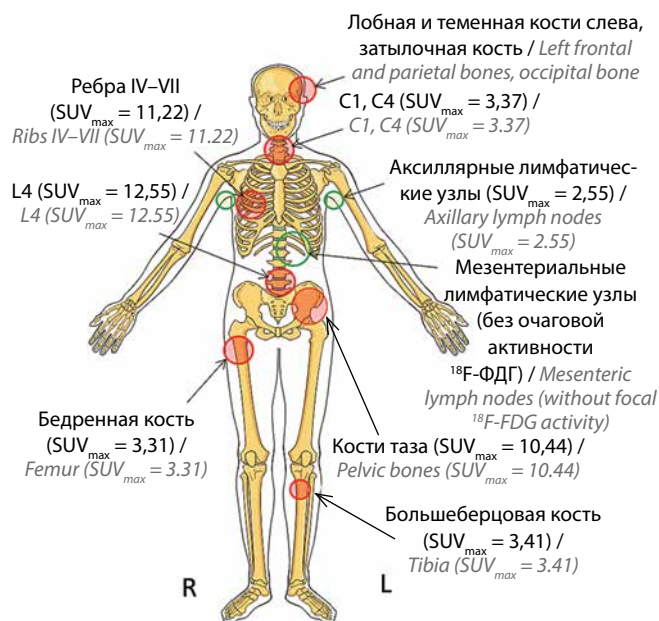


Рис. 1. Распространенность опухолевого процесса по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ) всего тела и компьютерной томографии черепа (февраль 2020 г.). SUV_{max} — максимальный стандартизированный уровень накопления

Fig. 1. Prevalence of the tumor process according to positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) of the whole body and computed tomography of the skull (02.2020). SUV_{max} — maximum standardized uptake value

и характеризуются рестрикцией κ-цепи. Реакция с антителами к циклину D1, CD10, CD23 и CD56 отрицательная. IgM-положительные клетки немногочисленны. Клетки с плазмоцитоидной дифференцировкой IgG-положительны. Интерстициально среди В-клеточного инфильтрата визуализируется инфильтрация Т-клетками (CD3⁺CD5⁺). Транслокации с вовлечением локуса гена IGH/14q32 и del17p13/TP53 не обнаружены.

При иммунохимическом исследовании выявлена моноклональная секреция иммуноглобулина Gκ (IgGκ) 20,6 г/л. Концентрация β2-микроглобулина и лактатдегидрогеназы в пределах нормальных значений. В гистологическом материале биоптата подмышечного лимфатического узла опухолевой ткани нет. Биопсия внутрибрюшных лимфатических узлов не проводилась.

По результатам обследования был сформулирован диагноз: ДВКЛ с плазмоцитоидной дифференцировкой (возможно в исходе трансформации мелкоклеточной В-клеточной лимфомы), IVA стадия по классификации Ann Arbor, с множественным поражением костей скелета и лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы, низкая промежуточная категория риска по международному прогностическому (IPI) и возраст-адаптированному (aaIPI) индексам.

В рамках инициальной терапии пациентке было проведено 6 циклов иммунохимиотерапии R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) с 26.02.2020 по 31.07.2020 и остеомодифицирующая терапия золедроновой кислотой. Лечение проводилось

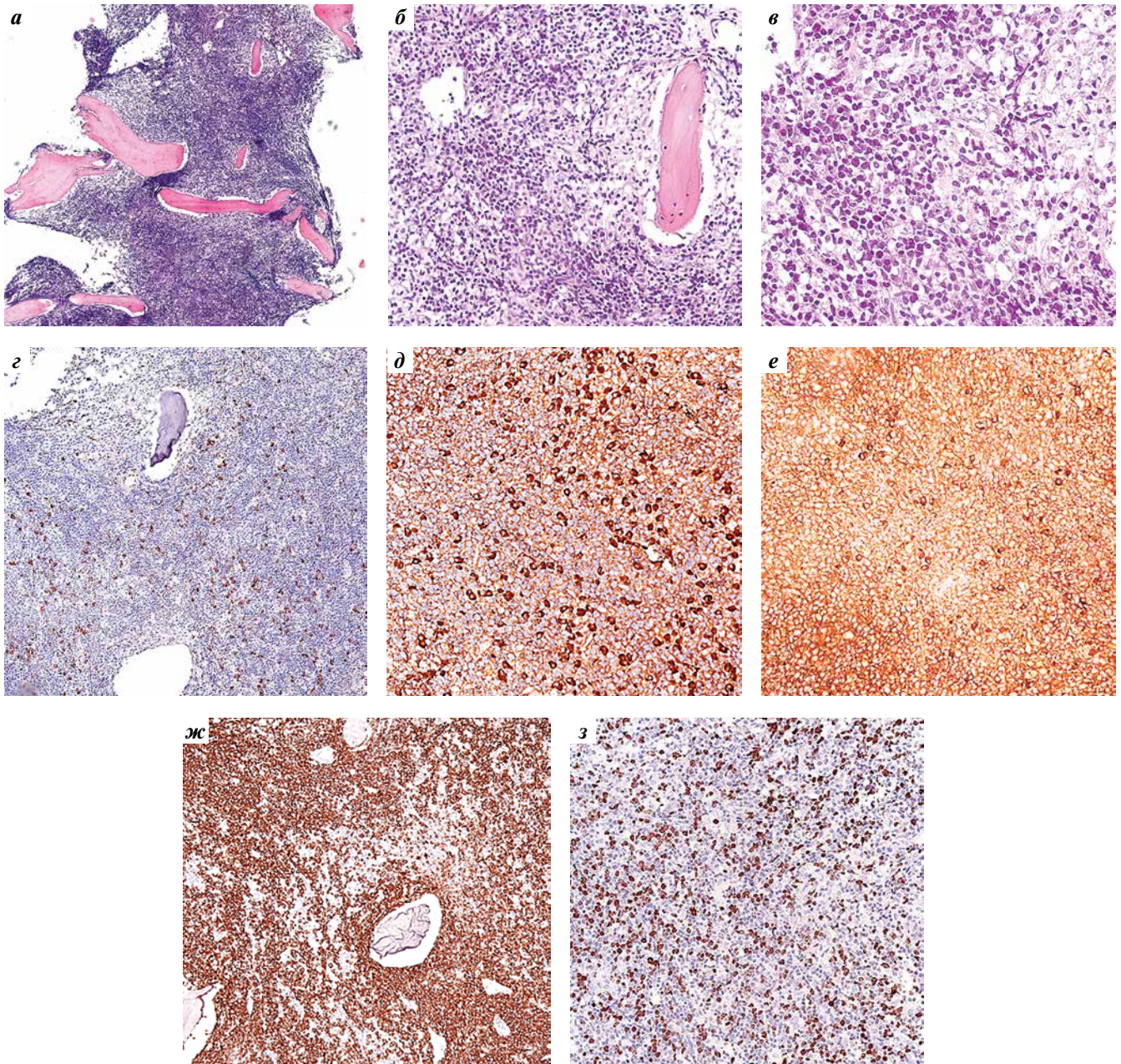


Рис. 2. Диффузная В-крупноклеточная лимфома с плазматоидной дифференцировкой: а — трепанобиоптат костного мозга большой по объему. Костные балки истощены вследствие гладкой резорбции кости (окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$); б — костномозговые полости широкие с резким преобладанием ядросодержащих элементов костного мозга над жировыми клетками. Элементы гранулоцитарного и эритроидного ростков редуцированы. Мегакариоциты единичные, небольших размеров (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$); в — массивная пролиферация лимфоидных клеток среднего и крупного размеров с диффузным характером роста (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$); г — рассеяны немногочисленные плазматические клетки (VS38+, $\times 100$); д — рестрикция к-цепи иммуноглобулина (Ig) ($\times 200$); е — лимфоидные клетки IgG-положительны ($\times 200$); ж — клетки лимфоидного инфильтрата экспрессируют CD20⁺ (мономорфная мембранная экспрессия ($\times 100$); з — индекс пролиферативной активности Ki-67 около 40 % ($\times 200$)

Fig. 2. Diffuse large B-cell lymphoma with plasmacytoid differentiation: a — bone marrow trephine biopsy is large in volume. The bone beams are depleted due to smooth bone resorption (hematoxylin and eosin staining, $\times 50$); б — the bone marrow cavities are wide with a sharp predominance of nucleated bone marrow elements over fat cells. Granulocytic and erythroid lineages are reduced. Megakaryocytes are single, small in size (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$); в — massive proliferation of lymphoid cells of medium and large sizes with a diffuse growth pattern (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$); г — a few plasma cells (VS38+, $\times 100$) are scattered; д — immunoglobulin kappa chain restriction ($\times 200$); е — lymphoid cells are IgG positive ($\times 200$); ж — cells of the lymphoid infiltrate express CD20⁺ (monomorphic membrane expression ($\times 100$); з — Ki-67 proliferative activity index is about 40 % ($\times 200$)

в одной из клиник г. Москвы. После 2 циклов R-CHOP получен частичный метаболический ответ. Сохранялся единственный метаболически активный очаг в теле позвонка L4 ($SUV_{max} = 4,70$; исходно 12,55). Моноклональная

секреция IgGκ снизилась с 20,6 до 16,5 г/л. После 4 циклов R-CHOP значимых изменений не было (SUV_{max} в позвонке L4 = 5,20). IgGκ в сыворотке 17,3 г/л. После завершения 6 циклов терапии R-CHOP полного метаболического

ответа получено не было (SUV_{max} для позвонка L4 достигал 8,50). Секретция IgGκ сохранялась на прежнем уровне — 16,9 г/л.

Для дальнейшего лечения пациентка обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал НМИЦ радиологии. В качестве 2-й линии терапии с 18.08.2020 по 26.12.2020 было проведено 4 цикла по программе R-DHAP (ритуксимаб, дексаметазон, высокодозный цитарабин, цисплатин). Полный метаболический ответ был верифицирован после первых 2 циклов R-DHAP (13.10.2020). На этапе консолидации было выполнено миелоаблативное кондиционирование по схеме CEAM (CCNU 200 мг/м² внутрь в —3-й день; этопозид 1000 мг/м² внутривенно в —3-й и —2-й дни; цитарабин 1000 мг/м² внутривенно в —3-й и —2-й дни; мелфалан 140 мг/м² внутривенно в —1-й день). В день 0 выполнена инфузия $16,9 \times 10^6$ /кг CD34⁺-аутологичных ГСК (09.03.2021). Весь этап ауто-ТПСК до момента приживления трансплантата пациентка находилась в изолированной палате с НЕРА-фильтром. На протяжении периода нейтропении с профилактической целью назначали ципрофлоксацин, валацикловир и флуконазол. Суммарно перелито 6 доз тромбоконцентрата, полученного тромбоцитаферезом. Трансфузии донорских эритроцитов не потребовались. Все компоненты крови предварительно облучались. Приживление трансплантата произошло на +11-й день. Пациентка была выписана из стационара на +15-й день со стабильными гематологическими показателями: уровни эритроцитов $3,29 \times 10^{12}$ /л, гемоглобина 107 г/л, лейкоцитов $3,5 \times 10^9$ /л (палочкоядерных нейтрофилов 1 %, сегментоядерных нейтрофилов 47 %, лимфоцитов 14 %, моноцитов 38 %), тромбоцитов 76×10^9 /л; СОЭ 78 мм/ч.

Через 3 мес после ауто-ТПСК пациентка стала жаловаться на общую слабость и появление геморрагических высыпаний на коже. В гемограмме признаки трехкостной цитопении: уровни эритроцитов $1,59 \times 10^{12}$ /л, гемоглобина 62 г/л, лейкоцитов $0,93 \times 10^9$ /л, тромбоцитов 9×10^9 /л; абсолютное количество нейтрофилов $0,06 \times 10^9$ /л; СОЭ 8 мм/ч. Пунктат костного мозга крайне беден миелокариоцитами (по 1 клетке в редких полях зрения) и представлен в основном лимфоцитами со зрелой морфологией. Мегакариоциты не встречаются. При гистологическом исследовании трепанобиоптата картина резко выраженной гладкой резорбции костной ткани со значительным истончением костных балок (рис. 3).

По результатам обследования у пациентки верифицирована **вторичная НТ после ауто-ТПСК**. Исключены инфекции цитомегаловируса и вируса Эпштейна—Барр. Проводилась заместительная терапия препаратами крови, гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) и инициирована иммуносупрессивная терапия циклоспорином А в стартовой дозе 5 мг/кг в соответствии с протоколом лечения апластической анемии. Первые 6 мес циклоспорин комбинировали с элтромбопагом. Доза элтромбопага была редуцирована до 75 мг/сут в связи с повышением уровня печеночных ферментов. Общая продолжительность иммуносупрессивной терапии

составила 24 мес. Суточная доза циклоспорина на всем протяжении лечения поддерживалась в пределах 250–350 мг и ограничивалась проявлениями нефрологической токсичности. Медиана концентрации циклоспорина в сыворотке за весь период лечения была на уровне 129,5 нг/мл (25-й квартиль 102,3; 75-й квартиль 170,7). Частичный гематологический ответ получен к 9 мес, полный — к 24 мес терапии.

По данным контрольной ПЭТ/КТ через 36 мес после ауто-ТПСК (февраль 2024 г.) сохраняются единичные мезентериальные лимфатические узлы без динамики количества и размеров до 4–5 мм в диаметре с $SUV_{max} = 1,28$ (ранее 0,70–1,44). Селезенка нормального размера. Определяется локальное повышение уровня фиксации ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы до $SUV_{max} = 3,33$ (ранее 4,54) в теле позвонка L4 на фоне костного цемента после вертебропластики 2020 г. вероятнее всего воспалительного характера (рис. 4). Накопление радиофармацевтического препарата в других костях отсутствует.

При иммунохимическом исследовании в сыворотке по-прежнему сохраняется секретция моноклонального IgGκ 21,3 г/л.

Динамика изменения некоторых показателей представлена в табл. 1.

С учетом сохраняющейся секретиции моноклонального парапотеина пациентке была выполнена повторная трепанобиопсия костного мозга (рис. 5).



Рис. 3. Трепанобиоптат костного мозга (июнь 2021 г.). Широкие костномозговые полости практически полностью выполнены жировой тканью. В редких участках видны островки ядродержащих элементов костного мозга, представленных эритрокариоцитами. Клетки мегакариоцитарного и гранулоцитарного ростков не определяются. Рассеяны единичные плазматические и лимфоцитарные клетки. Строма костного мозга отечная, огрубевшая (окраска гематоксилином и эозином, ×100)

Fig. 3. Bone marrow trephine biopsy (06.2021). Wide bone marrow cavities are almost completely filled with adipose tissue. In rare areas of nucleated bone marrow elements represented by erythrocytes are visible. Cells of megakaryocytic and granulocytic lineages are not detected. Single plasma cells and lymphocytes are scattered. The bone marrow stroma is edematous and rough (hematoxylin and eosin staining, ×100)

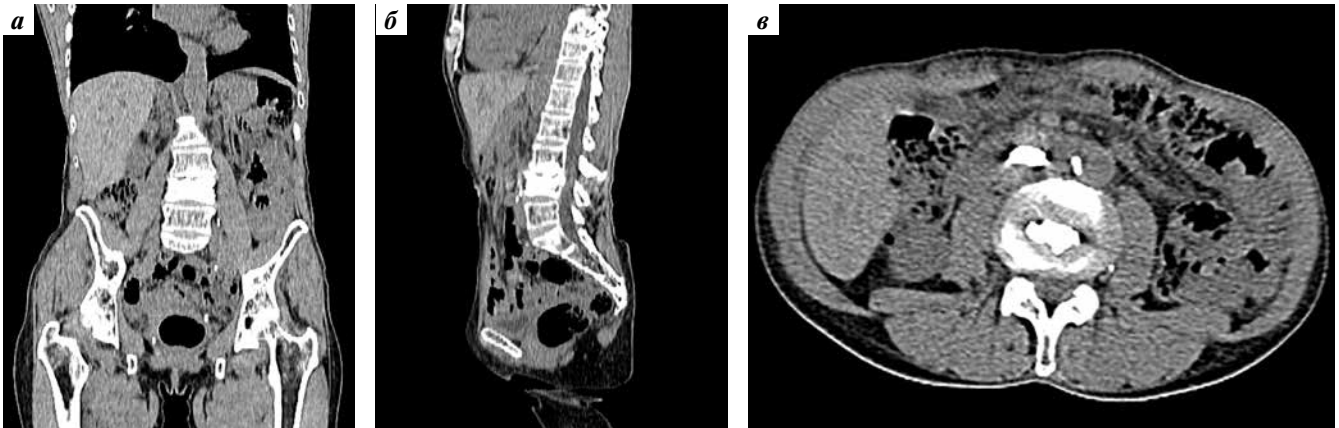


Рис. 4. Визуализация состояния позвонка L4 по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (февраль 2024 г.): фронтальный (а), сагиттальный (б) и горизонтальный (в) срезы

Fig. 4. Visualization of the L4 vertebra according to positron emission tomography combined with computed tomography (02.2024): frontal (a), sagittal (b), and horizontal (c) slices

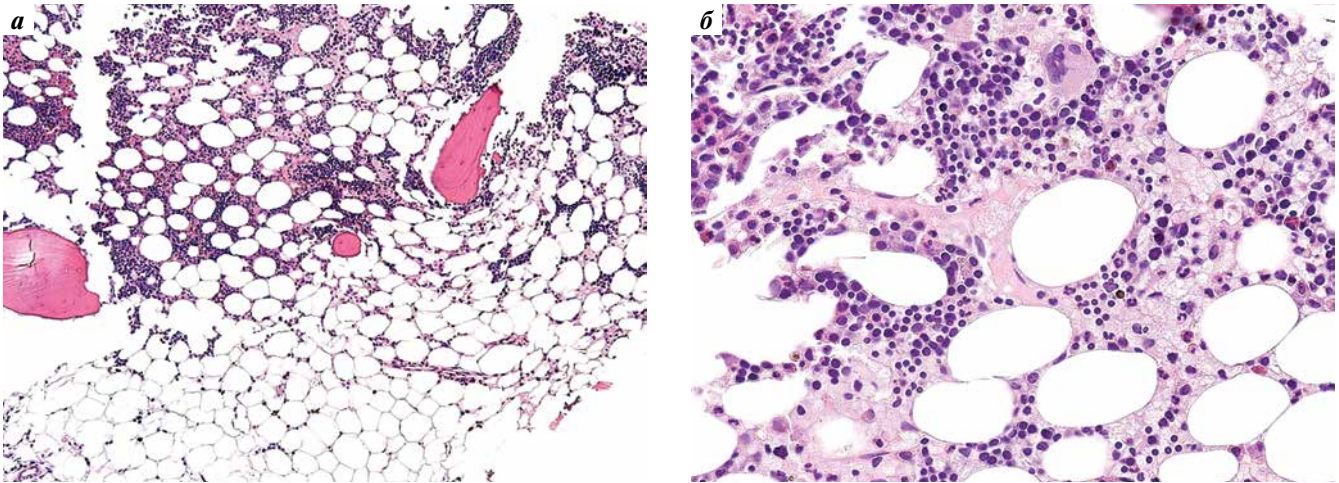


Рис. 5. Трепанобиоптат костного мозга (февраль 2024 г.). Соотношение между кроветворной и жировой тканью неравномерное. Часть полостей выполнена жировой тканью, в единичных выявляются островки кроветворной ткани. Ядросодержащие элементы костного мозга представлены клетками всех 3 ростков нормального гемопоэза. Признаков лимфоидной опухоли нет (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$ (а), $\times 400$ (б))

Fig. 5. Bone marrow trephine biopsy (02.2024). The ratio between hematopoietic and adipose tissue is uneven. Some of the cavities are filled with adipose tissue; in a few, islands of hematopoietic tissue are detected. The nucleated elements of the bone marrow are represented by cells of all three lineages of normal hematopoiesis. There are no signs of a lymphoid tumor (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$ (a), $\times 400$ (b))

Мутации в генах *MYD88* (L265P) и *CXCR4* не выявлены. Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* перестройки в генах *BCL6* (3q27), *IRF4* (6p25), *IGH* (14q32), *MYC* (8q24) и *TP53* (17p13) не обнаружены. Также не выявлено ни одной хромосомной аберрации, характерной для ММ, включая *t* (11;14), *1q21/1p32*, *del13q*, *del16q*, *del17p*, *t* (14;16) и *t* (4;14). В целом природа клеточной популяции, отвечающей за продолжающуюся секрецию моноклонального IgGκ, остается не выясненной. Получение материала непосредственно из тела позвонка L4 сопряжено с техническими трудностями и не проводилось.

Представленный случай может рассматриваться как первичная ДВКЛ с секрецией моноклонального Ig или как крупноклеточная трансформация неутонченной индолентной В-клеточной опухоли, например лимфоплазмочитарной лимфомы. В настоящее время

у пациентки нет очевидных признаков прогрессии ДВКЛ, а ответ длится уже более 3 лет. Сохраняющаяся моноклональная секреция IgGκ при отсутствии признаков поражения лимфатических узлов и/или селезенки позволяет предполагать остаточную инфильтрацию костного мозга индолентной В-клеточной лимфомой, которую, однако, нам идентифицировать не удалось. Возможно, что опухолевая ткань сохраняется только в теле позвонка L4, подвергнувшегося в свое время реконструктивной операции. Версия сопутствующей моноклональной гаммапатии неясного значения менее вероятна ввиду того, что часть опухолевых клеток имела очевидную плазмочитоидную дифференцировку, позитивность по IgG и рестрикцию κ-цепи.

В итальянском ретроспективном многоцентровом исследовании были собраны данные 650 пациентов

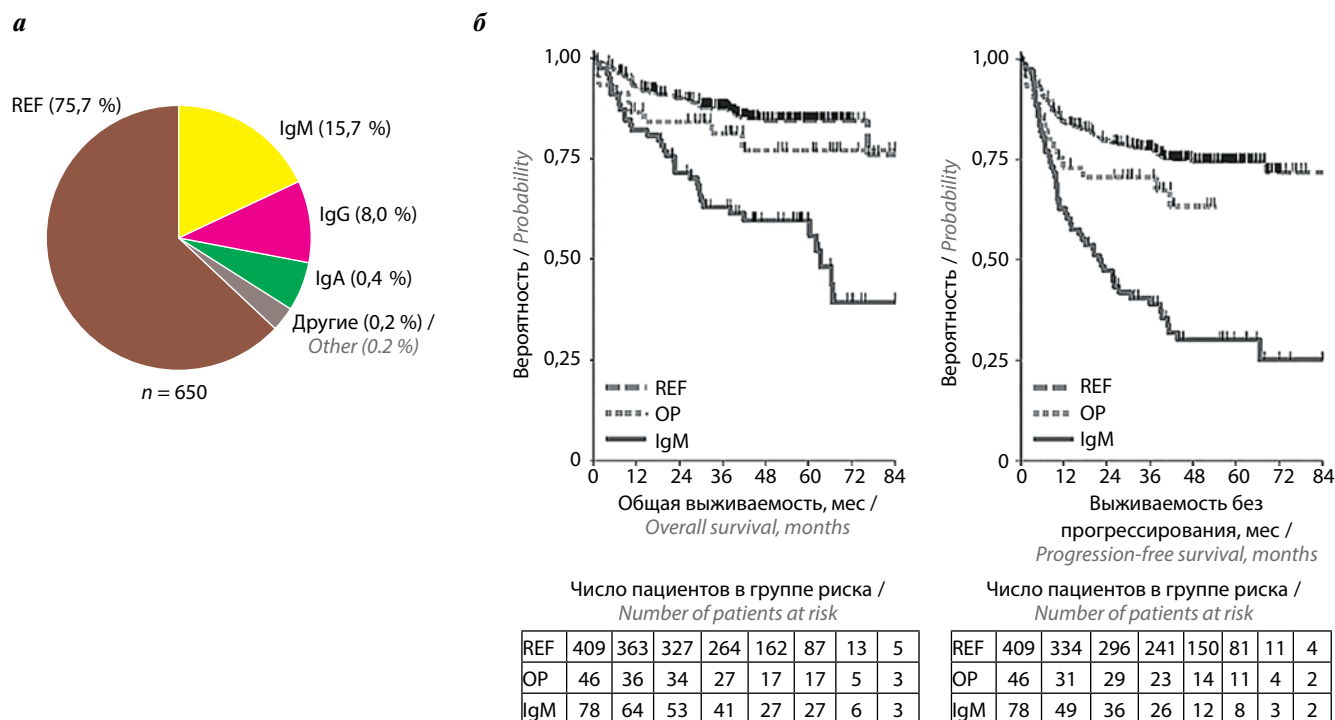


Рис. 6. Частотная характеристика диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) (а), общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования в зависимости от типа иммунохимической секреции (б). Ig — иммуноглобулин; OP (other proteins) — другие варианты М-протеина, отличные от IgM; REF (reference group) — контрольная группа случаев ДВКЛ без сопутствующей секреции М-протеина

Fig. 6. Frequency characteristics of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) (a), overall and progression-free survival depending on the type of immunohistochemical secretion (b). Ig — immunoglobulin; OP (other proteins) — other variants of M protein other than IgM; REF (reference group) — control group of DLBCL cases without M-protein secretion

Таблица 1. Контроль противоопухолевого ответа

Table 1. Monitoring of antitumor response

Показатель Parameter	Февраль 2020 г. February 2020	Сентябрь 2021 г. September 2021	Октябрь 2022 г. October 2022	Октябрь 2023 г. October 2023	Апрель 2024 г. April 2024
Максимальный стандартизированный уровень накопления (SUV_{max}) (тело позвонка L4) Maximum standardized uptake value (SUV_{max}) (L4 vertebral body)	12,55	3,35	3,15	4,54	3,33
Иммуноглобулин Gκ (IgGκ), г/л Immunoglobulin Gκ (IgGκ), g/L	20,6	17,4	—	21,3	21,3

с ДВКЛ, которым выполнен иммунохимический анализ белков крови [8]. Случаи с трансформацией В-клеточных индолентных лимфом в качестве препятствия для включения в исследование не рассматривались. Моноклональная секреция была выявлена у 158 (24 %) пациентов, в том числе у 102 (64,6 %) больных с парапротеином IgM, у 52 (32,9 %) — с IgG, у 3 (1,9 %) — с IgA и у 1 (0,6 %) — с другим вариантом, отличным от IgM (рис. 6, а). Показатели 5-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования пациентов с не-IgM (IgG, IgA) вариантом парапротеина не отличались от таковых при отсутствии моноклональной секреции ($p = 0,216$ и $p = 0,124$ соответственно), в то время как секреция IgM ассоциировалась с неблагоприятным

прогнозом (отношение рисков 2,32; $p = 0,019$ и отношение рисков 2,55; $p = 0,004$ соответственно) (рис. 6, б).

Для ДВКЛ с протеинемией IgM были характерны наличие повторяющихся мутаций генов *TP53*, *MYD88* и *CD79B*, превалирование non-GCB-подтипа и гиперэкспрессия BCL2. В условиях многофакторного анализа негативно влияли на общую выживаемость секреция IgM, IPI ≥ 2 и В-симптомы.

В клиническом исследовании LNH03-В французской группы GELA иммунохимический анализ белков крови и мочи был выполнен 409 пациентам с ДВКЛ [9]. М-протеин в сыворотке выявлен у 154 (37,6 %) пациентов, включая секрецию IgM — 51,6 %, IgG — 17 %, IgA — 8 % и только свободные легкие цепи — 24,5 %

случаев. Для ДВКЛ с секрецией IgM также был более характерен pop-GCB-подтип. У пациентов с аномальным соотношением IgMκ/IgMλ на фоне терапии R-СНОР получены худшие показатели 5-летней выживаемости по сравнению с другими пациентами: выживаемость без прогрессирования – 44,9 % против 69,3 % ($p = 0,0003$), ОВ – 50,8 % против 78,1 % ($p = 0,0003$).

В многоцентровом исследовании PETAL (США, Европа) участвовали 108 пациентов с ДВКЛ, получавших терапию по схеме R-СНОР [10]. В условиях многофакторного анализа неблагоприятное значение в отношении общей выживаемости продемонстрировали позитивность по данным промежуточной ПЭТ/КТ после 2 циклов R-СНОР – 9 (8 %) случаев (отношение рисков 5,47; $p = 0,013$) и секреция IgM – 19 (18 %) случаев (отношение рисков 8,15; $p < 0,001$).

Данных литературы по прогностической роли других иммунохимических вариантов секреции при ДВКЛ, помимо IgM, практически нет [11].

Возможной опцией в ситуации сохраняющейся секреции моноклонального парапротеина могло бы быть назначение леналидомида [12], однако дальнейшее развитие ситуации пошло совершенно по другому сценарию. Проведение высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК у представленной пациентки осложнилось вторичной НТ, развившейся приблизительно через 3 мес после успешного первичного приживления. Эффективность терапии циклоспорином указывает на иммунологические механизмы патогенеза данного осложнения.

Частота НТ после ауто-ТГСК в целом невелика и, по обобщенным данным публикаций, не превышает 3–5 % [4]. При этом, за исключением очевидной необходимости в заместительной терапии препаратами крови, лечения инфекций и попыток использования ростовых факторов, не существует какой-либо ясно очерченной практики ведения пациентов с этим жизнеугрожающим осложнением. Чаще всего обсуждается возможность дополнительного введения аутологичных ГСК или даже выполнение аллогенной трансплантации ГСК тем пациентам, у которых после ауто-ТГСК в криобанке не осталось собственных клеток, или проведение иммуносупрессивной терапии циклоспорином [13].

Так, исследователи из клиники Мейо (США; 2002–2020 гг.) опубликовали ретроспективный анализ 22 (0,7 %) случаев НТ в когорте из 3358 пациентов с ММ и/или AL-амилоидозом, получивших высокодозную химиотерапию и ауто-ТГСК [14]. Большая часть случаев трактовалась как первичная НТ (20/22), меньшая – как вторичная (2/22). Обсуждаемой лечебной тактикой в этой работе была повторная трансфузия аутологичных ГСК без предшествующей миелоаблативной химиотерапии. Ни у одного из представленных пациентов при исследовании костного мозга перед ауто-ТГСК не было выявлено морфологических изме-

нений, отличных от ММ и/или AL-амилоидоза. В качестве консолидации в основном использовался мелфалан в высоких дозах (19/22; 86,3 %). Медиана количества CD34⁺-клеток на одну трансфузию при ауто-ТГСК составила 5,23 (3,2–11,44) $\times 10^6$ /кг. Риск развития НТ не зависел от длительности хранения криоконсервированных клеток и сроков проведения ауто-ТГСК.

В случае констатации НТ все пациенты получали поддержку колониестимулирующими факторами (Г-КСФ, гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором), 6 человек – глюкокортикостероиды. Медиана времени от момента проведения ауто-ТГСК до повторной трансфузии CD34⁺-клеток у 20 больных с первичной НТ составила 31,5 (18–62) дня, а у 2 пациентов с вторичной НТ – 35 и 36 дней. Медиана количества CD34⁺-клеток при повторной трансфузии – 4,3 (1,5–10,8) $\times 10^6$ /кг. Реализация данной опции оказалась эффективной у всех пациентов. В случае первичной НТ время до восстановления количества нейтрофилов составило 8 (1–60) дней, тромбоцитов – 8 (1–89) дней. У 2 пациентов со вторичной НТ ответ получен к 9-му и 10-му дню соответственно. Скорость восстановления гемопоэза не зависела от количества дополнительно введенных CD34⁺-клеток.

По данным исследователей из больницы «12 октября» в Мадриде (Испания; 2010–2021 гг.) у 4 (0,71 %) из 706 пациентов, которым была выполнена ауто-ТГСК, была констатирована первичная и у 1 – вторичная НТ [15]. Источником ГСК во всех случаях была периферическая кровь. Количество введенных CD34⁺-клеток колебалось от 2,2 до 3,4 $\times 10^6$ /кг со средним содержанием жизнеспособных клеток 96 (92–99,7) %. На момент проведения ауто-ТГСК ни у одного пациента не было признаков спленомегалии или опухолевой инфильтрации костного мозга. В этой когорте 3 пациента страдали ММ, 1 – комбинированной лимфомой и 1 – первичной лимфомой центральной нервной системы. В случае ММ в качестве режима кондиционирования была применена комбинация бусульфана с мелфаланом (BuMel; $n = 2$) или высокие дозы мелфалана (Mel200; $n = 1$), схемы BEAM и BCNU/тиотепы реализованы для 2 случаев лимфом соответственно. Все пациенты получали Г-КСФ начиная с +5-го дня после трансфузии ГСК.

После констатации НТ рутинно назначали Г-КСФ в повышенных дозах, помимо этого у 4 пациентов использовались глюкокортикоиды и 2 больным было введено дополнительное количество аутологичных CD34⁺-клеток. По заключению авторов ни одна из использованных опций не имела эффекта. Далее все пациенты стали получать циклоспорин внутрь в стартовой дозе 1,5 мг/кг 2 раза в день. Среднее время до повышения абсолютного количества нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9$ /л составило 5 (4–9) дней. Трое из 5 больных прекратили лечение циклоспорином через 30 дней в точке восстановления уровня нейтрофилов и тромбоцитов.

Еще 1 пациент завершил прием препарата через 150 дней. Один пациент на момент подготовки публикации продолжал прием циклоспорина в течение 2 мес. При медиане наблюдения 90 (2–91) мес все пациенты были живы и имели признаки успешного восстановления гемопоэза.

Циклоспорин А – иммуносупрессивный препарат, широко применяемый в терапии апластической анемии и других синдромов костномозговой недостаточности, обусловленных подавлением гемопоэза аутореактивными Т-лимфоцитами [16]. Оптимальная доза циклоспорина и длительность его применения в случае НТ после ауто-ТГСК не ясны ввиду отсутствия соответствующих исследований и ограниченности имеющихся сообщений. Так, авторы из Оклахомы (США) назначили циклоспорин в дозе 150 мг 2 раза в день 44-летней пациентке с анапластической крупноклеточной лимфомой на +28-й день после ауто-ТГСК в связи с первичной НТ [17]. Восстановление уровня нейтрофилов произошло в пределах 1 нед. В этой публикации не указана масса тела пациентки, но доза циклоспорина 300 мг/сут явно больше 1,5 мг/кг, выбран-

ных в качестве стартовой врачами испанской клиники «12 октября».

В представленном нами случае у пациентки не было дополнительного количества ГСК для повторной трансфузии. Мы использовали циклоспорин в стартовой дозе 5 мг/кг, в дальнейшем поддерживая суточную дозу 250–350 мг в соответствии с концентрацией препарата в сыворотке и проявлениями нефротоксичности. При проведении терапии мы ориентировались на рекомендации по лечению апластической анемии, предусматривающие терапию циклоспорином на протяжении 2 лет. В отличие от процитированных работ мы увидели частичный гематологический ответ достаточно поздно, лишь к 9 мес иммуносупрессивной терапии. Интересно, что ни в одной из найденных в свободном доступе работ мы не встретили упоминания о применении агонистов рецептора тромбопоэтина при НТ после ауто-ТГСК.

Подводя итоги анализа данного клинического случая, можно заключить, что опыт применения комбинации циклоспорина и элтромбопага при вторичной НТ в целом можно расценивать как успешный.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Snowden J.A., Sánchez-Ortega I., Corbacioglu S. et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant* 2022;57(8):1217–39. DOI: 10.1038/s41409-022-01691-w
2. Zubarovskaya L.S., Moiseev I.S., Vladovskaya M.D. et al. Trends in outcome of hematopoietic stem cell transplantation: 5000 transplantations and 30 years of single-center experience. *Cancers (Basel)* 2023;15(19):4758. DOI: 10.3390/cancers15194758
3. Epperla N., Kumar A., Abutalib S.A. et al. ASTCT clinical practice recommendations for transplantation and cellular therapies in diffuse large B cell lymphoma. *Transplant Cell Ther* 2023;29(9):548–55. DOI: 10.1016/j.jctct.2023.06.012
4. Kharfan-Dabaja M.A., Kumar A., Ayala E. et al. Standardizing definitions of hematopoietic recovery, graft rejection, graft failure, poor graft function, and donor chimerism in allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report on behalf of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther* 2021;27(8):642–9. DOI: 10.1016/j.jctct.2021.04.007
5. Allan D.S., Keeney M., Howson-Jan K. et al. Number of viable CD34(+) cells reinfused predicts engraftment in autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(12):967–72. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703575
6. Pottinger B., Walker M., Campbell M. et al. The storage and re-infusion of autologous blood and BM as back-up following failed primary hematopoietic stem-cell transplantation: a survey of European practice. *Cytotherapy* 2002;4(2):127–35. DOI: 10.1080/146532402317381839
7. Kondo Y., Mollidrem J.J. Immune-induced cytopenia: bone marrow failure syndrome. *Curr Hematol Rep* 2004;3(3):178–83.
8. Cox M.C., Marcheselli L., Scafetta G. et al. IgM-secreting diffuse large B-cell lymphoma: results of a multicentre clinicopathological and molecular study. *Leukemia* 2022;36(11):2719–23. DOI: 10.1038/s41375-022-01706-x
9. Jardin F., Delfau-Larue M.H., Molina T.J. et al. Immunoglobulin heavy chain/light chain pair measurement is associated with survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013;54(9):1898–907. DOI: 10.3109/10428194.2013.767456
10. Johansson P., Alig S., Richter J. et al. Outcome prediction by interim positron emission tomography and IgM monoclonal gammopathy in diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Hematol* 2023;102(12):3445–55. DOI: 10.1007/s00277-023-05393-1
11. Cox M.C., Esposito F., Postorino M. et al. Serum paraprotein is associated with adverse prognostic factors and outcome, across different subtypes of mature B-cell malignancies – a systematic review. *Cancers (Basel)* 2023;15(18):4440. DOI: 10.3390/cancers15184440
12. Mondello P., Pitini V., Barresi V. et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma with monoclonal gammopathy: an aggressive and primary refractory disease responding to an immunomodulatory agent. *Exp Hematol Oncol* 2016;5:1. DOI: 10.1186/s40164-015-0030-1
13. Wännesson L., Panzarella T., Mikhael J., Keating A. Feasibility and safety of autotransplants with noncryopreserved marrow or peripheral blood stem cells: a systematic review. *Ann Oncol* 2007;18(4):623–32. DOI: 10.1093/annonc/mdm069
14. Cook J., Gonsalves W.I., Gertz M.A. et al. Success of the autologous stem cell boost after autologous graft failure in multiple myeloma and AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2022;57(6):1007–9. DOI: 10.1038/s41409-022-01659-w
15. Cubillas D., Quesada Sanchez M., Martinez Sanchez P. et al. Successful treatment of graft failure in autologous stem cell transplantation with cyclosporine. *Hemasphere* 2022;6(Suppl):1213–4. DOI: 10.1097/01.HS9.0000848176.34514.00
16. Patel D., Waikar S. Recent advances in cyclosporine drug delivery: challenges and opportunities. *Drug Deliv Transl Res* 2019;9(6):1067–81. DOI: 10.1007/s13346-019-00650-1
17. Kamble R.T., Sethi S., Selby G.B. Failure to engraft after autologous stem cell transplantation: possible therapeutic role of cyclosporine. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(1):74. DOI: 10.1016/j.bbmt.2004.10.003

Вклад авторов

С.В. Семочкин: разработка концепции и дизайна статьи, подготовка статьи, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи;

В.В. Лунин, И.Б. Капланская: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи;

А.А. Феденко: разработка концепции и дизайна статьи, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

S.V. Semochkin: concept and design development, article writing, data analysis and interpretation, final article approval;

V.V. Lunin, I.B. Kaplanskaya: data collection and processing, data analysis and interpretation, final article approval;

A.A. Fedenko: concept and design development, data analysis and interpretation, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

В.В. Лунин / V.V. Lunin: <https://orcid.org/0000-0001-8689-1227>

И.Б. Капланская / I.B. Kaplanskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4312-0312>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

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

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-142-148>

Сложности первичной диагностики у пациентов с подозрением на системный мастоцитоз

З.К. Абдулхаликова, М.В. Барабанщикова, В.В. Байков, И.М. Бархатов, Е.В. Морозова, И.С. Моисеев*НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8***Контакты:** Зарема Кайтмазовна Абдулхаликова dr.abdulhalikova@gmail.com

Введение. Мастоцитоз – редкое миелопролиферативное заболевание, характеризующееся клональным гемопоэзом тучных клеток с их последующим накоплением в различных тканях и органах. Среди детской популяции распространен кожный мастоцитоз, который обычно не развивается в агрессивные формы. Во взрослой популяции, согласно данным литературы, преобладает системный мастоцитоз, преимущественно индолентная и тлеющая формы, однако эпидемиологических данных по России на сегодняшний день нет.

Цель исследования – оценить результаты первичной диагностики, полученные при обследовании 70 пациентов с подозрением на системный мастоцитоз.

Материалы и методы. На базе НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения 2017 г. были выполнены гистологические исследования кожи и костного мозга, определение мутации в гене *c-KIT* костного мозга и уровня сывороточной триптазы.

Результаты. Диагноз подтвердился у 50 (71,4 %) пациентов, из них системный мастоцитоз – у 41 (82 %). Выделены 2 наиболее распространенные категории: индолентный системный мастоцитоз – у 23 (56 %) пациентов, распространенные формы – у 15 (36,5 %); медиана времени постановки диагноза 12 и 5 лет соответственно.

Заключение. Во всех подгруппах отмечается поздняя диагностика системного мастоцитоза.

Ключевые слова: мастоцитоз, триптаза, KIT D816V, тучные клетки

Для цитирования: Абдулхаликова З.К., Барабанщикова М.В., Байков В.В. и др. Сложности первичной диагностики у пациентов с подозрением на системный мастоцитоз. Онкогематология 2024;19(3):142–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-142-148>

Difficulties of primary diagnosis in patients with suspected systemic mastocytosis

Z.K. Abdulkhalikova, M.V. Barabanshchikova, V.V. Baykov, I.M. Barkhatov, E.V. Morozova, I.S. Moiseev*Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia***Contacts:** Zarema Kaytmazovna Abdulkhalikova dr.abdulhalikova@gmail.com

Background. Mastocytosis is a rare myeloproliferative disease based on clonal hematopoiesis of mast cells, with accumulation of mast cells in various tissues and organs. The cutaneous mastocytosis is common in the pediatric population and, in general, progression to aggressive forms is not typical. In the adult population, there is systemic mastocytosis with a predominance of indolent and smoldering forms according to the literature, but there aren't epidemiological data for the Russian Federation.

Aim. To evaluate the results of primary diagnostics obtained during the examination of 70 patients with suspected systemic mastocytosis.

Materials and methods. The histological studies of the skin and bone marrow, mutations in the *c-kit* gene in the bone marrow and serum tryptase level were examined in the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation in accordance with WHO 2017 criteria.

Results. The diagnostic results of 70 patients with suspected mastocytosis, the diagnosis was confirmed in 71.4 % ($n = 50$) of patients, of which systemic mastocytosis accounted for 82 % ($n = 41$). The 2 most common categories were identified: indolent systemic mastocytosis in 23 (56 %) patients and widespread forms in 15 (36.5 %), with a median time of diagnosis of 12 and 5 years, respectively.

Conclusion. The late diagnosis is noted in all subgroups of systemic mastocytosis.

Keywords: mastocytosis, tryptase, KIT D816V, mast cells

For citation: Abdulkhalikova Z.K., Barabanshchikova M.V., Baykov V.V. et al. Difficulties of primary diagnosis in patients with suspected systemic mastocytosis. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3):142–8. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-142-148>

Введение

Мастоцитоз — редкое гетерогенное заболевание, характеризующееся клональностью тучных клеток (ТК) с последующим поражением кожи, костей, костного мозга, желудочно-кишечного тракта и других органов [1, 2]. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения 2022 г. [2] мастоцитоз подразделяется на следующие формы:

- 1) кожный мастоцитоз:
- пигментная крапивница:
 - мономорфная;
 - полиморфная;
 - диффузный кожный мастоцитоз;
 - мастоцитомы кожи:
 - изолированная;
 - множественная;

Таблица 1. Критерии диагностики системного мастоцитоза
Table 1. Diagnostic criteria for systemic mastocytosis

Критерий Criteria	Описание Description
Большой Major	Мультифокальные плотные инфильтраты, состоящие из ТК (не менее 15 ТК в кластере), определяемые на срезах костного мозга и/или других органов ^{1,2} Multifocal dense infiltrates consisting of MC (at least 15 MCs in aggregates), in bone marrow biopsies and/or in sections of other organs ^{1,2}
Малые Minor	>25 % всех ТК в мазках костного мозга имеют атипичные морфологические черты (тип I или II) или веретеновидную форму в тучноклеточных инфильтратах, обнаруженных в срезах костного мозга или других органов ¹ >25 % of all MCs on bone marrow smears are atypical cells (type I or type II) or are spindle-shaped in MC infiltrates detected on sections of bone marrow or visceral organs ¹
	Активирующая точечная мутация кодона 816 (или другого участка) гена <i>c-KIT</i> в клетках костного мозга, крови или других органов ^{1,3} Activating <i>c-KIT</i> point mutation at codon 816 (or other regions) in the bone marrow, blood or other organs ^{1,3}
	ТК в костном мозге, крови или других органах ¹ экспрессируют один или более антигенов: CD2, CD25 и CD30 ⁴ MCs in bone marrow, blood or other organs ¹ express one or more antigens: CD2, CD25 and CD30 ⁴
	Концентрация триптазы в сыворотке крови >20 нг/мл. Не учитывается, если выявлено ассоциированное клональное миелоидное новообразование. При наследственной альфатриптаземии концентрация триптазы должна быть скорректирована ⁵ Serum tryptase level >20 ng/mL (in case of associated clonal myeloid neoplasm is not valid as a criterion). Tryptase concentration should be adjusted in hereditary alphetryptasemia ⁵

¹За исключением кожи.
²В срезах ткани морфологические черты ТК анализируются в компактном, диффузном или смешанном (диффузный + компактный) тучноклеточном инфильтрате. Веретенообразная форма, когда ТК располагаются вдоль сосудистых, жировых, нервных клеток или эндостального выстилающего клеточного слоя, не считается критерием системного мастоцитоза. В мазке костного мозга атипичная морфология ТК не считается критерием системного мастоцитоза, если ТК расположены в частицах костного мозга или рядом с ними.
³Любой тип мутации *KIT* считается малым критерием системного мастоцитоза, если имеются опубликованные убедительные доказательства ее трансформирующего влияния.
⁴Экспрессия может быть подтверждена с помощью как иммуногистохимического, так и иммуноцитофлуориметрического анализа.
⁵Оптимальный способ корректировки еще предстоит определить. Один из способов — деление базовой концентрации триптазы на количество дополнительных копий генов альфа-триптазы с добавлением одного. Например, если уровень триптазы 300 нг/мл и найдено 2 дополнительные копии гена у пациента с наследственной альфатриптаземией, то скорректированная концентрация триптазы будет равна 100 (300/3 = 100).
Примечание. Для верификации диагноза необходимо соблюдение 1 большого и 1 малого критерия или не менее 3 малых критериев. Здесь и в табл. 2: ТК — тучные клетки.
¹Except for skin.
²In tissue sections, morphological features of MCs are analyzed in compact, diffuse, or mixed (diffuse + compact) mast cell infiltrate. The spindle-shaped form, when MCs are located along vascular, fat, nerve cells or endosteal lining cell layer, is not considered a criterion for systemic mastocytosis. In bone marrow smear, atypical morphology of MCs is not considered a criterion for systemic mastocytosis if MCs are located in or adjacent to bone marrow particles.
³Any type of *KIT* mutation is considered a minor criterion for systemic mastocytosis when published convincing evidence for its transforming behavior is available.
⁴Expression can be confirmed by either immunohistochemistry or by flow cytometry.
⁵The optimal method of adjustment remains to be determined. One method is to divide the baseline tryptase level by the number of alpha-tryptase gene extra copies, adding one. For example, if the tryptase level is 300 ng/mL and two extra copies of the alpha tryptase gene are found in a patient with hereditary alphetryptasemia, the adjusted tryptase level would be 100 (300/3 = 100).
Note. To verify the diagnosis, it is necessary to meet 1 major and 1 minor criterion or at least 3 minor criteria. Here and in table 2: MC — mast cells.

2) системный мастоцитоз (СМ):

- СМ с изолированным поражением костного мозга;
- индолентный СМ (ИСМ);
- тлеющий СМ (ТСМ);
- СМ с ассоциированным гематологическим новообразованием (СМ-АГЗ);
- агрессивный СМ (АСМ);
- тучноклеточный лейкоз (ТКЛ);

3) тучноклеточная саркома.

Распространенность мастоцитоза в США и Европе составляет 0,89 случая на 100 тыс. населения [3–5]. Данные об эпидемиологии мастоцитоза в России в настоящее время отсутствуют.

Диагностика мастоцитоза в первую очередь основана на морфологии, которая включает наличие агрегатов ТК, а также их атипии [6] (табл. 1). Клинические симптомы возникают вследствие прямой инфильтрации ТК органа и/или при высвобождении медиаторов ТК (гистамин, простагландины, интерлейкины и др.), а многообразие клинических симптомов вызвано распространенностью ТК практически во всех тканях и органах [7–9]. Верификация подгруппы СМ зависит от В- и С-симптомов (табл. 2), которые отражают количество ТК, активность сывороточной триптазы, аллельную нагрузку гена *KIT D816V* и поражение органов и тканей (за исключением кожи) [10, 11].

Следует отметить, что у взрослых наиболее распространен ИСМ, при котором (несмотря на его нозологическую принадлежность к миелопролиферативным заболеваниям) нет изменений в клиническом анализе крови и явных признаков органного поражения ТК [12].

Цель исследования — диагностика СМ с последующим клиническим наблюдением.

Материалы и методы

Диагноз СМ устанавливался на основании критериев Всемирной организации здравоохранения 2017 г. [13]. Для подтверждения диагноза выполнялись клинический анализ крови с микроскопией, цитологическое, цитогенетическое и гистологическое исследование костного мозга, определение уровня триптазы в сыворотке крови, тестирование мутации в гене *c-KIT* (*KIT D816V*, мутации в экзонах 8–11, 17), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, низкодозная компьютерная томография костей всего тела.

Результаты

В период с 2020 по 2023 г. в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой были обследованы 70 пациентов с правильным диагнозом мастоцитоза от врачей следующих специальностей: аллергологов-иммунологов — 1 (1,4 %), дерматологов — 12 (17,1 %), гематологов — 48 (68,6 %), а также самостоятельно обратившихся пациентов — 9 (12,9 %); не отмечено ни одного направления от гастроэнтерологов и травматологов. Ни у одного

из направивших врачей ранее не наблюдалось пациентов с подтвержденным мастоцитозом. Врачи-гематологи отмечали отсутствие в собственной клинической практике опыта выявления и верификации различных подгрупп мастоцитоза.

Мастоцитоз установлен у 50 (71,4 %) больных, из них СМ — у 41 (82 %) и кожный мастоцитоз — у 9 (18 %) (рис. 1). Среди подгрупп СМ на долю ИСМ приходилось 23 (56 %) случая, ТСМ — 1 (2,4 %), АСМ — 3 (7,4 %), СМ-АГЗ — 10 (24,4 %) и ТКЛ — 2 (4,9 %); еще 2 (4,9 %) случая в процессе верификации подгруппы СМ. В группе СМ-АГЗ на долю миелопролиферативных заболеваний приходилось 8 (80 %) случаев (истинная полицитемия, хронический миеломоноцитарный лейкоз, миелопролиферативное заболевание неклассифицируемое, миелоидная саркома) и лимфо-пролиферативных — 2 (20 %) (множественная миелома (рис. 2), неходжкинская лимфома). Мутация *KIT D816V* обнаружена в 75 % случаев, *c-KIT*-негативная (экзоны 7–11, 17) — в 22 %, *Phe522Cys c-KIT* — в 3 %. Проведено исследование клеток костного мозга 16 пациентов на наличие мутаций генов *ASXL1*, *RUNX1*, *NRAS* и *SRSF2*, обнаружен 1 положительный результат (*SRSF2*) при СМ-АГЗ с истинной полицитемией; цитогенетических поломок в клетках костного мозга не обнаружено в 40 случаях; у 1 пациента отмечена низкая митотическая активность. Клинические синдромы заболевания зафиксированы у 40 пациентов: кожные — у 69 % (рис. 3–5), общие — у 58 %, с вовлечением желудочно-кишечного тракта — у 34 % (рис. 6), оссалгия — у 23 %, анафилактические реакции — у 11 %.

Медиана времени от появления первых симптомов до постановки диагноза мастоцитоза составила 10 лет (от 2 мес до 49 лет).



Рис. 1. Пациентка с поражением кожи при кожном мастоцитозе
Fig. 1. Patient with skin lesions in cutaneous mastocytosis

Таблица 2. В- и С-признаки агрессивности мастоцитоза

Table 2. B- and C-findings of mastocytosis aggressiveness

Признак Feature	Описание Description
В-признаки (be careful, borderline, benign) B-findings (be careful, borderline, benign)	
Большая тучноклеточная масса High MC burden	Инфильтрация ТК ≥ 30 % по данным миеоиммуногистограммы, и/или сывороточная концентрация триптазы ≥ 200 нг/мл ¹ , и/или мутация KIT D816V с вариантом аллельной частоты ≥ 10 % в костном мозге или лейкоцитах крови MC infiltration in bone marrow ≥ 30 % in histology and/or serum tryptase level ≥ 200 ng/mL ¹ , and/or KIT D816V mutation with variant allele frequency ≥ 10 % in bone marrow or blood leukocytes
Признаки миелопролиферации и/или миелодисплазии ² Signs of myeloproliferation and/or myelodysplasia ²	Гиперклеточный костный мозг с потерей жировых клеток и выраженным миелофиброзом. Возможны сдвиг влево, эозинофилия, умеренные признаки дисплазии (<10 % нейтрофильного, эритроцитарного и мегакариоцитарного ростка) Hypercellular bone marrow with loss of fat cells and prominent myelofibrosis. Possible left shift, eosinophilia, discrete signs of myelodysplasia (<10 % neutrophils, erythrocytes, and megakaryocytes)
Органомегалия Organomegaly	Пальпируемая гепатомегалия без асцита или других признаков нарушения работы печени, и/или пальпируемая спленомегалия без гиперспленизма и снижения массы тела, и/или пальпируемая или висцеральная лимфаденопатия >2 см по данным ультразвукового исследования или компьютерной томографии Palpable hepatomegaly without ascites or other signs of organ damage or/and palpable splenomegaly without hypersplenism and without weight loss or/and palpable or visceral lymphadenopathy >2 cm found in ultrasound or computed tomography
С-признаки (consider chemotherapy, cytoreduction) C-findings (consider chemotherapy, cytoreduction)	
Цитопения Cytopenia	Абсолютное число нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9$ /л, и/или уровень гемоглобина < 100 г/л, и/или количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9$ /л Absolute neutrophil count $< 1,0 \times 10^9$ /L, and/or hemoglobin level < 100 g/L, and/or platelet count $< 100 \times 10^9$ /L
Дисфункция печени Liver dysfunction	Асцит и повышение активности печеночных ферментов ³ . Возможны увеличение печени, цирроз и портальная гипертензия Ascites and elevated liver enzymes ³ . Possible liver enlargement, cirrhosis and portal hypertension
Поражение костей Bone involvement	Крупные (>2 см) очаги остеолизиса с патологическими переломами. Возможна оссалгия Large-sized osteolysis (>2 cm) with pathologic fracture. Bone pain is possible
Изменения в селезенке Spleen changes	Пальпируемая спленомегалия. Возможны гиперспленизм, снижение массы тела и гипоальбуминемия Palpable splenomegaly. Possible hypersplenism, weight loss and hypoalbuminemia
Вовлечение желудочно-кишечного тракта Gastrointestinal involvement	Мальабсорбция с гипоальбуминемией. Возможно снижение массы тела Malabsorption with hypoalbuminemia. Weight loss is possible

¹При наследственной альфатриптаземии концентрация триптазы должна быть скорректирована, но оптимальный способ еще предстоит определить. Один из способов — деление базовой концентрации триптазы на количество дополнительных копий генов альфа-триптазы с добавлением одного. Например, если уровень триптазы 300 нг/мл и найдены 2 дополнительных копии гена у пациента с наследственной альфатриптаземией, то скорректированная концентрация триптазы будет равна 100 ($300/3 = 100$) и это не считается В-признаком.

²Признаки миелолипролиферации и/или миелодисплазии должны быть умеренными и постоянными (без разрешения и без нарастания), но не достигать критериев диагностики миелодиспластического синдрома, миелолипролиферативного новообразования, миелодиспластического синдрома/миелолипролиферативного новообразования. Если критерии присутствуют, то диагностируется системный мастоцитоз с ассоциированным гематологическим новообразованием, присутствие которого исключает В-признак и тлеющий системный мастоцитоз по определению.

³Повышение активности щелочной фосфатазы часто наблюдается у больных с агрессивными формами системного мастоцитоза и индуцированным системным мастоцитозом поражением печени. У некоторых пациентов отмечается только гиперферментемия без клинически значимого асцита.

¹In hereditary alphetryptasemia, tryptase levels should be adjusted, but the optimal method of adjustment still needs to be defined. One method is to divide the baseline tryptase level by the number of alpha-tryptase gene extra copies, adding one. For example, if the tryptase level is 300 ng/mL and two extra copies of the alpha tryptase gene are found in a patient with hereditary alphetryptasemia, the adjusted tryptase level would be 100 ($300/3 = 100$), and this is not qualify as a B-finding.

²Signs of myeloproliferation and/or myelodysplasia must be discrete and stable (without disappear or progress) and not meet the diagnostic criteria for myelodysplastic syndrome, myeloproliferative neoplasm, or myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm. If the criteria are met, systemic mastocytosis with associated hematologic neoplasm is diagnosed. The presence of systemic mastocytosis with associated hematologic neoplasm excludes the B-findings and smoldering systemic mastocytosis by definition.

³Elevated alkaline phosphatase level is often observed in patients with aggressive forms of systemic mastocytoses and systemic mastocytosis-induced liver damage. In some of these patients, only elevated liver enzymes but no (clinically relevant) ascites is found.

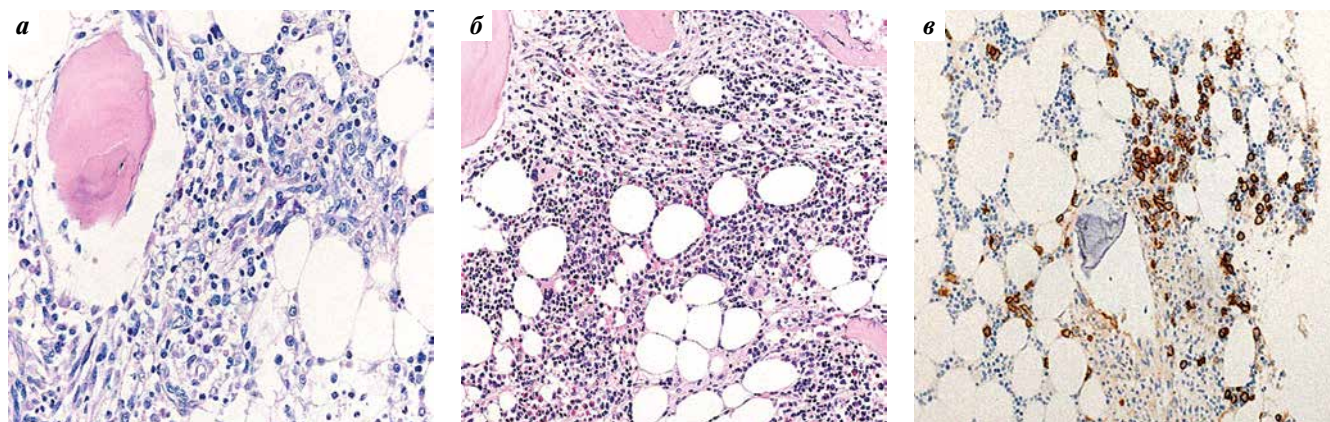


Рис. 2. Системный мастоцитоз с ассоциированной множественной миеломой: а – реакция на CD138, иллюстрирующая избыток плазматических клеток; б, в – веретеновидные тучные клетки

Fig. 2. Systemic mastocytosis with associated multiple myeloma: a – reaction to CD138, illustrating excess plasma cells; б, в – spindle-shaped mast cells



Рис. 3. Пациентка с поражением кожи при индолентном системном мастоцитозе

Fig. 3. Patient with skin lesions in indolent systemic mastocytosis



Рис. 5. Пациентка с поражением кожи при индолентном системном мастоцитозе

Fig. 5. Patient with skin lesions in indolent systemic mastocytosis



Рис. 4. Пациент с поражением кожи при тлеющем системном мастоцитозе

Fig. 4. Patient with skin lesions in smoldering systemic mastocytosis

В группе СМ отмечалось поражение кожи у 31 больного (77,4 % – ИСМ, 6,4 % – АСМ, 9,8 % – СМ-АГЗ, 3,2 % – ТСМ, 3,2 % – ТКЛ), отсутствие поражения кожи – у 10 (по 11 % – ИСМ и ТКЛ, 78 % – СМ-АГЗ). Биопсия кожи (высыпания отмечены у 45 из 70 больных) выполнялась в 12 (17 %) случаях.

Изменения в клиническом анализе крови отмечались у 1 пациента с ТСМ и у 15 с распространенными формами.

За время наблюдения с 2020 по 2023 г. медиана общей выживаемости в группах с ИСМ и ТСМ не достигнута, в группе с распространенными формами она составила 6 мес, установлен 1 летальный случай – прогрессирование у пациента с ТКЛ.

После выполнения диагностического скрининга в группе без мастоцитоза ($n = 20$) в 6 (30 %) случаях установлены следующие диагнозы: эссенциальная



Рис. 6. Пациент с агрессивным системным мастоцитозом, протекающим с гепатоспленомегалией и портальной гипертензией
Fig. 6. Patient with aggressive systemic mastocytosis associated with hepatosplenomegaly and portal hypertension

тромбоцитемия с васкулитом ($n = 1$), миелодиспластический синдром ($n = 1$), первичный гиперпаратиреоз ($n = 1$), конституциональная костномозговая недостаточность ($n = 1$) и гастроэнтерологическая патология ($n = 2$); в остальных 14 (70 %) случаях окончательные диагнозы не установлены (отказ пациентов продолжить диагностический поиск и/или сложность дальнейшей диагностики по месту жительства).

Обсуждение

Мастоцитоз — редкое хроническое миелопролиферативное заболевание, характеризующееся сложностью постановки диагноза и ведения пациентов. В 2021 г. впервые разработаны и опубликованы Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии СМ [14], в которых наиболее подробно и доступно описаны все необходимые методы лабораторной диагностики.

Несмотря на простоту исследования уровня сывороточной триптазы для подтверждения подозрения на СМ (в сравнении с трепанобиопсией костного мозга), данный анализ был выполнен менее чем у 30 % больных.

Согласно данным литературы самая частая подгруппа СМ — индолентная (до 70 %), самая редкая — распространенные формы СМ (до 11 %) [3]. Однако в настоящей работе доля больных ИСМ составила 56 % против 36,5 % с распространенными формами СМ (АСМ, ТКЛ и СМ-АГЗ), что свидетельствует о проведении диагностики при развитии С-признаков (преимущественно цитопения и гепатоспленомегалия с клиническими проявлениями). Медиана постановки диагноза с дебюта клинических проявлений в группах с ИСМ — 12 лет, а в группах с распространенными формами — 5 лет, что связано с более ранним выполнением гистологического исследования костного мозга. Также отмечается критически низкая настороженность к поиску СМ в группах без поражения кожи, а это в 60 % случаев СМ-АГЗ. На текущий момент нет обязательного обследования больных на СМ при наличии хронического миеломоноцитарного лейкоза, трижды негативного первичного миелофиброза или эозинофилии либо подозрения на них.

Неудовлетворительные результаты диагностики СМ — повсеместная проблема, связанная с низкой доступностью диагностических манипуляций и дефицитом референс-центров с опытом курации пациентов, что продемонстрировано в работе Р. Рютилова и соавт. [15].

В результате окончательной обработки полученных нами данных в клинической практике выявлено 2 наиболее распространенных фенотипических портрета пациентов: ИСМ с поражением кожи, которые требуют только динамического наблюдения, и распространенные формы СМ на поздних стадиях.

Проведенный анализ выявляет как логистические проблемы направления пациентов с подозрением на СМ, так и ограниченные возможности первичного скрининга пациентов в разных регионах.

Заключение

Системный мастоцитоз представляет собой гетерогенное, преимущественно вялотекущее заболевание, что обуславливает во многих случаях позднее подозрение на наличие патологии. Результаты нашего исследования подтверждают сложности диагностики и выявления данного заболевания.

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

1. Akin C., Valent P. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis in 2014. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34(2):207–18. DOI: 10.1016/j.iac.2014.02.003
2. Khoury J.D., Solary E., Abba O. et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1
3. Cohen S.S., Skovbo S., Vestergaard H. et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol* 2014;166(4):521–8. DOI: 10.1111/bjh.12916
4. Van Doormaal J.J., Arends S., Brunekreef K.L. et al. Prevalence of indolent systemic mastocytosis in a Dutch region. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(5):1429–31.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.10.015
5. Zanotti R., Tanasi I., Bernardelli A. et al. Bone marrow mastocytosis: a diagnostic challenge. *J Clin Med* 2021;10(7):1420. DOI: 10.3390/jcm10071420
6. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2023 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2023;98(7):1097–116. DOI: 10.1002/ajh.26962
7. Tanaka S., Furuta K. Roles of IgE and histamine in mast cell maturation. *Cells* 2021;10(8):2170. DOI: 10.3390/cells10082170
8. Valent P., Akin C., Metcalfe D.D. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood* 2017;129(11):1420–7. DOI: 10.1182/blood-2016-09-731893
9. Valent P., Hartmann K., Bonadonna P. et al. Global classification of mast cell activation disorders: an ICD-10-CM-adjusted proposal of the ECNM-AIM consortium. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10(8):1941–50. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.05.007
10. Valent P., Akin C., Gleixner K.V. et al. Multidisciplinary challenges in mastocytosis and how to address with personalized medicine approaches. *Int J Mol Sci* 2019;20(12):2976. DOI: 10.3390/ijms20122976
11. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R.P. et al. International Consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022;140(11):1200–28. DOI: 10.1182/blood.2022015850
12. Lim K.H., Tefferi A., Lasho T.L. et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009;113(23):5727–36. DOI: 10.1182/blood-2009-02-205237
13. 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
14. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Шуваев В.А. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению мастоцитоза. *Гематология и трансфузиология* 2021;66(2):280–311. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-280-311
Melikyan A.L., Subortseva I.N., Shuvaev V.A. et al. National clinical recommendations for the diagnosis and treatment of mastocytosis. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2021;66(2):280–311. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-280-311
15. Pyatlova P., Bernstein J.A., Aulenbacher F. et al. The diagnostic workup for systemic mastocytosis differs from consensus recommendations: results of a worldwide survey. *World Allergy Organ J* 2023;16(11):100838. DOI: 10.1016/j.waojou.2023.100838

Вклад авторов

З.К. Абдулхаликова, Е.В. Морозова: разработка концепции и дизайна, сбор и обработка данных, предоставление материалов для исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;

М.В. Барабанщикова, В.В. Байков, И.М. Бархатов, И.С. Моисеев: сбор и обработка данных, предоставление материалов для исследования.

Authors' contributions

Z.K. Abdulkhalikova, E.V. Morozova: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing;

M.V. Barabanshchikova, V.V. Baykov, I.M. Barkhatov, I.S. Moiseev: data collection and processing, provision of research materials.

ORCID авторов / ORCID of authors

З.К. Абдулхаликова / Z.K. Abdulkhalikova: <https://orcid.org/0009-0002-7562-4072>

М.В. Барабанщикова / M.V. Barabanshchikova: <https://orcid.org/0000-0002-5273-5581>

В.В. Байков / V.V. Baykov: <https://orcid.org/0000-0002-9191-5091>

И.М. Бархатов / I.M. Barkhatov: <https://orcid.org/0000-0002-8000-3652>

Е.В. Морозова / E.V. Morozova: <https://orcid.org/0000-0003-0752-0757>

И.С. Моисеев / I.S. Moiseev: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>

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 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 10.05.2024. **Принята к публикации:** 14.06.2024. **Опубликована онлайн:** 04.09.2024.

Article submitted: 10.05.2024. **Accepted for publication:** 14.06.2024. **Published online:** 04.09.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-149-152>

Трисомия 14 как единственная цитогенетическая аномалия при миелодиспластическом синдроме

М.Н. Паутова¹, Л.Е. Колоскова², О.И. Филиппова¹, А.В. Колосков¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

²ООО «Медицинская лаборатория СПб»; Россия, 192029 Санкт-Петербург, пр-кт Обуховской обороны, 71А

Контакты: Марина Николаевна Паутова paytova.marinaa@gmail.com

Оценка цитогенетических аномалий в костном мозге пациентов с миелодиспластическим синдромом имеет большое значение для подтверждения клональной природы заболевания, определения прогноза и выбора тактики лечения. Цитогенетические аномалии выявляют у 40–70 % пациентов с миелодиспластическим синдромом, и разнообразие этих аномалий отражает особенности заболевания.

В статье приводится описание клинического наблюдения пациента с миелодиспластическим новообразованием с избытком бластов-1 и трисомией хромосомы 14. Представлены результаты лабораторных и морфологических исследований, а также обсуждается влияние трисомии хромосомы 14 на прогноз состояния пациента.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, дисплазия, цитогенетическая аномалия, трисомия хромосомы 14

Для цитирования: Паутова М.Н., Колоскова Л.Е., Филиппова О.И., Колосков А.В. Трисомия 14 как единственная цитогенетическая аномалия при миелодиспластическом синдроме. Онкогематология 2024;19(3):149–52.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-149-152>

Trisomy 14 as the only cytogenetic abnormality in myelodysplastic syndrome

M.N. Pautova¹, L.E. Koloskova², O.I. Filippova¹, A.V. Koloskov¹

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

²Medical Laboratory SPb; 71A Obukhovskoy Oborony Prospekt, Saint Petersburg 192029, Russia

Contacts: Marina Nikolaevna Pautova paytova.marinaa@gmail.com

Evaluation of bone marrow cytogenetic abnormalities in myelodysplastic syndrome is of great importance for confirming the clonal disease nature, determining the prognosis and choosing treatment tactics. Cytogenetic abnormalities are detected in 40–70 % of patients with myelodysplastic syndrome, and the variety of these abnormalities reflects the disease characteristics.

This article describes the clinical follow-up of a patient with a myelodysplastic neoplasia with blast excess 1 and trisomy of chromosome 14.

Keywords: myelodysplastic syndrome, dysplasia, cytogenetic abnormality, trisomy chromosomes 14

For citation: Pautova M.N., Koloskova L.E., Filippova O.I., Koloskov A.V. Trisomy 14 as the only cytogenetic abnormality in myelodysplastic syndrome. Onkogematologiya = Oncohematology 2024;19(3):149–52. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-149-152>

Введение

Миелодиспластический синдром (МДС) — группа клональных кроветворных заболеваний, характеризующихся цитопенией одного или нескольких ростков и диспластическими изменениями морфологии гемопоэтических клеток.

В классификации Всемирной организации здравоохранения 2022 г. для замены термина «миелодиспластический синдром» введен термин «миелодиспласти-

ческие новообразования» — чтобы подчеркнуть неопластическую природу данной группы заболеваний и унифицировать терминологию с группой миелопротиферативных новообразований (МПН) [1].

Трисомия 14 — редкая неслучайная цитогенетическая аномалия при гематологических новообразованиях, а также единственная хромосомная аномалия, в связи с чем ее клинико-патологические особенности и прогностическая значимость недостаточно изучены.

В данной работе впервые в отечественной практике приведено описание клинического случая пациента с МДС с избытком бластов-1 и трисомией хромосомы 14.

Клинический случай

Мужчина Т., 68 лет, при поступлении предъявлял жалобы на общую слабость, головокружение, одышку при минимальной физической нагрузке. Данные симптомы развились в течение нескольких месяцев. В клиническом анализе крови выявлены: анемия (уровень гемоглобина 66 г/л, средний объем эритроцитов 89,1 фл), панцитопения (количество эритроцитов $2,33 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитов $3,83 \times 10^9$ /л, тромбоцитов 100×10^9 /л, по Фонио — 105×10^9 /л). Дополнительные лабораторные исследования показали: содержание ферритина 597,9 мкг/л (нормальные значения 20–200 мкг/л), С-реактивного белка 0,8 мг/л (нормальные значения 0–5 мг/л), лактатдегидрогеназы 137 Ед/л (нормальные значения 135–214 Ед/л).

Цитологическое исследование аспирата костного мозга продемонстрировало увеличенное количество бластных клеток (7 %) и диспластические изменения мегакариоцитов (12,5 %): небольшие двуядерные клетки, микромегакариоциты (рис. 1). Содержание кольцевых сидеробластов в аспирате костного мозга составило 13,5 %.

Молекулярно-генетические исследования показали мутации K700E в генах SF3B1, JAK2 (V617F в экзоне 12), MPL (W515L, W515); в гене CALR (de152bp, ins5bp) мутации не обнаружены. При цитогенетическом исследовании аспирата костного мозга проанализировано 20 метафаз, в 12 из них обнаружена трисомия хромосомы 14, в остальных 8 — нормальный кариотип: 47, XY, +14 [12]/46, XY [8] (рис. 2).

При гистологическом исследовании костного мозга выявлена нормоклеточная картина с сужением мегакариоцитарного ростка и дисмегакариопозом, увеличенным содержанием бластных клеток CD34+ (8–10 %). Степень выраженности ретикулинового фиброза составила 0–1.

Иммунофенотипирование клеток костного мозга показало, что популяция бластных клеток миелоидной направленности с иммунофенотипом CD45_{dim}+ / SSC_{low}/

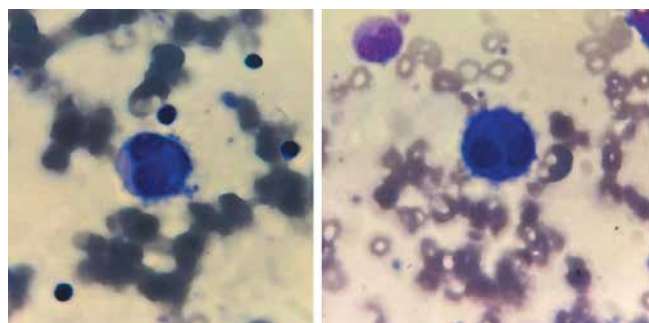


Рис. 1. Цитологическое исследование костного мозга. Дисплазия мегакариоцитарного ростка

Fig. 1. Bone marrow cytology. Megakaryocytic lineage dysplasia

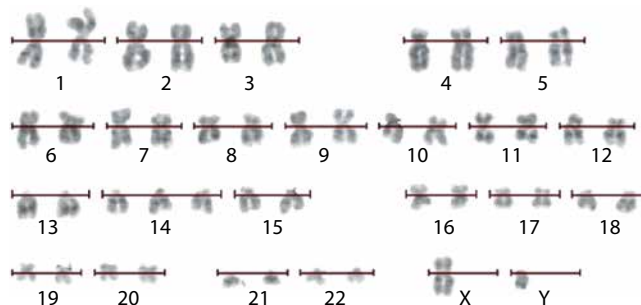


Рис. 2. Результаты цитогенетического исследования аспирата костного мозга

Fig. 2. Results of cytogenetic study of bone marrow aspirate

CD117+/CD34+/CD13+/CD38+/CD33–/CD15–/CD64/CD14–/CD7–/CD19–/cytCD3–/cytCD79a–/MPO– составляет 7,8 % ядросодержащих клеток.

На основании полученных данных, в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения 2022 г., был установлен диагноз: МДС с избытком бластов-1. По Международной прогностической балльной системе (International Prognostic Scoring System, IPSS-R) данный пациент относится к группе высокого риска.

Обсуждение

Трисомия — возникновение изолированной добавочной хромосомы — отмечается в 6–7 % случаев злокачественных новообразований человека [2]. Трисомия 14 как единственная цитогенетическая аномалия встречается редко и возникает на фоне миелоидных новообразований [3–10].

В зарубежной литературе имеются единичные сообщения о пациентах с МДС и подобной цитогенетической аномалией. При этом не отмечено никаких специфических клинических проявлений, кроме типичных для МДС [3, 4, 11, 12]. В отечественной литературе ранее клинические случаи МДС с трисомией хромосомы 14 описаны не были.

Хромосома 14 — акроцентрическая. Изохромосома для 14q, i(14)(q10) образуется в результате перегруппировки 2 гомологичных длинных плеч хромосомы 14, которые зеркально отражают друг друга [13]. Короткое плечо хромосомы 14 содержит повторяющуюся рибосомную ДНК, и потеря данного плеча не существенна [13]. Таким образом, наличие приобретенной хромосомы i(14)(q10) в дополнение к нормальной копии хромосомы 14 содержит, по существу, тот же геномный материал, что и трисомия 14, и случаи с хромосомой i(14)(q10) также учитывались при обзоре литературы.

При анализе данных литературы выявлено, что клинические признаки нашего пациента аналогичны описанным для пациентов с МДС и изолированной трисомией 14. Это лица пожилого возраста (63–79 лет), чаще мужчины (соотношение мужчин и женщин составляет 6:1) [14, 11]. Гематологические особенности пациентов с трисомией 14, описанные ранее, включали анемию (81–108 г/л), относительно

безопасное количество тромбоцитов (в среднем $79 \times 10^9/\text{л}$) и моноцитоз. У нашего пациента абсолютного моноцитоза не было, количество тромбоцитов соответствует указанному [5, 7, 9, 11, 12, 15].

Морфологически во всех описанных случаях были выявлены значимые признаки дисплазии, и в большинстве из них, как и в описываемом наблюдении, отмечается увеличение количества бластных клеток, что подтверждает влияние опухолевых процессов на мультипотентный миелоидный предшественник [11].

Прогностическая значимость трисомии 14, по данным литературы, имела начальную оценку IPSS в диапазоне от низкой до высокой группы риска. Это

означает, что случаи МДС и МДС/МПН с изолированной трисомией 14 являются гетерогенными заболеваниями [5, 7, 8, 11].

Заключение

В данном клиническом наблюдении, несмотря на группу высокого риска, состояние пациента остается относительно стабильным в течение 4 мес после постановки диагноза. Дополнительных хромосомных аберраций за этот период не выявлено. Таким образом, для лучшего определения прогностической значимости данной хромосомной аномалии необходимо большее число наблюдений с тщательной оценкой гематологических характеристик.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Khoury J.D., Solary E., Abla O. et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1
2. Heim S., Mitelman F. Numerical chromosome aberrations in human neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet* 1986;22(2):99–108. DOI: 10.1016/0165-4608(86)90169-x
3. Boavida M.G., Ambrósio P., Dhermy D. et al. Isochromosome 14q in refractory anemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1997;97(2):155–6. DOI: 10.1016/S0165-4608(96)00334-2
4. Haas O.A., Jäger U., Ambros P., Pabinger I. Trisomy 14 in refractory anemia with excess of blasts in transformation. *Cancer Genet Cytogenet* 1987;29(2):315–8. DOI: 10.1016/0165-4608(87)90242-1
5. Mancini M., Cedrone M., Nanni M. et al. Trisomy 14 in hematologic diseases. Another non-random abnormality within myeloid proliferative disorders. *Cancer Genet Cytogenet* 1993;66(1):39–42. DOI: 10.1016/0165-4608(93)90146-d
6. Mertens F., Johansson B., Heim S. et al. Trisomy 14 in atypical chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 1990;4(2):117–20.
7. Reddy K.S. Trisomy 14 and leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1998;106(2):144–51. DOI: 10.1016/S0165-4608(98)00053-3
8. Toze C.L., Barnett M.J., Naiman S.C., Horsman D.E. Trisomy 14 is a non-random karyotypic abnormality associated with myeloid malignancies. *Br J Haematol* 1997;98(1):177–85. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1997.1863003.x
9. Horton Y.M., Johnson P.R. Trisomy 14 in myeloid malignancies: report of two cases and review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet* 2001;124(2):172–4. DOI: 10.1016/S0165-4608(00)00345-9
10. Rojas A., Pineda L., González S. et al. Anomalías cromosómicas en enfermedades hematológicas malignas [Chromosomal abnormalities in malignant hematologic diseases (In Spanish)]. *Acta Cient Venez* 2000;51(2):109–14.
11. Cui W., Bueso-Ramos C.E., Yin C.C. et al. Trisomy 14 as a sole chromosome abnormality is associated with older age, a heterogeneous group of myeloid neoplasms with dysplasia, and a wide spectrum of disease progression. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:365318. DOI: 10.1155/2010/365318
12. Liu H.W., Lie K.W., Chan L.C. Isochromosome 14q and leukemia with dysplastic features. *Cancer Genet Cytogenet* 1992;64(1):97–8. DOI: 10.1016/0165-4608(92)90333-4
13. Henderson A.S., Warburton D., Atwood K.C. Location of ribosomal DNA in the human chromosome complement. *Proc Natl Acad Sci USA* 1972;69(11):3394–8. DOI: 10.1073/pnas.69.11.3394
14. Rossi G., Pelizzari A.M., Bellotti D. et al. Cytogenetic analogy between myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia of elderly patients. *Leukemia* 2000;14(4):636–41. DOI: 10.1038/sj.leu.2401711
15. Pinkerton P.H., London B., Dubé I.D., Senn J.S. Trisomy 14q in myelodysplastic syndromes. *Cancer Genet Cytogenet* 1990;49(1):113–6. DOI: 10.1016/0165-4608(90)90171-6

Вклад авторов

М.Н. Паутова: разработка дизайна, анализ данных литературы по теме статьи, написание текста статьи;
Л.Е. Колоскова: предоставление материалов, анализ данных литературы по теме статьи, написание текста статьи;
О.И. Филиппова: анализ данных литературы по теме статьи;
А.В. Колосков: анализ данных литературы по теме статьи, окончательное одобрение текста статьи.

Authors' contributions

M.N. Pautova: research design development, review of publications on the article topic, article writing;
L.E. Koloskova: provision of materials, review of publications on the article topic, article writing;
O.I. Filippova: review of publications on the article topic;
A.V. Koloskov: review of publications on the article topic, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Н. Паутова / M.N. Pautova: <https://orcid.org/0009-0004-7215-791X>

Л.Е. Колоскова / L.E. Koloskova: <https://orcid.org/0000-0002-5221-8832>

О.И. Филиппова / O.I. Filippova: <https://orcid.org/0000-0001-8142-5278>

А.В. Колосков / A.V. Koloskov: <https://orcid.org/0000-0002-5249-4255>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-153-158>

Мосунетузумаб при рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфоме на примере клинических случаев

Я.В. Крылова, Е.В. Кондакова, А.Н. Гавриленко, А.М. Чекалов, Л.В. Федорова, Л.В. Стельмах, Е.В. Бабенко, Т.С. Щеголева, А.А. Гусак, В.В. Байков, Н.Б. Михайлова, А.Д. Кулагин

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

Контакты: Яна Викторовна Крылова yana.bloodgem@gmail.com

Достижения последних лет в диагностике и понимании патогенеза фолликулярной лимфомы (ФЛ) оказали значительное влияние на терапевтическую тактику. Существенно увеличилась продолжительность жизни пациентов. В настоящее время 5-летняя общая выживаемость больных ФЛ достигает 90 %, а ее медиана приближается к 20 годам. Тем не менее ФЛ по-прежнему представляет собой неизлечимое заболевание с периодами ремиссий и рецидивов, требующее многочисленных курсов терапии в течение жизни пациента.

Основную проблему представляет лечение пациентов с рефрактерными/рецидивирующими формами ФЛ, особенно начиная с 3-й линии терапии, а также с первично-резистентным течением и ранними (в первые 2 года) рецидивами. Поэтому, несмотря на индолентный характер течения ФЛ у большинства больных, сохраняется потребность в новых лекарственных препаратах, способных обеспечить повышение эффективности лечения при минимальной токсичности и одновременно поддерживать высокое качество жизни, главным образом при наличии первичной рефрактерности, раннего прогрессирования и на более поздних линиях терапии. В последние годы исследовались новые таргетные препараты – ингибиторы PI3K, EZH2, а также иммунологические препараты (CAR-T-клеточная терапия и биспецифические антитела). В статье представлены возможности терапии рефрактерных/рецидивирующих форм ФЛ на 3-й и последующих линиях.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, рецидивирующая, рефрактерное течение, мосунетузумаб

Для цитирования: Крылова Я.В., Кондакова Е.В., Гавриленко А.Н. и др. Мосунетузумаб при рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфоме на примере клинических случаев. Онкогематология 2024;19(3):153–8. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-153-158>

Mosunetuzumab for relapsed or refractory follicular lymphoma: a case study

Ya. V. Krylova, E. V. Kondakova, A. N. Gavrilenko, A. M. Chekalov, L. V. Fedorova, L. V. Stelmakh, E. V. Babenko, T. S. Shchegoleva, A. A. Gusak, V. V. Baykov, N. B. Mikhailova, A. D. Kulagin

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

Contacts: Yana Viktorovna Krylova yana.bloodgem@gmail.com

Recent advances in the diagnosis and understanding of follicular lymphoma (FL) pathogenesis have had a significant impact on therapeutic tactics. The life expectancy of patients has increased significantly. Currently, the 5-year overall survival of FL patients achieved 90 %, and its median is approaching 20 years. However, FL remains an incurable disease with periods of remission and relapse, requiring multiple therapy courses throughout the patient's life.

The main problem is the treatment of patients with refractory/relapsed forms, especially after 3rd line of therapy, as well as with a primarily resistant course and early (in the first 2 years) relapses. Therefore, despite the indolent FL course in most patients, there remains a need for new drugs that can ensure increased treatment efficacy with minimal toxicity and simultaneously maintain a high quality of life, mainly in the presence of primary refractoriness, early progression and in later lines of therapy. In recent years, new targeted drugs have been studied – phosphoinositide 3-kinase, enhancer of zeste homolog 2 inhibitors, as well as immunological drugs (CAR-T therapy (CAR – chimeric antigen receptor) and bispecific antibodies).

The article presents the possibilities of treatment for refractory/relapsed FL as 3rd and subsequent therapy lines.

Keywords: follicular lymphoma, relapsed, refractory course, mosunetuzumab

For citation: Krylova Ya.V., Kondakova E.V., Gavrilenko A.N. et al. Mosunetuzumab for relapsed or refractory follicular lymphoma: a case study. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3):153–8. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-153-158>

Введение

Фолликулярная лимфома (ФЛ) — наиболее распространенная индолентная лимфома, занимает 2-е место (после диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы) по частоте встречаемости среди неходжкинских лимфом [1]. Применение современных терапевтических подходов увеличило общую выживаемость (ОВ) пациентов, которая в настоящее время составляет около 20 лет [2]. Но, несмотря на научные достижения, ФЛ до сих пор остается неизлечимым заболеванием с гетерогенным клиническим и биологическим течением, предсказать которое на сегодняшний день не представляется возможным [3].

У большинства пациентов в течении заболевания возникает несколько рецидивов, при этом продолжительность каждой последующей ремиссии короче предыдущей, и у половины пациентов ко 2-му рецидиву развивается двойная рефрактерность, то есть неэффективность анти-CD20-моноклональных антител и алкилирующих препаратов, которые обычно используются в 1-й и 2-й линиях терапии [4–8]. В таких случаях продолжение иммунохимиотерапии для достижения длительной ремиссии представляется малоперспективным. При первичной резистентности и раннем рецидиве цитостатическая терапия также малоэффективна. Для таких пациентов можно рассмотреть 2 класса лекарств: таргетные препараты, воздействующие на определенные молекулы сигнальных путей в опухолевых клетках, и иммунологические препараты, активирующие либо собственные иммунные Т-клетки, соединяя их с опухолевой клеткой (биспецифические антитела), либо *ex vivo* модифицированные собственные Т-клетки, способные уничтожить злокачественные В-лимфоциты (CAR-T-клеточная терапия).

К новым таргетным препаратам относятся ингибиторы PI3K (иделалисиб, копанлисиб, дувелисиб) и EZH2 (тазemetостат). Ингибиторы PI3K активно изучались при индолентных лимфомах с 2014 по 2021 г. В исследованиях 2-й фазы иделалисиб показал достижение общего (ОО) и полного ответа (ПО) у 57 и 14 %, а дувелисиб — у 42 и 1 % больных соответственно [9, 10]. Копанлисиб, единственный внутривенный препарат в этой группе, продемонстрировал ОО 60 % и медиану выживаемости без прогрессирования 12,5 мес [11]. Однако при длительном наблюдении за пациентами отмечено большое число побочных эффектов, в основном инфекционных, а также иммунных. Кроме того, не отмечено существенного превосходства этой группы препаратов над режимами иммунохимиотерапии, поэтому в настоящий момент ингибиторы PI3K не ис-

пользуются. Тазemetостат — прямой ингибитор эпигенетического модулятора EZH2. Приблизительно в 20 % случаев ФЛ обнаруживается мутация в гене *EZH2*, усиливающая его активность. Среди пациентов с мутацией, получивших ранее как минимум 2 линии терапии, ОО достигнут у 69 %, а ПО — у 13 %. У пациентов без мутации в гене *EZH2* эти показатели составили 35 и 4 % соответственно [12].

Новые методы иммунной Т-клеточной терапии существенно изменили подходы к лечению рефрактерной/рецидивирующей ФЛ (р/р ФЛ). В последние 3 года одобрены анти-CD19 CAR-T-клеточная терапия, аксикабтаген цилолейцел, тисагенлеклейцел, лизокабтаген маралеуцел с многообещающей эффективностью при р/р ФЛ в ≥ 3 линиях терапии [13–15]. В исследовании 2-й фазы ZUMA-5 аксикабтагена цилолейцела у больных с рецидивом ФЛ после ≥ 2 линий терапии ОО и полный метаболический ответ (ПМО) составили 92 и 77 % соответственно. В такой же популяции больных тисагенлеклейцел и лизокабтаген маралеуцел показали аналогичные результаты: ОО — 86 и 97 %, ПМО — 69 и 94 % соответственно.

Основные побочные эффекты CAR-T-клеточной терапии — синдром выброса цитокинов (СВЦ), встречающийся у большинства больных, и нейротоксичность, ассоциированная с иммунными эффекторными клетками. Недостаток метода — сложность приготовления CAR-T-продукта, необходимость предварительного получения Т-лимфоцитов от больного методом лейкофереза, *in vitro* манипуляции с Т-клетками, проверка качества полученного продукта. Существуют также логистические проблемы доставки материала от пациента в лабораторию и обратно. Весь процесс приготовления препарата занимает ≥ 1 мес, что создает значительные препятствия для пациентов с быстро прогрессирующим заболеванием, которым требуется немедленное лечение [16–18]. В отличие от CAR-T-клеток, биспецифические моноклональные антитела не требуют индивидуального приготовления и имеют более благоприятный спектр токсичности.

Мосунетузаб — полностью гуманизированное полноразмерное биспецифическое моноклональное антитело класса IgG1, созданное с использованием технологии «выступы в отверстиях», которое связывается как с CD3, так и с CD20, тем самым перенаправляя Т-клетки на взаимодействие со злокачественными В-клетками и их элиминацию [19]. Модифицированный агликозилированный Fc-домен этого антитела обеспечивает снижение частоты осложнений, связанных с активацией комплемента, и блокирует ряд других

эффекторных функций [20]. Результаты доклинических исследований показали, что мосунетузумаб индуцирует быструю и устойчивую активацию и пролиферацию Т-клеток и обладает потенциалом даже при низком уровне CD20-экспрессирующих В-клеток [19].

Препарат одобрен по результатам открытого одногруппового многоцентрового исследования II фазы GO29781 [21]. В него включены 90 пациентов с ФЛ, средний возраст 60 (29–90) лет. У большинства из них наблюдалась распространенная стадия заболевания (76,7 %), имелась рефрактерность к предыдущей линии терапии (68,9 %), включая рефрактерность как к антителам к CD20, так и к алкилирующим агентам (53,3 %). Ряду пациентов (21,1 %) выполнялась аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и CAR-T-терапия (3,3 %), а 52,2 % принадлежали к когорте POD24. Мосунетузумаб назначался 21-дневными циклами с поэтапным повышением дозы и премедикацией глюкокортикостероидами в сочетании с парацетамолом и антигистаминными препаратами, что снижало риск развития СВЦ и позволяло применять препарат амбулаторно. У достигших ПО лечение завершалось после 8 циклов, в то время как у пациентов с частичным ответом (ЧО) или стабилизацией заболевания оно продолжалось до 17 циклов [22]. Повторное лечение назначалось при рецидиве заболевания после ПО на терапию мосунетузумабом [23]. Показатели ОО и ПО составили 80 и 60 % соответственно вне зависимости от мутационного статуса опухоли и значимых различий в подгруппах. Медиана времени до 1-го ответа составила 1,4 (1,2–2,9) мес. Данные обновленного анализа, представленные на ежегодном собрании Европейской гематологической ассоциации в июне 2024 г., показали, что при медиане наблюдения 37,4 мес частота ОО оставалась высокой (77,8 %), 60 % пациентов имели ПО. Высокие показатели частоты ОО привели к устойчивому ответу с медианой длительности 35,9 мес, тогда как медиана длительности ПО не достигнута и длительность ПО 30 мес наблюдалась у 71 % пациентов [24]. Двухлетняя выживаемость пациентов с р/р ФЛ, у которых достигнут ПО, составила 100 % [25]. Таким образом, монотерапия мосунетузумабом фиксированной длительности позволила достигнуть высоких показателей эффективности в популяции предлеченных пациентов с р/р ФЛ [26].

Что касается токсичности, СВЦ был наиболее частым нежелательным явлением у 44 % пациентов, но это осложнение имело преимущественно легкую степень тяжести (I степень — у 26 %, II степень — у 17 %), носило транзиторный характер и ограничивалось в основном 1-м циклом. Тяжелые формы СВЦ не регистрировались. Неврологические нарушения также встречались с очень низкой частотой (5 %), и все явления были купированы. Инфекционные осложнения $\geq$ III степени наблюдались в 14 % случаев. Частота нежелательных явлений была сопоставима в группах пациентов в возрасте >65 и <65 лет. Зарегистрировано

только 2 (2 %) случая смерти. Восстановление В-лимфоцитов зафиксировано у 59 % пациентов через 12 мес и у 61 % через 24 мес после терапии [21].

В настоящее время проводится много клинических исследований, в которых оценивается эффективность мосунетузумаба как при агрессивных, так и при индолентных неходжкинских лимфомах, как в монорежиме, так и в сочетании с другими лекарственными препаратами, как внутривенно, так и подкожно, а также на более ранних этапах лечения ФЛ. Уже опубликованы некоторые предварительные результаты этих исследований, которые подтверждают эффективность мосунетузумаба при различных лимфоидных опухолях с хорошим профилем безопасности.

Информация об эффективности и безопасности мосунетузумаба у пациентов с р/р ФЛ за пределами клинических исследований крайне ограничена. В НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова накоплен опыт терапии 4 пациентов с р/р ФЛ, получивших мосунетузумаб в монорежиме. Приводим клинические наблюдения.

Клинический случай 1

Пациентке, 1963 года рождения, в январе 2015 г. поставлен диагноз ФЛ, стадия IVA, с конгломератом забрюшинных лимфатических узлов. Назначена химиотерапия по схеме R-CHOP (ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубицин + винкристин + преднизолон). По ее завершении верифицировано прогрессирование заболевания. Проведена 2-я линия терапии по схеме RB (ритуксимаб + бендамустин) с достижением ПМО. После поддерживающего лечения выполнена контрольная позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), по результатам которой документирован рецидив заболевания. Повторная биопсия подтвердила рецидив ФЛ. Проведение терапии спасения по схеме R-DHAP (ритуксимаб + дексаметазон + citarabin + cisplatin) позволило достичь ПЭТ-негативного ответа. От консолидации с помощью аутологичной ТГСК пациентка отказалась.

Через 14 мес появилось образование в области воловистой части головы. В ходе комплексного обследования диагностирован очередной рецидив ФЛ. Пациентке рекомендована терапия мосунетузумабом. ПО достигнут после 4 циклов лечения. Из осложнений после 1-го цикла отмечены СВЦ I степени и повышение уровня аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, после 6-го цикла — COVID-19 с развитием пневмонии, КТ-2 (40 %). Противомикробная и патогенетическая терапии имели положительный эффект, однако персистенция вируса наблюдалась около 30 дней. Проведено всего 6 рекомендованных циклов из 8. При контрольном обследовании у пациентки сохраняется ремиссия, длительность которой на момент написания статьи составляет 26 мес.

Клинический случай 2

Пациенту, 43 лет, в августе 2018 г. поставлен диагноз ФЛ, IV стадия, с высокой опухолевой нагрузкой. Выполнена индукционная терапия по схеме R-EPOCH-21 (ритуксимаб + этопозид + преднизолон + винкристин + циклофосфамид + доксорубин) — без эффекта по данным ПЭТ/КТ. По результатам терапии 2-й линии по схеме GB (обинутузумаб + бендамустин) достигнут ПМО. Две попытки афереза стволовых клеток периферической крови были неэффективны. Инициирована поддерживающая терапия обинутузумабом. В межинтервальный период пациент перенес новую коронавирусную инфекцию COVID-19. По результатам контрольной ПЭТ/КТ констатирован рецидив. В 3-й линии терапии использовали дувелисб (в ходе клинического исследования), достигнут ЧО, но в связи с развитием токсического альвеолита III степени пациент исключен из исследования.

Через 4 мес по результатам ПЭТ/КТ зафиксировано прогрессирование заболевания. Выполнена терапия 4-й линии по схеме G-Lepa (обинутузумаб + леналидомид), ответ не получен. В качестве 5-й линии терапии применили мосунетузумаб. Пациент переносил лечение удовлетворительно, после 1-го цикла отмечено развитие СВЦ I степени, опоясывающего герпеса. В дальнейшем нежелательные явления не обнаружены. При рестадировании зафиксирован ПЭТ-негативный ответ. С учетом характера течения заболевания пациенту выполнена аллогенная неродственная HLA-частичная совместимая ТГСК (9/10 HLA m/t DRB1). Через 13 мес после аллогенной ТГСК пациент имеет нормальный функциональный статус, без признаков рецидива заболевания и с наличием контролируемой реакции «трансплантат против хозяина».

Клинический случай 3

Пациентке, 50 лет, в апреле 2012 г. диагностирована ФЛ, стадия IIIA, с диссеминированным поражением лимфатических узлов. Инициирована анти-CD20-терапия в монорежиме с достижением ЧО по данным компьютерной томографии и последующим назначением поддерживающего лечения ритуксимабом. По завершении лечения зафиксировано прогрессирование заболевания. Пациентка получила 2-ю линию терапии по схеме RB с ЧО по результатам компьютерной томографии. В дальнейшем на фоне поддерживающей терапии ритуксимабом документировано прогрессирование заболевания — рост шейных и подмышечных лимфатических узлов. Выполнена биопсия шейного лимфатического узла, по результатам гистологического исследования верифицирована ФЛ. Проведена 3-я линия терапии по схеме RB, ПО подтвержден результатами ПЭТ/КТ.

После 15 мес при гистологическом исследовании подтвержден рецидив ФЛ. Терапия 4-й линии ритуксимабом в комбинации с хлорамбуцилом не имела эффекта. Пациентке предложена 5-я линия терапии мосунетузумабом. Первые 2 введения она перенесла удовлетворительно. Через 3 дня после 2-й инфузии отмечено развитие

COVID-19 с двусторонней полисегментарной пневмонией, КТ-2. Специфическое лечение приостановлено. При контрольной ПЭТ/КТ выявлено отсутствие патологической метаболической активности. Возобновлена терапия мосунетузумабом согласно рекомендациям. В дальнейшем из нежелательных явлений фиксировалась только токсикодермия. Весь этап лечения завершен. По результатам рестадирования сохраняется ПЭТ-негативный ответ продолжительностью 25 мес.

Клинический случай 4

Пациенту, 36 лет, в 2021 г. диагностирована ФЛ, II степени, стадия IVB по Ann Arbor, с поражением шейных, подмышечных, внутригрудных (X), внутрибрюшных, забрюшинных (X), тазовых лимфатических узлов, селезенки, печени, костного мозга. Наличие критериев GELF послужило основанием для инициации терапии по схеме RB. Результаты ПЭТ/КТ после 4 курсов показали прогрессирование заболевания в виде появления очага в печени. Прогрессирование также наблюдалось после 2 курсов лечения по схеме R-CHOP. Не было ответа и после 4 курсов R-GDP. В качестве 4-й линии назначена терапия мосунетузумабом, без эффекта по данным ПЭТ/КТ после 5 циклов.

Следует отметить, что лечение проходило во время пандемии, после 2-го цикла и в дальнейшем методом полимеразной цепной реакции детектировался COVID-19 без клинических проявлений, что привело к нарушению тайминга введения препарата. С учетом прогрессирования заболевания принято решение о модификации терапии — добавлении леналидомида, но ответа не наблюдалось. Рассматривали возможность выполнения аллогенной ТГСК, поскольку пациент достиг ЧО при монотерапии леналидомидом, однако эта стратегия не была реализована из-за отсутствия потенциальных совместимых доноров. При контрольной ПЭТ/КТ на фоне терапии леналидомидом выявлено прогрессирование заболевания. Результаты гистологического и иммуногистохимического исследований лимфатических узлов подтвердили диагноз ФЛ, степень IIIA, с фолликулярным ростом. В дальнейшем планируется проведение клеточной терапии.

Заключение

Лечение ФЛ после нескольких линий терапии остается сложной задачей как для врачей, так и для пациентов. Возможности курации пациентов с р/р ФЛ в настоящий момент ограничены. Новые терапевтические опции предоставляют дополнительную возможность лечения, что может улучшить прогноз для этой сложной популяции предлеченных пациентов. Одна из таких опций — применение мосунетузаба, 1-го биоспецифического антитела, зарегистрированного на территории России, в монорежиме у пациентов с р/р ФЛ в 3-й и последующих линиях терапии. Это готовый к использованию иммунотерапевтический препарат, позволяющий избежать многих ограничений. Он

обладает высокой противоопухолевой эффективностью и контролируемой токсичностью с возможностью применения в амбулаторных условиях. Нежелательные явления, связанные с активацией Т-клеток, включают СВЦ и нейротоксичность. Введение мосунетумаба в ступенчатом режиме в соответствии с инструкцией минимизировало кумулятивный риск осложнений, что делает возможным применение препарата для пожилых людей, пациентов с коморбидностью или при невозможности трансплантации. Особую осторожность следует соблюдать в отношении повышенного риска развития инфекционных заболеваний из-за значительной иммуносупрессии, связанной как с заболеванием, предшествующим лечением, инфекционными осложнениями, так и с цитопенией, В-клеточной аплазией и истощением Т-клеток [27].

Результаты описанных клинических наблюдений продемонстрировали, что монотерапия мосунетумабом фиксированной продолжительности открывает

новые возможности в лечении рецидивов ФЛ в реальной клинической практике, в том числе у прогностически неблагоприятных пациентов, при удовлетворительном спектре нежелательных явлений.

Необходима большая работа по выбору оптимального режима применения препарата с изучением возможности и целесообразности инициации терапии в более ранние сроки как в комбинации, так и в монорежиме. Требуется оценить долгосрочную эффективность, определить стратегии минимизации токсичности, выявить влияние предыдущего лечения и определить биомаркеры эффективности и резистентности. Также необходимо обеспечить доступность лекарственных препаратов для всех пациентов, которым они показаны. Рекомендуется шире рассматривать участие пациентов в клинических исследованиях в связи с быстрым темпом разработки новых препаратов и необходимостью исследования эффектов их комбинированного применения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Первая линия терапии индолентных неходжкинских лимфом в рутинной клинической практике. Современная онкология 2020;22(2):119–25. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200125
Babicheva L.G., Poddubnaya I.V. First-line therapy of indolent non-Hodgkin's lymphoma in routine clinical practice. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2020;22(2):119–25. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200125
2. Tan D., Horning S.J., Hoppe R.T. et al. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. Blood 2013;122(6):981–7. DOI: 10.1182/blood-2013-03-491514
3. Casulo C. Upfront identification of high-risk follicular lymphoma. Hematol Oncol 2021;39(Suppl 1):88–93. DOI: 10.1002/hon.2852
4. Casulo C., Dixon J.G., Le-Rademacher J. et al. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. Blood 2022;139(11):1684–93. DOI: 10.1182/blood.2020010263
5. Sarkozy C., Maurer M.J., Link B.K. et al. Cause of death in follicular lymphoma in the first decade of the rituximab era: a pooled analysis of French and US cohorts. J Clin Oncol 2019;37(2):144–52. DOI: 10.1200/JCO.18.00400
6. Batlevi C.L., Sha F., Alperovich A. et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. Blood Cancer J 2020;10(7):74. DOI: 10.1038/s41408-020-00340-z
7. Casulo C., Larson M.C., Lunde J.J. et al. Treatment patterns and outcomes of patients with relapsed or refractory follicular lymphoma receiving three or more lines of systemic therapy (LEO CReWE): a multicentre cohort study. Lancet Haematol 2022;9(4):e289–300. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00033-3
8. Brad S., Kahl M.D., Anik R. et al. Efficacy outcomes of treatments for double relapsed/refractory follicular lymphoma (R/R FL): a systematic literature review. Blood 2020;136(Suppl 1):42–43. DOI: 10.1182/blood-2020-136228
9. Gopal A.K., Kahl B.S., Flowers C.R. et al. Idelalisib is effective in patients with high-risk follicular lymphoma and early relapse after initial chemoimmunotherapy. Blood 2017;129:3037–9. DOI: 10.1182/blood-2016-12-757740
10. Flinn I.W., Miller C.B., Ardeshtna K.M. et al. DYNAMO: a phase II study of duvelisib (IPI-145) in patients with refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2019;37:912–22. DOI: 10.1200/JCO.18.00915
11. Dreyling M., Santoro A., Mollica L. et al. Long-term safety and efficacy of the PI3K inhibitor copanlisib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma: 2-year follow-up of the CHRONOS-1 study. Am J Hematol 2020;95:362–71. DOI: 10.1002/ajh.25711
12. Morschhauser F., Tilly H., Chaidos A. et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2020;21(11):1433–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30441-1
13. Jacobson C.A., Chavez J.C., Sehgal A.R. et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2022;23(1):91–103. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00591-X
14. Fowler N.H., Dickinson M., Dreyling M. et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. Nat Med 2022;28(2):325–32. DOI: 10.1038/s41591-021-01622-0
15. Morschhauser F., Dahiya S., Palomba M.L. et al. Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study [published correction appears in Nat Med 2024]. Nat Med 2024. DOI: 10.1038/s41591-024-02986-9
16. Mikhael J., Fowler J., Shah N. Chimeric antigen receptor T-cell therapies: barriers and solutions to access. JCO Oncol Pract 2022;18(12):800–7. DOI: 10.1200/OP.22.00315
17. Potnis K.C., Di M., Isufi I. et al. Cost-effectiveness of chimeric antigen receptor T-cell therapy in adults with relapsed or refractory follicular lymphoma. Blood Adv 2023;7(5):801–10. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008097
18. Fowler N.H., Dickinson M., Ghosh M. et al. Assessment of healthcare resource utilization and hospitalization costs in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma undergoing CAR-T cell therapy with tisagenlecleucel: results

- from the ELARA study. *Transplant Cell Ther* 2023;29(1):60.e1–4. DOI: 10.1016/j.jtct.2022.09.022
19. Ferl G.Z., Reyes A., Sun L.L. et al. A preclinical population pharmacokinetic model for anti-CD20/CD3 T-cell-dependent bispecific antibodies. *Clin Transl Sci* 2018;11(3):296–304. DOI: 10.1111/cts.12535
 20. Sun L.L., Ellerman D., Mathieu M. et al. Anti-CD20/CD3 T cell-dependent bispecific antibody for the treatment of B cell malignancies. *Sci Transl Med* 2015;7(287):287ra70. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa4802
 21. Budde L.E., Sehn L.H., Matasar M. et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022;23(8):1055–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00335-7
 22. Compassionate use treatment with mosunetuzumab for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma (r/r FL) (AG42295). Guidance Document, version 3.0. 2021.
 23. Cheah C.Y., Bartlett N.L., Assouline S. et al. P1124: Mosunetuzumab retreatment is effective and well-tolerated in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Hemasphere* 2022;6(Suppl):1014–5. DOI: 10.1097/01.HS9.0000847364.49527.45
 24. Assouline S., Bartlett N.L., Matasar M. et al. Mosunetuzumab demonstrates clinically meaningful outcomes in high-risk patients with heavily pre-treated r/r FL after ≥3 years of follow-up: subgroup analysis of a pivotal phase II study. *EHA Library* 2024;422337:S233.
 25. Sehn L.H., Bartlett N.L., Matasar M. et al. Mosunetuzumab demonstrates durable responses in patients with relapsed and/or refractory follicular lymphoma who have received ≥2 prior therapies: updated analysis of a pivotal phase II study. *Hemasphere* 2023;7(Suppl 3):e36694eb. DOI: 10.1097/01.HS9.0000971208.36694.eb
 26. Kanters S., Ball G., Kahl B. et al. Clinical outcomes in patients relapsed/refractory after ≥2 prior lines of therapy for follicular lymphoma: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2023;23(1):74. DOI: 10.1186/s12885-023-10546-6
 27. Longhitano A.P., Slavin M.A., Harrison S.J., Teh B.W. Bispecific antibody therapy, its use and risks for infection: Bridging the knowledge gap. *Blood Rev* 2021;49:100810. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100810

Вклад авторов

Я.В. Крылова, Н.Б. Михайлова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение статьи;
Е.В. Кондакова, А.Н. Гавриленко, А.М. Чекалов, Л.В. Федорова, Л.В. Стельмах, Е.В. Бабенко, Т.С. Щеголева, А.А. Гусак, А.Д. Кулагин: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение статьи;
В.В. Байков: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение статьи.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (Международный комитет редакторов медицинских журналов).

Authors' contributions

Ya.V. Krylova, N.B. Mikhailova: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;

E.V. Kondakova, A.N. Gavrilenko, A.M. Chekalov, L.V. Fedorova, L.V. Stelmakh, E.V. Babenko, T.S. Shchegoleva, A.A. Gusak, A.D. Kulagin: data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, final article approval;

V.V. Baykov: data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval.

All authors confirm compliance of their authorship with the ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) criteria.

ORCID авторов / ORCID of authors

Я.В. Крылова / Ya.V. Krylova: <https://orcid.org/0000-0001-7177-4706>

Е.В. Кондакова / E.V. Kondakova: <https://orcid.org/0000-0001-9155-1737>

А.М. Чекалов / A.M. Chekalov: <https://orcid.org/0000-0002-4923-6773>

Л.В. Федорова / L.V. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0002-3275-219X>

Е.В. Бабенко / E.V. Babenko: <https://orcid.org/0000-0003-3367-4936>

Т.С. Щеголева / T.S. Shchegoleva: <https://orcid.org/0000-0002-2901-1948>

А.А. Гусак / A.A. Gusak: <https://orcid.org/0000-0002-4275-3911>

В.В. Байков / V.V. Baykov: <https://orcid.org/0000-0002-9191-5091>

Н.Б. Михайлова / N.B. Mikhailova: <https://orcid.org/0000-0002-8153-8122>

А.Д. Кулагин / A.D. Kulagin: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

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. Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-159-172>

Динамика субпопуляционного состава Т-клеток у больных апластической анемией в процессе иммуносупрессивной терапии

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

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

Контакты: Анастасия Владимировна Абрамова anastasia.abramova@list.ru

Введение. Апластическая анемия (АА) – неопухоловое и редко встречающееся заболевание системы крови, характеризующееся глубокой панцитопенией вследствие развития аплазии костного мозга при иммуноопосредованном повреждении пула гемопоэтических стволовых клеток. Результаты исследований указывают на наличие антигенного воздействия, приводящего к патологической активации и дисрегуляции Т-клеточного звена в костном мозге с повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, повреждающих гемопоэтические стволовые клетки. Пусковой фактор, запускающий каскад иммунных реакций, на сегодняшний день не известен. Высокая эффективность иммуносупрессивной терапии (ИСТ), позволяющей достичь ремиссии у большинства больных АА, является свидетельством иммунного генеза заболевания. Патогенез АА в настоящее время активно изучается. Участие субпопуляций Т-клеток в процессах иммунного ответа не вызывает сомнений, однако вопросы их значения в патогенезе АА до конца не изучены. Более детальное понимание механизмов развития АА необходимо при разработке долгосрочного эффективного лечения.

Цель исследования – изучить субпопуляционный состав Т-клеток больных АА в костном мозге в процессе ИСТ.

Материалы и методы. В исследование был включен 41 больной старше 18 лет с впервые приобретенной АА без предшествующей ИСТ. Лечение проводилось по протоколу, включающему лошадиный антиtimoцитарный глобулин и циклоспорин. Для детекции субпопуляций Т-клеток использовался метод проточной цитометрии. Исследование костного мозга проводилось в 3 точках: дебют, через 3 и 6 мес после начала комбинированной ИСТ.

Результаты. Разнонаправленные изменения соотношения субпопуляций Т-клеток до начала ИСТ были обнаружены у всех больных АА, включенных в проспективное исследование: у большинства больных выявлялась большая доля эффекторных CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток (у 61 и 83 % больных соответственно), CD4⁺-Т-клеток памяти (у 63 % больных) и меньшая доля наивных CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток (у 81 и 51 % больных соответственно) по сравнению с донорами ($p < 0,05$). Нарушения соотношения субпопуляций Т-клеток, обуславливающие аномальный иммунный ответ, наиболее выражены при сверхтяжелой форме АА. При ответе на лечение у больных не обнаружено достоверных изменений в субпопуляционном составе Т-клеток ни до начала ИСТ, ни через 6 мес после по сравнению с донорами. При отсутствии ответа на лечение выявлена большая доля эффекторных CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток, CD4⁺-Т-клеток памяти и меньшая доля наивных CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток по сравнению с донорами уже до начала ИСТ ($p < 0,05$). Из всех цитометрических параметров была получена достоверная связь между динамикой эффекторных CD8⁺-Т-клеток и ответом на лечение ($p = 0,040$). Количество этих клеток в дебюте и контрольных точках достоверно коррелировало с ответом на ИСТ. У больных, у которых не получено ответа на лечение к 3-му месяцу от начала ИСТ, происходит дальнейший рост количества эффекторных CD8⁺-Т-клеток, несмотря на продолжение ИСТ, что диктует необходимость усиления и интенсификации ИСТ в кратчайшие сроки (между 3-м и 6-м месяцами) у этих больных, а именно проведения 2-го курса лошадиным антиtimoцитарным глобулином и продолжения терапии циклоспорином либо рассмотрения в частном порядке вопроса об альтернативном лечении (аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток).

Заключение. Изучение динамики субпопуляционного состава Т-клеток, в частности эффекторных Т-клеток, позволяет определиться с тактикой дальнейшего лечения на ранних сроках ИСТ в целях подбора оптимальной программы лечения для каждого больного АА.

Ключевые слова: апластическая анемия, костномозговая недостаточность, иммуносупрессивная терапия, субпопуляция Т-клеток, проточная цитометрия

Для цитирования: Абрамова А.В., Михайлова Е.А., Гальцева И.В. и др. Динамика субпопуляционного состава Т-клеток у больных апластической анемией в процессе иммуносупрессивной терапии. Онкогематология 2024;19(3):159–72. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-159-172>

Dynamics of T cell subpopulation in patients with aplastic anemia during immunosuppressive therapy

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

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

Contacts: Anastasia Vladimirovna Abramova anastasia.abramova@list.ru

Background. Aplastic anemia (AA) is a non-tumor and rare disease of the blood system, characterized by deep pancytopenia due to the development of bone marrow aplasia with immune-mediated damage of hematopoietic stem cells. Research results indicate the presence of antigenic effects leading to pathological activation and dysregulation of the T cells in the bone marrow with increased production of pro-inflammatory cytokines that damage hematopoietic stem cells. The triggering factor that initiates the cascade of immune reactions is currently unknown. The high efficiency of immunosuppressive therapy (IST), which allows achieving remission in the majority of AA patients, is evidence of the immune genesis of the disease. The pathogenesis of AA is currently being actively studied. The participation of T cell subpopulations in immune response is beyond doubt, but the issues of their significance in the AA pathogenesis have not been fully studied. A more detailed understanding of the AA development mechanisms is necessary for the development of long-term effective treatment.

Aim. To investigate the T cells subpopulation in bone marrow of AA patients during IST.

Materials and methods. The study included 41 patients over 18 years of age with newly diagnosed acquired AA without previous IST. Treatment was carried out according to a protocol including horse antithymocyte globulin and cyclosporine. Flow cytometry was used to detect T cell subpopulations. Bone marrow examination was performed at three time points: initially, 3 and 6 months after initiation of combined IST.

Results. Multidirectional changes in the T cell subpopulations ratio before the start of IST were found in all AA patients included in the prospective study: most patients had a higher proportion of effector CD4⁺ and CD8⁺ T cells (61 and 83 % of patients, respectively), memory CD4⁺ T cells (63 % of patients), and a lower proportion of naive CD4⁺ and CD8⁺ T cells (81 and 51 % of patients, respectively) compared to donors ($p < 0.05$). The abnormal T cell subpopulation ratios that cause abnormal immune response are most pronounced in the very severe form of AA. When responding to treatment, no significant changes in T cells subpopulation were found either before the start of IST or 6 months after compared with donors. In the absence of treatment response, a higher proportion of effector CD4⁺ and CD8⁺ T cells, memory CD4⁺ T cells, and a lower proportion of naive CD4⁺ and CD8⁺ T cells were detected compared to donors already before the start of IST ($p < 0.05$). Of all cytometric parameters, a significant relationship was obtained between effector CD8⁺ T cells dynamics and response to treatment ($p = 0.040$). The number of these cells at the onset and control points significantly correlated with the response to IST. In patients who have not responded to treatment by the 3rd month from IST initiated, there is a further increase in effector CD8⁺ T cells number, despite the IST continuation, which dictates the need to intensify IST in the shortest possible time (between the 3rd and 6th months) in these patients, namely, a 2nd course of equine antithymocyte globulin and continuation of cyclosporine therapy or individual consideration of alternative treatment (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation).

Conclusion. Studying the T cells subpopulation dynamics, in particular effector T cells, allows us to determine the tactics of further treatment in the early stages of IST in order to select the optimal treatment program for each AA patient.

Keywords: aplastic anemia, bone marrow failure, immunosuppressive therapy, T cell subpopulation, flow cytometry

For citation: Abramova A.V., Mikhailova E.A., Galtseva I.V. et al. Dynamics of T cell subpopulation in patients with aplastic anemia during immunosuppressive therapy. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3):159–72. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-159-172>

Введение

Апластическая анемия (АА) — неопухоловое и редкое встречающееся заболевание системы крови, характеризующееся глубокой панцитопенией вследствие развития аплазии костного мозга при иммуноопосредованном повреждении пула гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [1].

Повреждение костного мозга активированными цитотоксическими Т-клетками и миелосупрессивными цитокинами вследствие срыва иммунологической толерантности — общепринятая и известная концепция патогенеза АА. Однако в литературе отсутствуют убедительные доказательства, подтверждающие эту мо-

дель уничтожения ГСК, а также имеется очень мало информации об антигенах, запускающих такой каскад реакций. Однозначно ясно, что единый патологический процесс не может стать причиной всех случаев болезни. Неоднородность и широта этиологических факторов указывают на вероятность присутствия нескольких механизмов подавления кроветворения при АА. Возможное антигенное воздействие запускает неконтролируемую экспансию цитотоксических CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток, что приводит к повышению экспрессии миелосупрессивных цитокинов, таких как интерферон (ИФН) γ , фактор некроза опухоли α , интерлейкин (ИЛ) 17 и других, и способствует гибели

ГСК, подавляя все ростки кроветворения [2–4]. Наиболее важную роль отводят эффекторным Т-клеткам памяти, которые способны быстро проявлять свои функции при повторном взаимодействии с антигеном, высвобождая цитокины [5]. Т-клетки памяти необходимы организму для защиты от чужеродных антигенов, злокачественных клеток, они являются частью адаптивной иммунной системы. Однако при АА происходит срыв иммунологической толерантности и возникает аутоиммунная агрессия в отношении собственных ГСК. Причины подобного процесса остаются предметом активных исследований. Наиболее изученными являются $CD8^+$ -Т-клетки памяти, которые быстро могут вырабатывать ИФН- γ и ИЛ-2 и обладают повышенной чувствительностью к передаче сигналов Т-клеточного рецептора и меньшей потребностью в ко-стимуляции [6]. В то же время $CD4^+$ -Т-клетки (Т-хелперы) мало исследованы и их изучение осложнено наличием большого количества видов Т-хелперов [7]. Для подавления активности цитотоксических клеток в иммунном процессе вовлекаются Т-регуляторные клетки (Т-reg), однако было показано, что у больных АА имеется как качественный, так и количественный дефект Т-reg, которые не способны подавить функцию активированных Т-клеток [8].

По данным литературы, наиболее подробно изучаются популяции $CD4^+$ - и $CD8^+$ -Т-клеток и их подмножества, такие как Т-клетки памяти, эффекторные Т-клетки, наивные Т-клетки, Т-reg, но также нельзя исключить вклад других малых субпопуляций в патогенез АА. Например, в литературе описаны исследования, посвященные изучению роли двойных негативных Т-клеток при различных аутоиммунных заболеваниях, учитывая их способность к регуляторному воздействию на $CD4^+$ - и $CD8^+$ -Т-клетки, В-клетки [9]. Также есть данные, что подобные Т-хелперам двойные негативные Т-клетки секретируют цитокины, в том числе ИЛ-4, ИЛ-17, ИФН- γ , фактор некроза опухоли α , и играют ту же роль в механизмах аутоиммунных процессов, что и Т-хелперные клетки [10]. Однако вопрос участия двойных негативных Т-клеток и других малых субпопуляций в патогенезе АА не изучен.

Теория aberrantных Т-клеточных популяций, инициирующих развитие АА, также подтверждается тем фактом, что комплексная иммуносупрессивная терапия (ИСТ) лошадиным антигитотимитарным глобулином (ЛАТГ) и циклоспорином (ЦС) способна дать ответ у большинства больных [11–13]. Таким образом, более подробное понимание иммунных механизмов заболевания, выявление новых иммунологических маркеров, прогностических критериев и изучение динамики субпопуляционного состава Т-клеточного звена на фоне лечения необходимы для разработки оптимальных протоколов лечения индивидуально для каждого больного АА и улучшения результатов ответа на ИСТ.

Цель исследования — изучить субпопуляционный состав Т-клеток больных АА в костном мозге в процессе ИСТ.

Материалы и методы

В проспективное исследование был включен 41 больной с впервые выявленной АА без предшествующей ИСТ ЛАТГ и ЦС (табл. 1). Критерии диагноза соответствовали национальным клиническим

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных апластической анемией ($n = 41$)

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients with aplastic anemia ($n = 41$)

Показатель Parameter	Значение Value
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	19 (45) 22 (55)
Медиана возраста на момент установления диагноза (диапазон), лет Median age at diagnosis (range), years	25,5 (17–60)
Медиана времени между началом заболевания и установлением диагноза (диапазон), мес Median time between disease onset and diagnosis (range), months	3 (1–9)
Тяжесть апластической анемии, n (%): Severity of aplastic anemia, n (%): нетяжелая non-severe тяжелая severe сверхтяжелая very severe	24 (57) 11 (28) 6 (15)
Клон пароксизмальной ночной гемоглобинурии, n (%): Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone, n (%): есть yes нет no	34 (83) 7 (17)
Ретикулоциты ¹ , медиана (диапазон), % Reticulocytes ¹ , median (range), %	1,12 (0,09–3,5)
Нейтрофилы ² , медиана (диапазон), $\times 10^9$ /л Neutrophils ² , median (range), $\times 10^9$ /L	0,55 (0,01–2,56)
Ферритин ³ , медиана (диапазон), нг/мл Ferritin ³ , median (range), ng/mL	418 (8,4–2433)
Лактатдегидрогеназа ⁴ , медиана (диапазон), Ед/л Lactate dehydrogenase ⁴ , median (range), U/L	417 (164–>1500)

¹Нормы значений ретикулоцитов — 0,2–1,2 %, в абсолютном количестве — $20–100 \times 10^9$ /л.

²Нормы значений нейтрофилов — $2,0–5,5 \times 10^9$ /л.

³Нормы значений ферритина — 23,9–336,2 нг/мл.

⁴Нормы значений лактатдегидрогеназы — 208–378 Ед/л.

¹Normal values for reticulocytes are 0.2–1.2 %, in absolute quantity — $20–100 \times 10^9$ /L.

²Normal values for neutrophils are $2.0–5.5 \times 10^9$ /L.

³Normal values for ferritin are 23.9–336.2 ng/mL.

⁴Normal values for lactate dehydrogenase are 208–378 U/L.

Таблица 2. Критерии ответа на иммуносупрессивную терапию при апластической анемии

Table 2. Response criteria for immunosuppressive therapy in aplastic anemia

Показатели гемограммы Complete blood count parameters	Первичный клинико-гематологический ответ и отсутствие трансфузионной зависимости (гематологическое улучшение) Primary clinical and hematological response and absence of transfusion dependence (hematological improvement)	Частичная ремиссия Partial remission	Полная ремиссия Complete remission
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	≥80	≥100	≥120
Нейтрофилы, × 10 ⁹ /л Neutrophils, × 10 ⁹ /L	Для нетяжелой апластической анемии ≥1,0 Для тяжелой и сверхтяжелой апластической анемии ≥0,5 For non-severe aplastic anemia ≥1.0 For severe and very severe aplastic anemia ≥0.5	≥1,5	≥2
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л Platelets, × 10 ⁹ /L	≥20	≥80	≥150

рекомендациям [14]. Больные были разделены на 3 группы: нетяжелая АА (НАА) ($n = 24$), тяжелая АА (ТАА) ($n = 11$) и сверхтяжелая АА (сТАА) ($n = 6$). Материал для исследования — первый миллилитр аспирата костного мозга, получаемый во время диагностических стерильных пункций. Анализ проводили в 3 точках: дебу, через 3 и 6 мес после начала комбинированной ИСТ. Доза ЛАТГ 20 мг/кг/сут 5 дней использовалась у 29 больных, 40 мг/кг/сут 4 дня — у 8 больных. Терапия ЦС после ЛАТГ применялась в дозе 5 мг/кг/сут с дальнейшим подбором лечебной дозы. В группу сравнения вошли 23 здоровых донора (соотношение мужчин и женщин 17:6, медиана возраста 31 (21–45) год).

Ответом на ИСТ считалось достижение клинико-гематологического улучшения (отсутствие трансфузионной зависимости), частичной и полной ремиссий. Критерии ответа представлены в табл. 2 [14].

Разработана панель моноклональных антител к антигенам дифференцировки человека, состоящая из 8 комбинаций антител для детекции относительно количества Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺), цитотоксических Т-клеток (CD3⁺CD8⁺), наивных Т-клеток (среди CD4⁺ и CD8⁺), Т-клеток памяти (среди CD4⁺ и CD8⁺), эффекторных Т-клеток (среди CD4⁺ и CD8⁺), Т-reg, Т-НК-клеток, двойных позитивных и двойных негативных Т-клеток, активированных CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток, методом проточной цитометрии на 6-цветном цитометре BD FACSCanto II (BD Biosciences, США). Описание методики и набора антител ранее опубликовано в статье [15]. С помощью программного обеспечения BD FACSDiva Software version 6.1.3 проводилось гейтирование и получение цитометрических данных.

Для статистической обработки применяли программное обеспечение SAS 9.4 (Sas institute inc., Cary, NC, США). Анализ результатов выполняли с помощью классических методов описательной статистики, частотного и регрессионного анализов. Дополнительно

для сравнительного анализа характеристик субпопуляций использовали R 3.6.3, GraphPad PRISM 8.0.

Результаты

Субпопуляции Т-лимфоцитов у больных апластической анемией в сравнении с донорами и в зависимости от степени тяжести заболевания до начала иммуносупрессивной терапии

У 61 и 83 % больных АА было выявлено увеличение доли эффекторных CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток соответственно. У 63 % больных обнаружено увеличение относительного количества CD4⁺-Т-клеток памяти. Кроме этого, у 81 % больных АА до начала ИСТ выявлено уменьшение доли наивных CD4⁺-Т-клеток и у 51 % — наивных CD8⁺-Т-клеток. Параметры распределения (средняя доля ± стандартная ошибка средней доли) каждой субпопуляции больных АА, доноров, а также в зависимости от степени тяжести заболевания указаны в табл. 3.

До начала ИСТ у больных АА по сравнению с донорами обнаружена достоверно большая доля эффекторных CD4⁺- ($p = 0,003$) и CD8⁺-Т-клеток ($p = 0,0006$), CD4⁺-Т-клеток памяти ($p = 0,015$). Также у больных АА обнаружено меньшее относительное количество CD4⁺ ($p = 0,006$) и наивных CD8⁺-Т-клеток ($p = 0,008$). Изменения в остальных субпопуляциях не были статистически значимыми.

У больных АА в зависимости от степени тяжести получены статистически значимые различия в популяции двойных негативных Т-клеток: доля этих клеток у больных ТАА была больше, чем у больных НАА и сТАА. Значения субпопуляций Т-лимфоцитов у больных НАА имели значимые различия от этих значений у доноров, что, вероятно, связано с наибольшим числом больных в этой группе ($n = 24$). У больных НАА в сравнении с донорами выявлена большая доля эффекторных CD8⁺-Т-клеток ($p = 0,013$), CD4⁺-Т-клеток памяти ($p = 0,035$) и меньшее

Таблица 3. Субпопуляции Т-клеток у больных апластической анемией в сравнении с донорами и в зависимости от степени тяжести заболевания (средняя доля $\pm$ стандартная ошибка средней доли)Table 3. T cell subpopulations in patients with aplastic anemia compared with donors and according to disease severity (mean proportion $\pm$ standard error of the mean proportion)

Субпопуляция Subpopulation	Доноры (n = 23) Donors (n = 23)	Больные апластической анемией (n = 41) Aplastic anemia patients (n = 41)	Нетяжелая апластическая анемия (n = 24) Non-severe aplastic anemia (n = 24)	Тяжелая апластическая анемия (n = 11) Severe aplastic anemia (n = 11)	Сверхтяжелая апластическая анемия (n = 6) Very severe aplastic anemia (n = 6)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -клетки CD3 ⁺ CD4 ⁺ cells	51,67 $\pm$ 2,1	47,4 $\pm$ 1,78	48,66 $\pm$ 9,93	46,66 $\pm$ 2,72	43,67 $\pm$ 6,61
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -клетки CD3 ⁺ CD8 ⁺ cells	42,36 $\pm$ 2,13	44,63 $\pm$ 1,53	44,12 $\pm$ 9,01	42,55 $\pm$ 2,64	50,47 $\pm$ 6,42
Т-НК-клетки T-NK cells	4,28 $\pm$ 0,58	5,25 $\pm$ 0,46	4,96 $\pm$ 1,01	5,5 $\pm$ 0,6	5,94 $\pm$ 1,97
Двойные позитивные Т-клетки Double positive T cells	0,79 $\pm$ 0,1	0,82 $\pm$ 0,12	0,86 $\pm$ 0,17	0,52 $\pm$ 0,09	1,22 $\pm$ 0,65
Двойные негативные Т-клетки Double negative T cells	5,18 $\pm$ 0,57	7,15 $\pm$ 0,9	6,35 $\pm$ 1,3**↓	10,27 $\pm$ 2,22**↑	4,63 $\pm$ 0,79**↓
Эффекторные CD4 ⁺ -Т-клетки Effector CD4 ⁺ T cells	1,04 $\pm$ 0,27	3,39 $\pm$ 0,69*↑	3,22 $\pm$ 0,66	2,88 $\pm$ 1,04	4,96 $\pm$ 1,61*↑
Наивные CD4 ⁺ -Т-клетки Naive CD4 ⁺ T cells	59,73 $\pm$ 2,41	47,69 $\pm$ 2,9*↓	45,45 $\pm$ 9,28*↓	54,2 $\pm$ 2,87	44,69 $\pm$ 8,92
CD4 ⁺ -Т-клетки памяти Memory CD4 ⁺ T cells	37,99 $\pm$ 2,46	47,89 $\pm$ 2,64*↑	50,41 $\pm$ 10,29*↑	41,83 $\pm$ 2,74	48,9 $\pm$ 9,12
Эффекторные CD8 ⁺ -Т-клетки Effector CD8 ⁺ T cells	23,78 $\pm$ 2,22	37,61 $\pm$ 2,57*↑	35,3 $\pm$ 7,21*↑	33,98 $\pm$ 5,38	53,49 $\pm$ 4,35*↑
Наивные CD8 ⁺ -Т-клетки Naive CD8 ⁺ T cells	28,8 $\pm$ 3,13	18,75 $\pm$ 1,87*↓	17,13 $\pm$ 3,5*↓	25,09 $\pm$ 4,28	13,58 $\pm$ 3,05
CD8 ⁺ -Т-клетки памяти Memory CD8 ⁺ T cells	41,92 $\pm$ 2,77	38,9 $\pm$ 2,36	42,65 $\pm$ 8,71	37,36 $\pm$ 4,79	26,76 $\pm$ 3,05
Т-регуляторные клетки T-regulatory cells	9,36 $\pm$ 0,54	9,23 $\pm$ 0,58	9,28 $\pm$ 1,89	10,25 $\pm$ 1,37	7,36 $\pm$ 0,87
Активированные CD4 ⁺ -Т-клетки Activated CD4 ⁺ T cells	17,44 $\pm$ 2,63	21,25 $\pm$ 2,04	21,92 $\pm$ 4,48	20,12 $\pm$ 3,39	20,41 $\pm$ 4,44
Активированные CD8 ⁺ -Т-клетки Activated CD8 ⁺ T cells	1,18 $\pm$ 0,29	1,06 $\pm$ 0,22	1,08 $\pm$ 0,22	1,39 $\pm$ 0,65	0,45 $\pm$ 0,15

*Статистически значимые различия между донорами и выделенной субпопуляцией Т-клеток до начала иммуносупрессивной терапии ($p < 0,05$).**Статистически значимые различия между больными в зависимости от степени тяжести апластической анемии ($p < 0,05$).*Statistically significant differences between donors and isolated T cell subpopulation before initiation of immunosuppressive therapy ($p < 0.05$).**Statistically significant differences between patients depending on the severity of aplastic anemia ($p < 0.05$).

относительное количество CD4⁺ ($p = 0,031$) и наивных CD8⁺-Т-клеток ($p = 0,035$).

Также получены статистически значимые различия между значениями субпопуляций Т-клеток у больных сТАА и доноров. У больных сТАА отмечена наибольшая доля эффекторных CD4⁺- ($p = 0,012$) и CD8⁺-Т-клеток ($p = 0,003$) (рис. 1).

Таким образом, у всех больных АА, включенных в исследование, до начала ИСТ выявлены разнона-

правленные отличия субпопуляционного состава Т-клеток. Отмечена статистически значимая большая доля эффекторных Т-клеток, CD4⁺-Т-клеток памяти и меньшее относительное количество наивных Т-клеток у больных АА по сравнению с донорами. Несмотря на небольшое число больных сТАА ($n = 6$), в этой группе достоверно выявлена наибольшая доля эффекторных Т-клеток, а также тенденция к уменьшению относительного количества наивных Т-клеток и Т-reg,

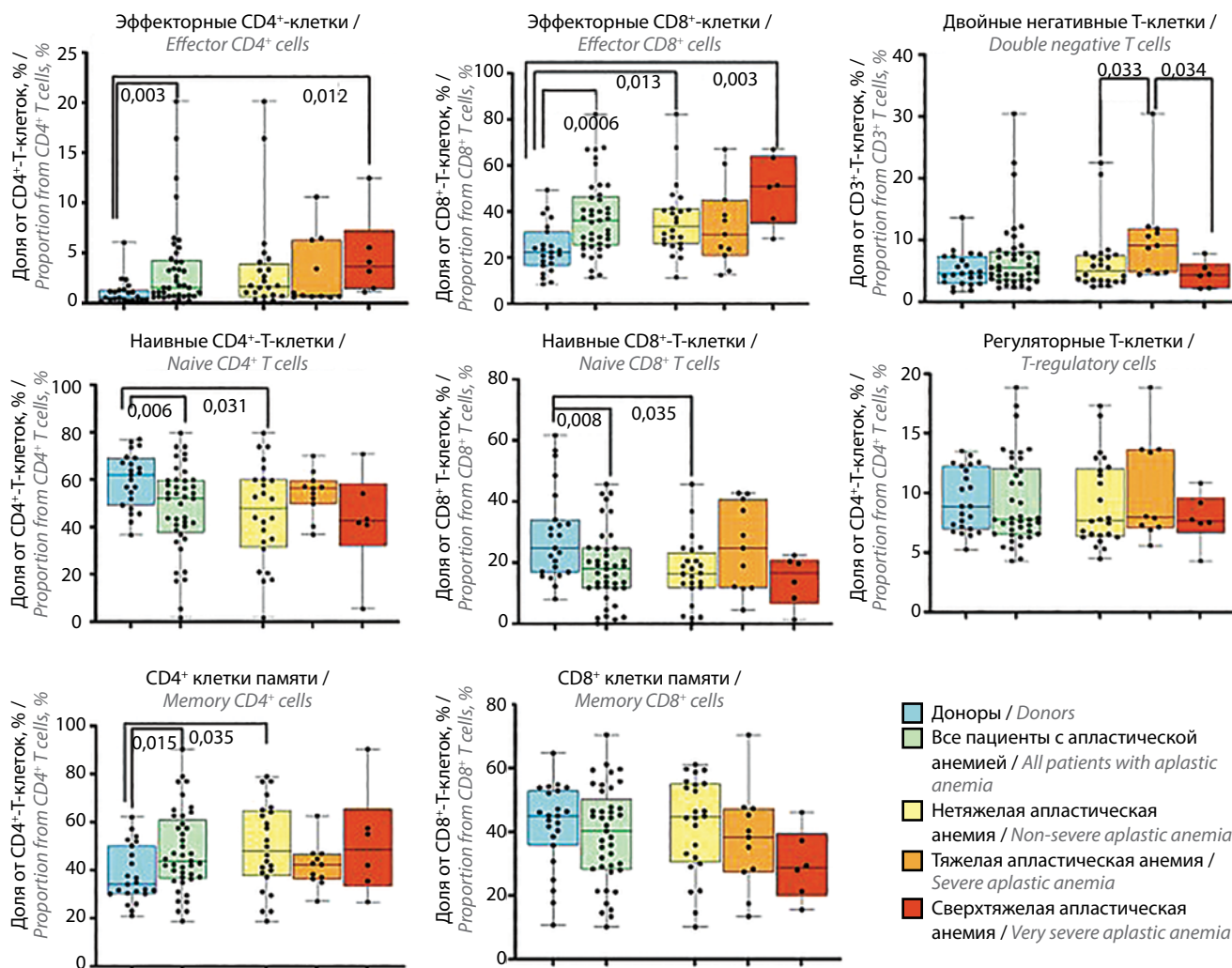


Рис. 1. Субпопуляции Т-лимфоцитов у больных апластической анемией в сравнении с донорами и в зависимости от степени тяжести заболевания до начала иммуносупрессивной терапии
Fig. 1. T-lymphocyte subpopulations in patients with aplastic anemia compared with donors and depending on the severity of the disease before the start of immunosuppressive therapy

что, возможно, свидетельствует о более выраженном антигенном воздействии и невозможности адекватной регуляции иммунного ответа именно у этих больных.

Динамика субпопуляций Т-лимфоцитов у больных апластической анемией в процессе иммуносупрессивной терапии

Динамика субпопуляций Т-клеток в процессе ИСТ оценивалась до начала лечения, через 3 и 6 мес после 1-го курса ЛАТГ на фоне терапии ЦС и прослеживалась в зависимости и вне зависимости от ответа на лечение. До начала ИСТ число больных составило 41, на этапе 3 мес — 30, на этапе 6 мес — 23. В табл. 4 представлены параметры распределения (средняя доля $\pm$ стандартная ошибка средней доли) каждой Т-клеточной субпопуляции в процессе ИСТ, а также распределения среди доноров.

В процессе ИСТ вне зависимости от ответа на лечение выявлено значимое уменьшение относительно количества эффекторных CD4⁺-Т-клеток ($p = 0,003$)

и увеличение CD8⁺-Т-клеток памяти ($p = 0,001$) к 3-му месяцу и увеличение доли CD4⁺-Т-клеток памяти к 6-му месяцу ($p = 0,030$). Также отмечено значимое увеличение доли клеток с фенотипом Т-НК-клеток как к 3-му месяцу ($p = 0,002$), так и 6-му месяцу ($p = 0,027$) после 1-го курса ЛАТГ.

К 3-му месяцу после начала ИСТ выявлено увеличение доли активированных CD4⁺CD25⁺ ($p = 0,027$) и CD8⁺CD25⁺-Т-клеток ($p = 0,036$). При этом к 6-му месяцу отмечены уменьшение доли активированных CD4⁺CD25⁺-Т-клеток ($p = 0,002$) и тенденция к уменьшению доли активированных CD8⁺CD25⁺-Т-клеток. В популяции эффекторных CD8⁺-Т-клеток прослеживалась тенденция к их уменьшению в процессе ИСТ. Остальные изменения в субпопуляционном составе Т-клеток в динамике не были достоверными. Динамика основных субпопуляций Т-клеток представлена на рис. 2.

Учитывая гетерогенность больных, был проведен анализ динамики субпопуляций в зависимости от ответа на ИСТ.

Таблица 4. Динамика субпопуляционного состава Т-клеток у больных апластической анемией в процессе иммуносупрессивной терапии (средняя доля $\pm$ стандартная ошибка средней доли)Table 4. T cells subpopulation dynamics in patients with aplastic anemia during immunosuppressive therapy (mean proportion $\pm$ standard error of the mean proportion)

Субпопуляция Subpopulation	Доноры (n = 23) Donors (n = 23)	До начала иммуносупрессивной терапии (n = 41) Before immunosuppressive therapy (n = 41)	Через 3 мес (n = 30) After 3 months (n = 30)	Через 6 мес (n = 23) After 6 months (n = 23)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -клетки CD3 ⁺ CD4 ⁺ cells	51,67 $\pm$ 2,1	47,4 $\pm$ 1,78	43,46 $\pm$ 1,61	43,42 $\pm$ 2,41
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -клетки CD3 ⁺ CD8 ⁺ cells	42,36 $\pm$ 2,13	44,63 $\pm$ 1,53	47,49 $\pm$ 1,4	47,99 $\pm$ 2,25
Т-НК-клетки T-NK cells	4,28 $\pm$ 0,58	5,25 $\pm$ 0,46*	6,53 $\pm$ 0,62*	7,32 $\pm$ 0,79*
Двойные позитивные Т-клетки Double positive T cells	0,79 $\pm$ 0,1	0,82 $\pm$ 0,12	0,68 $\pm$ 0,1	0,79 $\pm$ 0,18
Двойные негативные Т-клетки Double negative T cells	5,18 $\pm$ 0,57	7,15 $\pm$ 0,9	8,36 $\pm$ 0,86	7,8 $\pm$ 1,28
Эффекторные CD4 ⁺ -Т-клетки Effector CD4 ⁺ T cells	1,04 $\pm$ 0,27	3,39 $\pm$ 0,69*	2,1 $\pm$ 0,56*	3,23 $\pm$ 1,4
Наивные CD4 ⁺ -Т-клетки Naive CD4 ⁺ T cells	59,73 $\pm$ 2,41	47,69 $\pm$ 2,9	44,46 $\pm$ 2,9	38,76 $\pm$ 4,29
CD4 ⁺ -Т-клетки памяти Memory CD4 ⁺ T cells	37,99 $\pm$ 2,46	47,89 $\pm$ 2,64*	52,55 $\pm$ 2,67	57,51 $\pm$ 3,8*
Эффекторные CD8 ⁺ -Т-клетки Effector CD8 ⁺ T cells	23,78 $\pm$ 2,22	37,61 $\pm$ 2,57	32,72 $\pm$ 2,49	34,5 $\pm$ 3,41
Наивные CD8 ⁺ -Т-клетки Naive CD8 ⁺ T cells	28,8 $\pm$ 3,13	18,75 $\pm$ 1,87	19,18 $\pm$ 2,21	16,6 $\pm$ 3,25
CD8 ⁺ -Т-клетки памяти Memory CD8 ⁺ T cells	41,92 $\pm$ 2,77	38,9 $\pm$ 2,36*	44,18 $\pm$ 2,61*	46,24 $\pm$ 3,01
Т-регуляторные клетки T-regulatory cells	9,36 $\pm$ 0,54	9,23 $\pm$ 0,58	8,87 $\pm$ 0,61	7,82 $\pm$ 0,8
Активированные CD4 ⁺ -Т-клетки Activated CD4 ⁺ T cells	17,44 $\pm$ 2,63	21,25 $\pm$ 2,04*	25,55 $\pm$ 2,21*	22,94 $\pm$ 2,44*

*Статистически значимые различия между субпопуляциями Т-клеток на разных этапах лечения (до начала иммуносупрессивной терапии, через 3 и 6 мес после начала лечения).

*Statistically significant differences between T cell subpopulations at different phases of treatment (before initiation of immunosuppressive therapy, 3 and 6 months after initiation of treatment).

Динамика субпопуляций Т-лимфоцитов у больных апластической анемией в зависимости от ответа на иммуносупрессивную терапию

В зависимости от ответа на ИСТ больные были разделены на 2 группы: с ответом на терапию и без ответа на нее к 6-му месяцу. Критерии ответа на лечения представлены в табл. 3 раздела «Материалы и методы». Курс ЛАТГ был проведен 37 из 41 больного. Двое из 37 больных были исключены из анализа динамики в связи с отсутствием данных об их состоянии после лечения. Таким образом, в анализ динамики субпопуляций Т-лимфоцитов в зависимости от ответа на ИСТ включены 35 больных — общий ответ на терапию был достигнут у 17 больных, ответ не получен у 18 (табл. 5).

В табл. 6 представлены параметры распределения (средняя доля $\pm$ стандартная ошибка среднего доли) каждой Т-клеточной субпопуляции в процессе ИСТ в зависимости от ответа на лечение в 2 контрольных точках исследования (до начала ИСТ и через 6 мес от начала лечения) у больных АА.

Наиболее значимые различия субпопуляций Т-клеток получены в группе больных без ответа на лечение к 6-му месяцу: по сравнению с донорами у них отмечена значительно большая доля эффекторных CD4⁺- ($p = 0,045$) и CD8⁺-Т-клеток ($p = 0,0006$), CD4⁺-Т-клеток памяти ($p = 0,023$), меньшее относительное количество наивных CD4⁺- ($p = 0,0008$) и CD8⁺-Т-клеток ($p = 0,018$). Также у больных без ответа на ИСТ

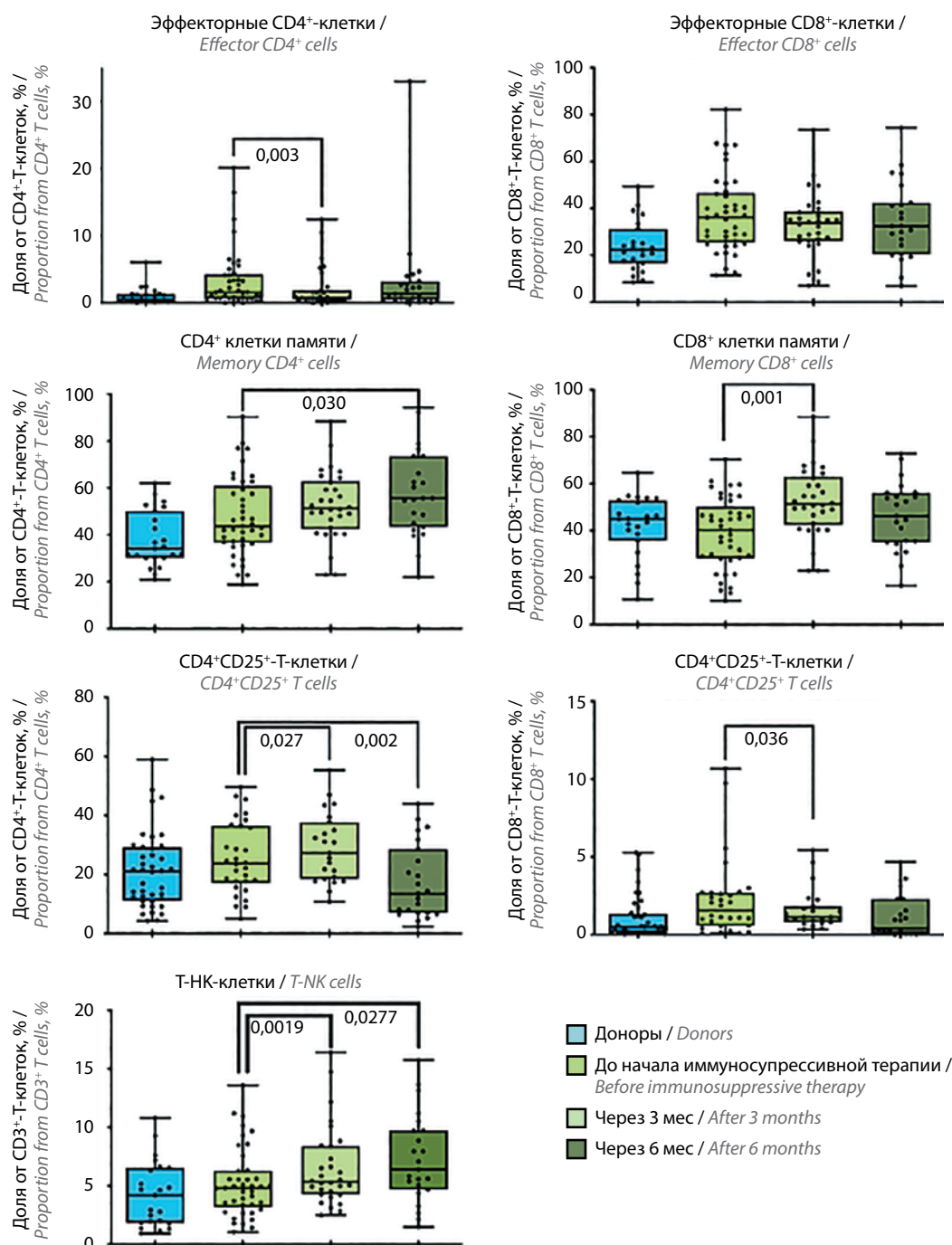


Рис. 2. Динамика субпопуляций Т-клеток в процессе иммуносупрессивной терапии у больных апластической анемией (до начала терапии, через 3 и 6 мес после терапии)

Fig. 2. T-lymphocyte subpopulations dynamics during immunosuppressive therapy in patients with aplastic anemia (before therapy, 3 and 6 months after therapy)

к 6-му месяцу выявлялась тенденция к дальнейшему увеличению CD4⁺- ($p = 0,062$) и CD8⁺-Т-клеток памяти ($p = 0,056$) по сравнению с дебютом заболевания, а также к дальнейшему уменьшению доли наивных Т-клеток.

У больных с ответом на лечение к 6-му месяцу наблюдалось значительное уменьшение доли эффекторных CD8⁺-Т-клеток ($p = 0,037$). Также выявлена тенденция к уменьшению доли наивных Т-клеток

как в дебюте в сравнении со значениями доноров, так и в динамике на 6 мес после 1-го курса ЛАТГ. На рис. 3 представлены основные параметры распределения (средняя доля $\pm$ стандартная ошибка средней доли) каждого изменения субпопуляционного состава Т-клеток в зависимости от ответа на терапию.

Таким образом, отмечена взаимосвязь между ответом на лечение к 6-му месяцу и изменениями субпопуляционного состава Т-клеток: отсутствие ответа

Таблица 5. Характеристика больных апластической анемией в зависимости от ответа на иммуносупрессивную терапию к 6-му месяцу ($n = 35$)Table 5. Characteristics of patients with aplastic anemia depending on the response to immunosuppressive therapy by the 6th month ($n = 35$)

Показатель Parameter	С ответом на иммуносу- прессивную терапию ($n = 17$) With response to immunosup- pressive therapy ($n = 17$)	Без ответа на иммуносу- прессивную терапию ($n = 8$) Without response to immunosup- pressive therapy ($n = 8$)
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	7 (41) 10 (59)	10 (55,5) 8 (44,5)
Медиана возраста на момент установле- ния диагноза (диапазон), лет Median age at diagnosis (range), years	25 (17–58)	26,5 (18–60)
Тяжесть апластической анемии, n (%): Severity of aplastic anemia, n (%): нетяжелая non-severe тяжелая severe сверхтяжелая very severe	11 (65) 6 (35) 0	8 (44,4) 6 (33,3) 4 (22,2)
Клон пароксизмальной ночной гемоглобину- рии, n (%): Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone, n (%): есть yes нет no	15 (88) 2 (12)	14 (77,7) 4 (22,3)
Ретикулоциты, медиана (диапазон), % Reticulocytes, median (range), %	1,29 (0,43–3,47)*	0,8 (0,09–1,5)*
Нейтрофилы, медиана (диапазон), $\times 10^9$ /л Neutrophils, median (range), $\times 10^9$ /L	0,68 (0,4–1,49)	0,4 (0,01–2,56)
Ферритин, медиана (диапазон), нг/мл Ferritin, median (range), ng/mL	356 (8,4–1476)*	825 (100–2433)*

*Статистически значимые различия между группами по количеству ретикулоцитов и ферритина до начала иммуносупрессивной терапии.

*Statistically significant differences between groups in reticulocyte and ferritin levels before initiation of immunosuppressive therapy.

на ИСТ соответствовало достоверно большей доле эффекторных CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток, CD4⁺-Т-клеток памяти, меньшей доле наивных Т-клеток уже в дебюте заболевания. Выявленные изменения в соотношении субпопуляций Т-лимфоцитов, происходящие при отсутствии ответа на ИСТ к 6-му месяцу (1-й курс ЛАТГ + ЦС), могут свидетельствовать о продолжающейся аутоиммунной агрессии и необходимости усиления или продолжения ИСТ (проведение 2-го курса ЛАТГ) в кратчайшие сроки.

Зависимость ответа на лечение от динамики цитометрических параметров (многофакторный регрессионный анализ на повторных наблюдениях)

Больным АА, включенным в проспективное исследование ($n = 41$), первоначально был проведен однофакторный анализ, по результатам которого определены основные клинические факторы, влияющие на вероятность достижения у них ответа: количество нейтрофилов, ретикулоцитов, концентрация сывороточного ферритина перед началом ИСТ. Учитывая эти лабораторные параметры, можно предположить вероятность достижения ответа у больных АА еще до начала ИСТ, разделив их на группы благоприятного (количество нейтрофилов более $0,5 \times 10^9$ /л, ретикулоцитов $>20 \times 10^9$ /л, концентрация сывороточного ферритина <400 нг/мл) и неблагоприятного прогноза (количество нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9$ /л, ретикулоцитов $<20 \times 10^9$ /л, концентрация сывороточного ферритина >400 нг/мл). С учетом данных однофакторного анализа проведен многофакторный корреляционно-регрессионный анализ на повторных наблюдениях, с помощью которого получилось оценить динамику цитометрических параметров и связь с благоприятным ответом на лечение (достижение первичного ответа или ремиссии заболевания). Анализ учитывал всех больных и все контрольные точки в проспективном исследовании.

Из всех цитометрических параметров анализа была получена достоверная связь между динамикой эффекторных CD8⁺-Т-клеток и благоприятным исходом заболевания ($p = 0,040$). Также отмечено, что у больных, у которых получен ответ на лечение ($n = 17$), не наблюдалось значительной динамики эффекторных CD8⁺-Т-клеток в точках исследования (3 и 6 мес от начала ИСТ), в то время как у больных без ответа на терапию ($n = 18$) наблюдалось уменьшение количества эффекторных CD8⁺-Т-клеток на 3-й месяц лечения и далее выявлялось увеличение доли этих клеток в период от 3 до 6 мес после начала ИСТ.

Для популяции эффекторных CD4⁺-Т-клеток достоверной связи с ответом на лечение не получено, однако прослеживалась аналогичная тенденция зависимости с ответом на терапию, как и для популяции эффекторных CD8⁺-Т-клеток. Графики многофакторного анализа представлены на рис. 4.

Таким образом, количество эффекторных CD8⁺-Т-клеток в дебюте и контрольных точках достоверно

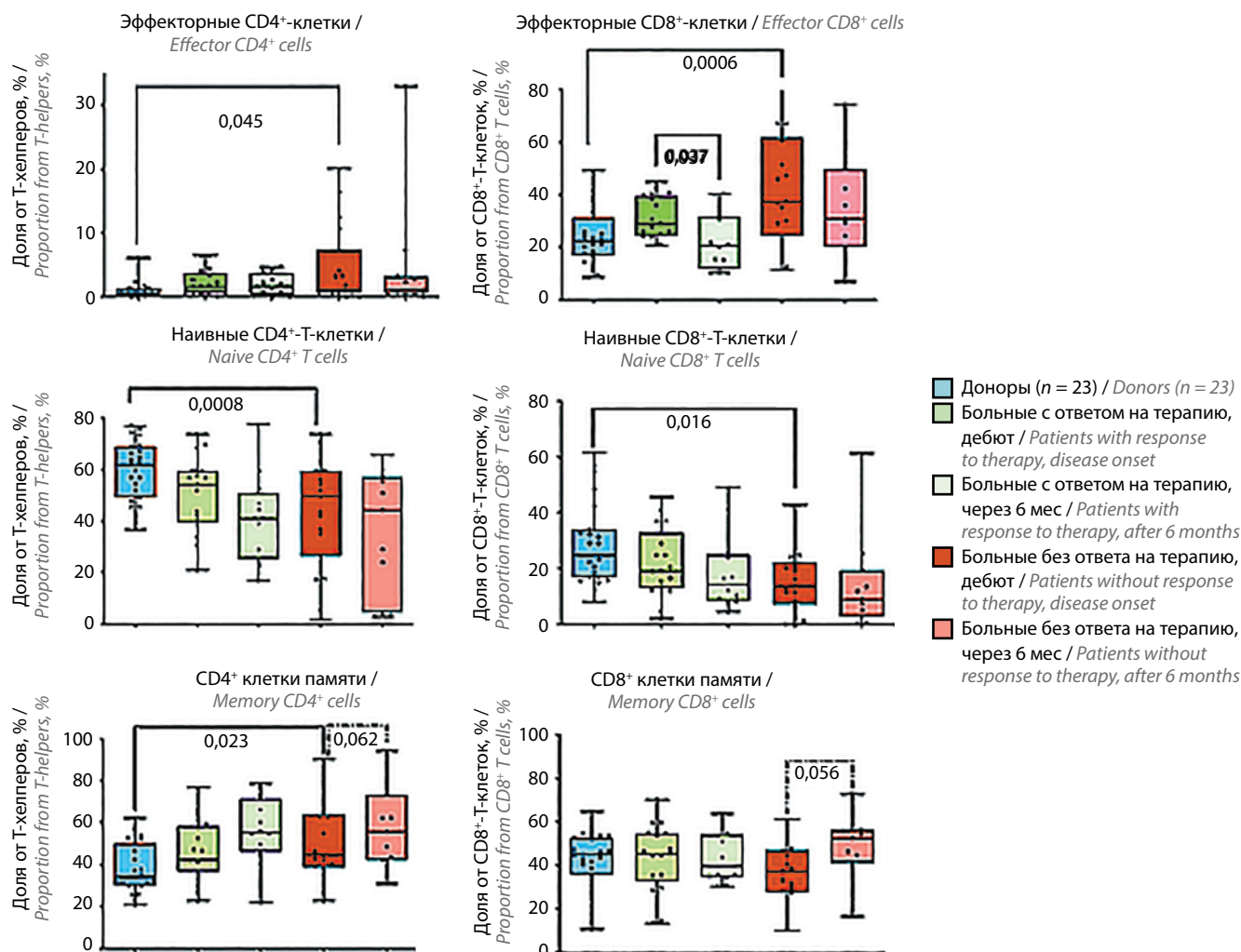


Рис. 3. Изменения соотношений субпопуляционного состава Т-клеток в зависимости от ответа на иммуносупрессивную терапию
Fig. 3. Changes in T cell subpopulation ratios depending on the response to immunosuppressive therapy

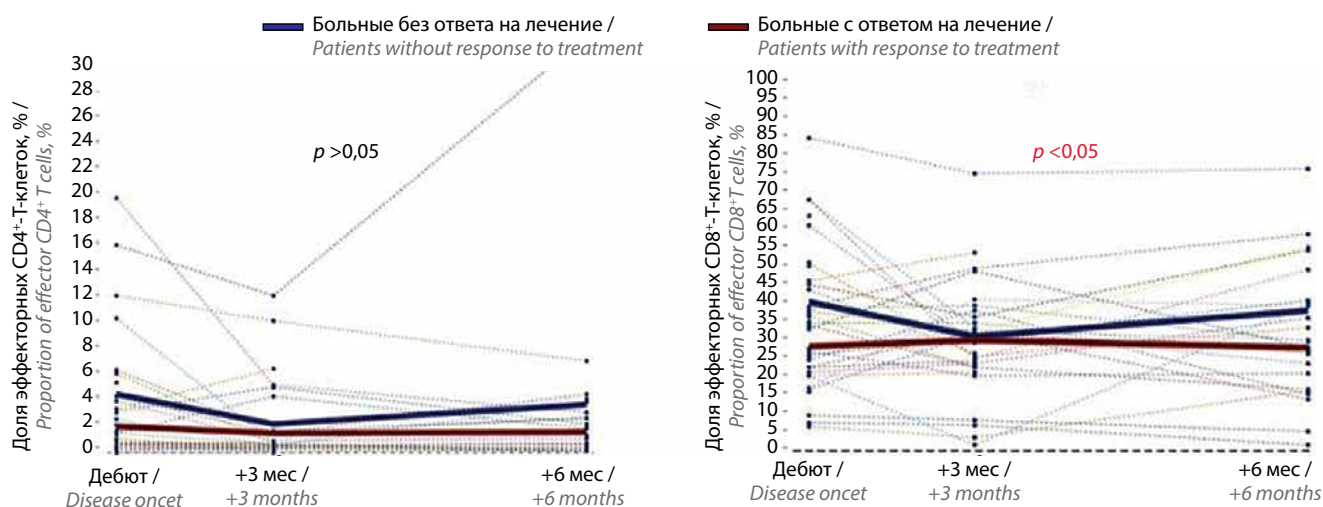


Рис. 4. Многофакторный анализ зависимости цитометрических параметров (эффекторных CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток) от варианта ответа на терапию в динамике — до начала ИСТ, +3 и +6 мес от начала лечения. Каждая точка на графике показывает долю эффекторных CD8⁺-Т-клеток у каждого больного в контрольных точках. Пунктирная линия, соединяющая соответствующие точки, обозначает динамику изменений доли эффекторных CD8⁺-Т-клеток

Fig. 4. Multivariate analysis of the dependence of cytometric parameters (effector CD4⁺ and CD8⁺ T cells) on the type of therapy response in dynamics — before IST, +3 and +6 months from the start of treatment. Each point on the graph shows the proportion of effector CD8⁺ T cells in each patient at the control points. The dotted line connecting the corresponding points indicates the dynamics of changes in the proportion of effector CD8⁺ T cells

Таблица 6. Динамика субпопуляционного состава Т-клеток у больных апластической анемией в процессе иммуносупрессивной терапии (ИСТ) в зависимости от ответа на лечение (средняя доля $\pm$ стандартная ошибка средней доли)**Table 6.** T cells subpopulation dynamics in patients with aplastic anemia during immunosuppressive therapy (IST) depending on the response to treatment (mean proportion $\pm$ standard error of the mean proportion)

Субпопуляция Subpopulation	Доноры (n = 23) Donors (n = 23)	С ответом на лечение до начала ИСТ (n = 17) With response to therapy before IST (n = 17)	С ответом на лече- ние через 6 мес после ЛАТГ (n = 12) With response to therapy 6 months after hATG (n = 12)	Без ответа на лечение до начала ИСТ (n = 18) Without response to therapy before IST (n = 18)	Без ответа на лечение через 6 мес после ЛАТГ (n = 11) Without response to therapy 6 months after hATG (n = 11)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -клетки CD3 ⁺ CD4 ⁺ cells	51,67 $\pm$ 2,1	46,8 $\pm$ 2,46	41,65 $\pm$ 2,69	46,77 $\pm$ 3,41	45,35 $\pm$ 4,16
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -клетки CD3 ⁺ CD8 ⁺ cells	42,36 $\pm$ 2,13	44,38 $\pm$ 2,21	50,29 $\pm$ 2,69	45,3 $\pm$ 2,93	45,49 $\pm$ 3,66
Т-НК-клетки T-NK cells	4,28 $\pm$ 0,58	5,25 $\pm$ 0,52	8,43 $\pm$ 1,11	5,19 $\pm$ 0,79	6,1 $\pm$ 1,06
Двойные позитивные Т-клетки Double positive T cells	0,79 $\pm$ 0,1	0,67 $\pm$ 0,09	0,65 $\pm$ 0,06	0,79 $\pm$ 0,24	0,93 $\pm$ 0,37
Двойные негативные Т-клетки Double negative T cells	5,18 $\pm$ 0,57	8,16 $\pm$ 1,73	7,4 $\pm$ 0,68	7,14 $\pm$ 1,23	8,23 $\pm$ 2,65
Эффекторные CD4 ⁺ -Т-клетки Effector CD4 ⁺ T cells	1,04 $\pm$ 0,27	2,24 $\pm$ 0,49	1,91 $\pm$ 0,48	4,54 $\pm$ 1,53*	4,68 $\pm$ 2,9
Наивные CD4 ⁺ -Т-клетки Naive CD4 ⁺ T cells	59,73 $\pm$ 2,41	50,57 $\pm$ 3,58	41,17 $\pm$ 4,95	43,45 $\pm$ 5,31*	36,12 $\pm$ 7,34
CD4 ⁺ -Т-клетки памяти Memory CD4 ⁺ T cells	37,99 $\pm$ 2,46	46,24 $\pm$ 3,6	56,46 $\pm$ 4,72	51,14 $\pm$ 4,6*	58,67 $\pm$ 6,32
Эффекторные CD8 ⁺ -Т-клетки Effector CD8 ⁺ T cells	23,78 $\pm$ 2,22	31,39 $\pm$ 1,94**	22,37 $\pm$ 3,19**	41,88 $\pm$ 5,17*	34,47 $\pm$ 6,03
Наивные CD8 ⁺ -Т-клетки Naive CD8 ⁺ T cells	28,8 $\pm$ 3,13	21,99 $\pm$ 3,02	18,79 $\pm$ 4,03	16,41 $\pm$ 3,02*	14,2 $\pm$ 5,28
CD8 ⁺ -Т-клетки памяти Memory CD8 ⁺ T cells	41,92 $\pm$ 2,77	43,44 $\pm$ 3,8	43,96 $\pm$ 3,43	36,98 $\pm$ 3,48	48,74 $\pm$ 5,14
Т-регуляторные клетки T-regulatory cells	9,36 $\pm$ 0,54	9,38 $\pm$ 0,85	8,33 $\pm$ 1,35	9,85 $\pm$ 1,05	7,26 $\pm$ 0,84
Активированные CD4 ⁺ -Т-клетки Activated CD4 ⁺ T cells	17,44 $\pm$ 2,63	21,9 $\pm$ 2,95	28,35 $\pm$ 3,22	21,09 $\pm$ 3,8	29,59 $\pm$ 3,85

*Статистически значимые различия между субпопуляциями Т-лимфоцитов выделенной группы и донорами.

**Статистически значимые различия между субпопуляциями Т-клеток больных с ответом на лечение до начала ИСТ и их значениями через 6 мес от начала терапии.

Примечание. ЛАТГ — лошадиный антиtimoцитарный глобулин.

*Statistically significant differences between T-lymphocyte subpopulations of the selected group and donors.

**Statistically significant differences between T cell subpopulations in patients with response to treatment before IST and 6 months after therapy initiation.

Note. hATG — horse antithymocyte globulin.

коррелировало с ответом на ИСТ. У больных, у которых не было получено ответа на лечение к 3-му месяцу от начала ИСТ, происходит дальнейший рост количества эффекторных CD8⁺-Т-клеток, несмотря на продолжение ИСТ, что диктует необходимость усиления и интенсификации ИСТ в кратчайшие сроки (между 3-м и 6-м месяцами), а именно проведение 2-го курса ЛАТГ и продолжение терапии ЦС либо рассмотрение в частном порядке вопроса об альтернативном лечении (аллогенной трансплантации ГСК).

Обсуждение

Проведено исследование субпопуляционного состава Т-клеток у больных АА на разных этапах течения заболевания с использованием методики проточной цитометрии. Помимо основных наиболее изученных субпопуляций (эффекторные и Т-клетки памяти, Т-reg), исследованы менее известные при АА субпопуляции, такие как двойные позитивные, двойные негативные и наивные Т-клетки, активированные Т-клетки, Т-НК-клетки. Обнаружено, что у всех

больных АА, включенных в исследование, до начала ИСТ имели место разнонаправленные изменения субпопуляционного состава Т-клеток (см. рис. 1). При детальном исследовании субпопуляций обнаружено, что у больных АА наблюдается сдвиг в сторону терминальных эффекторных клеток. Меньшая доля наивных $CD4^{+}$ - и $CD8^{+}$ -Т-клеток может свидетельствовать об истощении этих субпопуляций в результате длительной антигенной стимуляции или вытеснения эффекторными Т-клетками за счет увеличения их доли в процессе наблюдения. Также охарактеризованы субпопуляционные изменения у больных АА в зависимости от степени тяжести в сравнении друг с другом и с донорами (см. рис. 1). Большинство достоверных результатов затрагивали больных НАА, что связано, вероятно, с большей численностью наблюдений в данной группе ($n = 24$), однако, несмотря на небольшое число больных в группе сТАА ($n = 6$), достоверно выявлена наибольшая доля эффекторных $CD4^{+}$ - и $CD8^{+}$ -Т-клеток по сравнению с донорами ($p = 0,012$ и $0,003$ соответственно), а также наблюдалась тенденция к дальнейшему уменьшению относительного количества наивных Т-клеток и Т-рег, что может свидетельствовать, возможно, о более агрессивном антигенном воздействии и невозможности адекватной регуляции иммунного ответа.

Исследование субпопуляционного состава Т-клеток в динамике в процессе ИСТ проводилось до начала ИСТ, через 3 и 6 мес после начала лечения. Учитывая, что субпопуляционный состав Т-клеток может быть значительно гетерогенным у больных с разным ответом на лечение, был проведен анализ динамики субпопуляций Т-клеток в зависимости от ответа на ИСТ (см. рис. 2, 3). Наиболее значимые изменения получены у больных без ответа на лечение при оценке данных через 6 мес от начала терапии: по сравнению с донорами у этих больных отмечена значительно большая доля эффекторных $CD4^{+}$ - и $CD8^{+}$ -Т-клеток ($p = 0,045$ и $0,0006$ соответственно), $CD4^{+}$ -Т-клеток памяти ($p = 0,023$), меньшее относительное количество наивных $CD4^{+}$ - и $CD8^{+}$ -Т-клеток ($p = 0,0008$ и $0,018$ соответственно). При сравнении эффекторных Т-клеток в динамике у больных без ответа на лечение в дебюте и через 6 мес от начала лечения достоверных изменений не получено. В то же время у больных, достигших первичного ответа, к 6-му месяцу по сравнению с дебютом болезни достоверно уменьшалась доля популяции эффекторных $CD8^{+}$ -Т-клеток ($p = 0,037$). Также в процессе лечения у больных без ответа на терапию отмечена тенденция к дальнейшему увеличению доли $CD4^{+}$ - и $CD8^{+}$ -Т-клеток памяти по сравнению с дебютом заболевания ($p = 0,062$ и $0,056$ соответственно). Учитывая, что Т-клетки памяти подразделяются как минимум на 3 субпопуляции, увеличение их доли у больных без ответа на лечение связано, вероятно, с преобладанием популяции эффекторных

Т-клеток с высокой цитокиновой активностью и низким пролиферативным потенциалом. Таким образом, несмотря на проведение ИСТ у этих больных, вероятно, продолжалась выраженная антигенная стимуляция или проведенная ИСТ была недостаточной, что требовало интенсификации основного лечения на более ранних сроках, в частности до 6 мес.

Был проведен многофакторный корреляционно-регрессионный анализ на повторных наблюдениях, с помощью которого получена достоверная связь между динамикой эффекторных $CD8^{+}$ -Т-клеток и благоприятным ответом на ИСТ (см. рис. 4). В работе отечественных исследователей показано, что у 70 % больных, достигших ответа на 1-й курс ЛАТГ, гематологическое улучшение наблюдалось уже в первые 3 мес от начала лечения ЛАТГ. Было предположено, что интервал между 3-м и 6-м месяцами от начала ИСТ можно считать оптимальным сроком для принятия решения о проведении 2-го курса ЛАТГ [13]. В нашем исследовании у больных без ответа на лечение к 3-му месяцу от начала ИСТ происходил дальнейший рост относительного количества эффекторных $CD8^{+}$ -Т-клеток, несмотря на продолжение ИСТ (ЦС), что диктует необходимость усиления и интенсификации ИСТ в кратчайшие сроки (проведение 2-го курса ЛАТГ между 3-м и 6-м месяцами). Доля эффекторных $CD8^{+}$ -Т-клеток в дебюте и контрольных точках достоверно коррелировала с ответом на 1-й курс ЛАТГ.

Таким образом, результаты исследования доказывают необходимость проведения 2-го курса ЛАТГ в сроки от 3 до 6 мес у больных без ответа на лечение к 3-му месяцу, особенно у больных с выявленными лабораторными факторами неблагоприятного прогноза (низкое количество нейтрофилов, ретикулоцитов, высокая концентрация сывороточного ферритина). Определение динамики относительного количества эффекторных $CD8^{+}$ -Т-клеток с помощью метода проточной цитометрии до ИСТ и через 3 и 6 мес после 1-го курса ЛАТГ может быть дополнительным способом, позволяющим оценить иммунный ответ и необходимость проведения 2-го курса ЛАТГ в ближайшее время или рассмотрения вопроса об аллогенной трансплантации ГСК.

Заключение

Апластическая анемия является одним из наиболее сложных в понимании патогенеза заболеванием системы крови. Многочисленное количество клеточных субпопуляций, участвующих в аномальном иммунном ответе при АА, до сих пор требует дальнейшего изучения: ни аутоантиген(ы), ни причины развития аутореактивности при АА на сегодняшний день не установлены. Подробное изучение субпопуляционного состава Т-клеток при этом заболевании необходимо для лучшего понимания патофизиологии АА, а также для поиска оптимальных сроков и программ лечения.

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

1. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood* 2017;129(11):1428–36. DOI: 10.1182/blood-2016-08-693481
2. Dokal I., Vulliamy T. Inherited aplastic anaemias/bone marrow failure syndromes. *Blood Rev* 2008;22(3):141–53. DOI: 10.1016/j.blre.2007.11.003
3. Shallis R.M., Ahmad A.M., Zeidan R. Aplastic anemia: etiology, molecular pathogenesis, and emerging concepts. *Eur J Haematol* 2018;101(6):711–20. DOI: 10.1111/ejh.13153
4. Young N.S., Calado R.T., Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006;108(8):2509–19. DOI: 10.1182/blood-2006-03-010777
5. Willinger T., Freeman T., Hasegawa H. et al. Molecular signatures distinguish human central memory from effector memory CD8 T cell subsets. *J Immunol* 2015;175(9):5895–903. DOI: 10.4049/jimmunol.175.9.5895
6. Lanzavecchia A., Sallusto F. Understanding the generation and function of memory T cell subsets. *Curr Opin Immunol* 2005;17(3):326–32. DOI: 10.1016/j.coi.2005.04.010
7. Zhu J. T-helper cell differentiation, heterogeneity, and plasticity. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2018;10(10):1–18c. DOI: 10.1101/cshperspect.a030338
8. Shi J., Ge M., Lu S. et al. Intrinsic impairment of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in acquired aplastic anemia. *Blood* 2012;120(8):1624–32. DOI: 10.1182/blood-2011-11-390708
9. Young K.J., Zhang L. The Nature and mechanisms of DN regulatory T-cell mediated suppression. *Hum Immunol* 2002;63(10):926–34. DOI: 10.1016/s0198-8859(02)00446-9
10. Zhang Z., Ma Y., Wang H. et al. Double-negative T cells, activated by xenoantigen, lyse autologous B and T cells using a perforin. Granzyme-dependent, Fas-Fas ligand-independent pathway. *J Immunol* 2016;177(10):6920–9. DOI: 10.4049/jimmunol.177.10.6920
11. Bacigalupo A. Antithymocyte globulin and cyclosporin: standard of care for older patients with aplastic anemia. *Haematologica* 2019;104(2):215–6. DOI: 10.3324/haematol.2018.207167
12. Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Устинова Е.Н. и др. Комбинированная иммуносупрессивная терапия больных апластической анемией: эффективность повторных курсов антилимфоцитарного глобулина. *Гематология и трансфузиология* 2014;50(7):11–8. Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Устинова Е.Н. et al. Combined immunosuppressive therapy of patients with aplastic anemia: efficiency of repeated antithymocytic globulin courses. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2014;50(7):11–8. (In Russ.).
13. Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Абрамова А.В. и др. Иммуносупрессивная терапия больных апластической анемией: успехи и неудачи (одноцентровое исследование 2007–2016 гг.). *Терапевтический архив* 2020;92(7):4–9. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000756 Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Абрамова А.В. et al. Immunosuppressive therapy of aplastic anemia patients: successes and failures (single center experiment 2007–2016). *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2020;92(7):4–9. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000756
14. Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Троицкая В.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению апластической анемии (редакция 2019 г.). *Гематология и трансфузиология* 2020;65(2):208–26. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-208-226 Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Троицкая В.В. et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of aplastic anemia (2019 edition). *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2020;65(2):208–26. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-208-226
15. Абрамова А.В., Гальцева И.В., Михайлова Е.А. и др. Олигоклональность и субпопуляционный состав Т-клеток костного мозга у больных апластической анемией. *Гематология и трансфузиология* 2020;65(4):417–30. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-417-430 Абрамова А.В., Гальцева И.В., Михайлова Е.А. et al. Oligoclonality and subpopulation structure of bone marrow T-cells in patients with aplastic anaemia. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2020;65(4):417–30. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-417-430

Вклад авторов

А.В. Абрамова, Н.М. Капранов, Ю.О. Давыдова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ данных, написание текста статьи;

Е.А. Михайлова, И.В. Гальцева, З.Т. Фидарова, А.В. Лучкин, В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста статьи;

С.М. Куликов: статистическая обработка данных.

Authors' contributions

A.V. Abramova, N.M. Kapranov, Yu.O. Davydova: study design development, obtaining data, data analysis, article writing;

E.A. Mikhailova, I.V. Galtseva, Z.T. Fidarova, A.V. Luchkin, V.V. Troitskaya, E.N. Parovichnikova: study design development, data analysis, article writing;

S.M. Kulikov: statistical analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Абрамова / A.V. Abramova: <https://orcid.org/0000-0002-8113-6115>

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

И.В. Гальцева / I.V. Galtseva: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

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

А.В. Лучкин / A.V. Luchkin: <https://orcid.org/0000-0002-4400-4711>

Н.М. Капранов / N.M. Kapranov: <https://orcid.org/0000-0002-6512-910X>

Ю.О. Давыдова / Yu.O. Davydova: <https://orcid.org/0000-0001-5932-0285>

С.М. Куликов / S.M. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

В.В. Троицкая / V.V. Troitskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-173-184>

Клинический профиль и лечебные аспекты грибовидного микоза: ретроспективный анализ 210 случаев в России

Л.Г. Горенкова, Е.Е. Звонков, Я.К. Мангасарова, Ю.А. Чабаева, С.М. Куликов, А.М. Ковригина,
Л.А. Кузьмина, Ю.В. Сидорова, М.А. Моздон

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

Контакты: Лилия Гамилевна Горенкова l.aitova@mail.ru

Введение. Грибовидный микоз (ГМ) относится к орфанным заболеваниям. Ввиду редкости патологии, отсутствия до недавнего времени экспертной группы и специализированного референс-центра кожных лимфом в России возможные варианты лечения ГМ представлены перечислением опций терапии, без рекомендаций по преимущественным показаниям для того или иного варианта. Это создает сложности при выборе методов лечения и оценке их эффективности.

Цель исследования – характеристика текущих методов лечения и их результатов у пациентов с ГМ, которые наблюдались или получали консультативно-диагностическую помощь в НМИЦ гематологии.

Материалы и методы. В исследование были включены 210 пациентов, в том числе 115 – с ранними стадиями заболевания и 95 – с поздними.

Результаты и заключение. Наиболее распространенными вариантами терапии были: для ранних стадий – локальная, интерферонотерапия и системная химиотерапия (ХТ), для поздних стадий – комбинированная терапия с интерфероном (+ ПУВА, метотрексат), монотерапия интерфероном и системная ХТ. Частота применения системной ХТ во всех линиях лечения ГМ составила 21 %. При интеграции статистического анализа с использованием вероятности достижения противоопухолевого ответа, перехода на 2-ю линию, накопленной инцидентности были наглядно продемонстрированы отрицательные результаты применения ХТ в лечении ГМ.

Впервые в России не описательно, а на собственной большой выборке пациентов представлена реальная практическая картина применяемых вариантов лечения ГМ. На 1-м этапе лечения наиболее распространенными вариантами были иммуно- и фототерапия, однако в 12,4 % случаев зарегистрировано применение системной ХТ, что является необоснованным и приводит к уменьшению времени до следующей линии лечения, увеличению накопленной инцидентности неблагоприятных событий. В результате применения нехимиотерапевтических подходов (интерферон и др.) 3-летняя безрецидивная выживаемость составляет около 40 %, после ХТ – 9,4 %. Вторая и третья линии терапии представляли собой более разнообразные варианты, включая комбинированное лечение интерфероном и метотрексатом, а также монотерапию гемцитабином, таргетную терапию брентуксимабом ведотином и эпигенетическую терапию в 3-й линии. Исследования с таргетными препаратами в этой популяции пациентов демонстрировали улучшение клинических исходов, подчеркивая необходимость раннего их применения для достижения наилучших результатов.

Ключевые слова: кожная Т-клеточная лимфома, грибовидный микоз, эффективность лечения, интерферон, гемцитабин, брентуксимаб ведотин, химиотерапия, аллогенная трансплантация костного мозга

Для цитирования: Горенкова Л.Г., Звонков Е.Е., Мангасарова Я.К. и др. Клинический профиль и лечебные аспекты грибовидного микоза: ретроспективный анализ 210 случаев в России. Онкогематология 2024;19(3):173–84.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-173-184>

Clinical profile and therapeutic aspects of mycosis fungoides: a retrospective analysis of 210 cases in Russia

L.G. Gorenkova, E.E. Zvonkov, Ya.K. Mangasarova, Yu.A. Chabaeva, S.M. Kulikov, A.M. Kovrigina, L.A. Kuzmina,
Yu.V. Sidorova, M.A. Mozdon

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

Contacts: Liliya Gamilevna Gorenkova l.aitova@mail.ru

Background. Mycosis fungoides (MF) is classified as an orphan disease. Due to the rarity of pathology, and until recently the absence of an expert group and a specialized reference center for cutaneous lymphomas in Russia, possible treatment options for MF are presented by listing them without recommendations on the preferred indications for one or another option. This creates difficulties in choosing treatment methods and assessing their effectiveness.

Aim. To characterize current treatment methods and their results in MF patients who were observed or received consultative and diagnostic care at the National Medical Research Center for Hematology.

Materials and methods. The study included 210 patients: 115 with early disease stages and 95 with advanced stages.

Results and conclusion. The most common treatment options were for early stages – local therapy, interferon therapy and systemic chemotherapy (CT), for advanced stages – combination therapy with interferon (+ PUVA therapy, methotrexate), interferon monotherapy and systemic CT. The frequency of systemic chemotherapy use in all lines of MF treatment was 21 %. When integrating statistical analysis using the probability of achieving an antitumor response, switching to 2nd line therapy, and accumulated incidence, the negative results of using chemotherapy in the MF treatment were clearly demonstrated.

For the first time in Russia, a real practical situation of the applied MF treatment options is presented on our own large sample of patients. As the first line of therapy, the most common options were immunotherapy and phototherapy, however, in 12.4 % of cases, the use of systemic CT was registered, which is unjustified and leads to a decrease in the time to the next line of treatment and an increase in the cumulative incidence of adverse events. As a result of the use of non-chemotherapeutic approaches (interferon, etc.), the 3-year relapse-free survival rate is about 40 %, after chemotherapy – 9.4 %. Second- and third-line therapy provided more varied options, including combination treatment with interferon and methotrexate, as well as gemcitabine monotherapy, targeted therapy with brentuximab vedotin, and epigenetic therapy in the 3rd line. Studies with targeted agents in this patient population have demonstrated improved clinical outcomes, highlighting the need for their early use to achieve the best results.

Keywords: cutaneous T-cell lymphoma, mycosis fungoides, treatment efficacy, interferon, gemcitabine, brentuximab vedotin, chemotherapy, allogeneic bone marrow transplantation

For citation: Gorenkova L.G., Zvonkov E.E., Mangasarova Ya.K. et al. Clinical profile and therapeutic aspects of mycosis fungoides: a retrospective analysis of 210 cases in Russia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3):173–84. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-173-184>

Введение

Кожные Т-клеточные лимфомы, основная часть которых представлена грибовидным микозом (ГМ), относятся к редким неходжкинским лимфомам [1].

Чаще всего ГМ имеет вялотекущее течение, и нет убедительных данных, ассоциирован ли полный ответ на лечение с длительной общей выживаемостью (ОВ). Применение агрессивного лечения значимо влияет на исходы терапии и качество жизни [2].

По данным Международного общества кожных лимфом (ISCL) и Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC), пациенты с ГМ классифицируются на группы с ранними (IA–IIA) и поздними (IIIB–IVB) стадиями заболевания [3]. У большинства пациентов заболевание диагностируется на ранней стадии в среднем в возрасте 58 лет [4]. Показатели 5-летней ОВ варьируют в зависимости от стадии заболевания от 93,6 и 83,8 % при стадиях IA и IB до 60, 45,9 и 44,9 % при стадиях IIIB, IIIB и IV соответственно [5].

Традиционно у больных с ранними стадиями, как правило, применяются локальные методы лечения (использование препаратов местного воздействия, содержащих глюкокортикостероидные гормоны, различные виды фототерапии). При поздних стадиях заболевания используется широкий спектр терапии. Это применение интерферона, малых доз метотрексата, эпигенетическая, таргетная терапия. В патогенезе прогрессирующего течения ГМ решающую роль играет продукция различных цитокинов, которые способствуют дихотомии Т-хелперов 1-го типа во 2-й тип, «про-

буждению» резидуальных клеток памяти ГМ, угнетению защитных свойств цитотоксических Т- и НК-клеток. В связи с этим применение неиммуносупрессивных подходов к лечению кожных Т-клеточных лимфом (интерферон) предпочтительнее в сравнении с прямым цитостатическим воздействием.

В странах Европы лечение ГМ обычно основывается на консенсусных рекомендациях EORTC [6]. В России отсутствуют популяционные, регистрационные данные на большой выборке пациентов о применяемых вариантах лечения и анализ их эффективности.

Цель исследования — характеристика текущих методов лечения и их результатов у пациентов с ГМ, которые наблюдались или получали консультативно-диагностическую помощь в НМИЦ гематологии.

Материалы и методы

В период с января 2011 г. по декабрь 2023 г. ретроспективно проанализированы данные пациентов с гистологическим диагнозом ГМ, которым были выполнены обследование и контроль за лечением на базе НМИЦ гематологии. Также проанализированы клинические данные и проводимое лечение пациентов, поступивших в НМИЦ гематологии в период с января 2018 г. по декабрь 2023 г., которым осуществлены телемедицинские консультации.

Для определения стадии заболевания использованы критерии, предложенные ISCL/EORTC. Для включения в исследование всем пациентам выполнялась биопсия кожи с последующими гистологическим

и молекулярно-генетическим исследованиями для верификации диагноза ГМ.

В качестве даты установления диагноза была выбрана дата 1-й биопсии кожи, подтверждающей диагноз ГМ. Пациенты, у которых уже был диагностирован ГМ (предыдущая биопсия кожи сделана до января 2011 г.), могли быть включены в исследование, если они находились под наблюдением в нашем центре.

Прогрессирование определялось как изменение клинической стадии в ходе последующего наблюдения (например, от IA до IB). Время наблюдения было рассчитано с даты первичного обращения до последнего посещения, зафиксированного в медицинской карте.

Особенности статистического анализа. Мы провели анализ эффективности различных протоколов терапии, который выполнен отдельно в группе пациентов с ранними и поздними стадиями. Возможности использования традиционных конечных точек, таких как ОВ и безрецидивная выживаемость, для анализа эффективности ограничены, так как неблагоприятных событий (смертей) при данном заболевании практически не бывает, а клинические события (прогрессии и рецидивы) в дальнейшем купируются терапевтически и существенным образом не влияют на риск летального исхода. В связи с этим мы использовали в качестве первичной конечной точки достижение положительного эффекта, а вероятность перехода на следующую линию терапии и накопленную частоту неблагоприятных событий анализировали в качестве вторичных конечных точек. Таким образом, для статистической обработки эффективности

различных вариантов терапии ГМ использованы нестандартные подходы.

- С использованием аппарата конкурирующих рисков проанализирована вероятность получения положительного ответа на терапию 1-й линии. Прекращением 1-й линии протокола по положительной причине мы считали достижение положительного эффекта (полная ремиссия (ПР)/частичная ремиссия (ЧР)/стабилизация), конкурирующая причина — отрицательное событие (прогрессия, рецидив, смерть от токсичности). Если 1-й линией терапии было просто наблюдение и отсутствовала информация о начале 2-й линии терапии, пациенты цензурированы на дату последнего контакта.
- Использован параметр вероятности перехода на 2-ю линию терапии.
- С использованием аппарата событийного анализа для повторяющихся событий проанализировали среднюю накопленную инцидентность неблагоприятных событий (накопленное количество случаев прогрессий/рецидивов/смертей на 1 больного) в зависимости от протокола терапии.

Результаты

В исследование включены 210 пациентов (97 (46 %) мужчин, 113 (54 %) женщин). Медиана возраста на момент верификации диагноза составила 60 лет.

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Медиана времени верификации диагноза составила 42 (1–527) мес. Медиана ОВ не достигнута, но получены различия в зависимости от стадии заболевания (рис. 1).

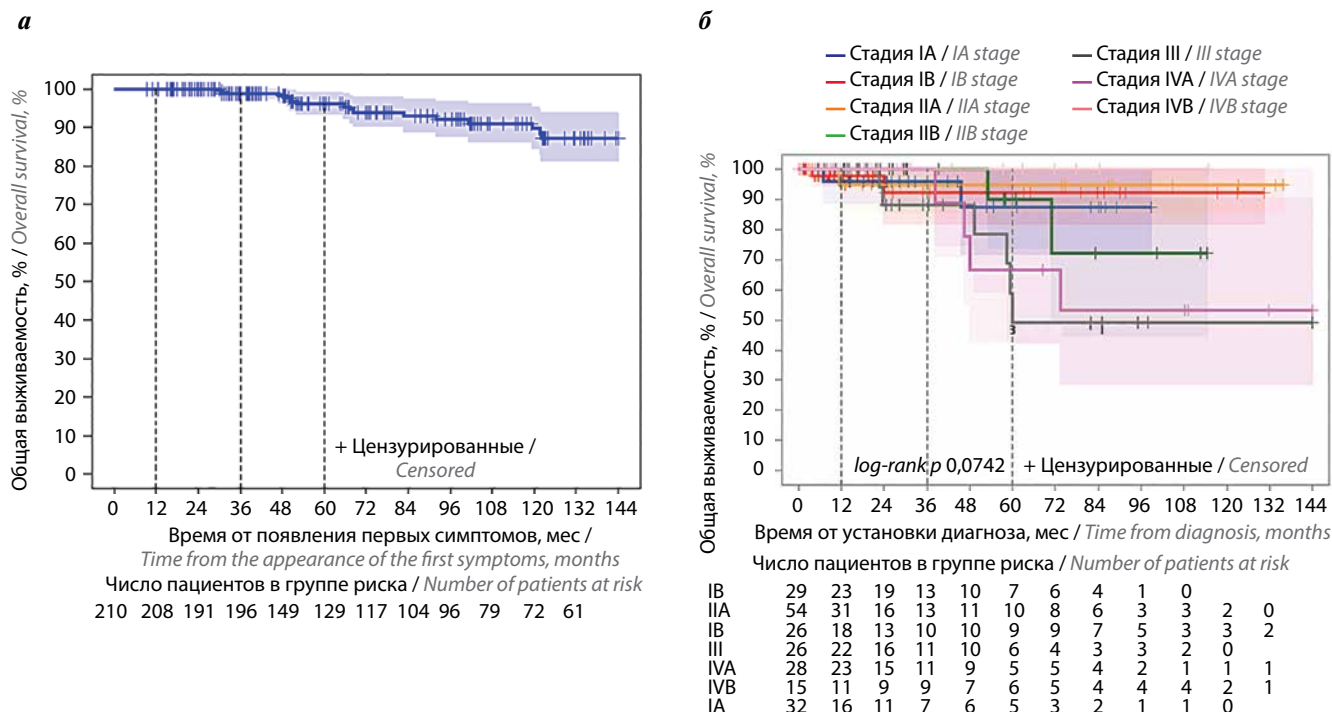


Рис. 1. Общая выживаемость в общей группе (а) и в зависимости от стадии заболевания (б)

Fig. 1. Overall survival in the total group (a) and depending on disease stage (б)

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов
Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатель Parameter	Всего Total	Стадия IA IA stage	Стадия IB IB stage	Стадия IIA IIA stage	Стадия IIB IIB stage	Стадия III III stage	Стадия IVA IVA stage	Стадия IVB IVB stage
Число пациентов Number of patients	210	32	29	54	26	26	28	15
Пол, n: Gender, n: мужской male женский female	97	15	10	20	15	13	17	7
	113	17	19	34	11	13	11	8
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	60 (25–86)	57 (31–76)	65 (29–85)	60,5 (25–81)	60 (28–75)	66 (38–85)	57,5 (30–86)	70 (7–78)
Общая выживаемость на сроке 36 мес Overall survival at 36 months		1	0,96	0,92	0,95	1	0,88	1
Общая выживаемость на сроке 60 мес Overall survival at 60 months		1	0,87	0,92	0,95	0,9	0,49	0,67
Общая выживаемость на сроке 72 мес Overall survival at 72 months		1	0,87	0,92	0,95	0,72	0,49	0,67
Время наблюдения, мес Observation time, months	20,95 (0–158,95)	12,82 (0–114,72)	30,62 (2,20–98,72)	15,56 (1,38–130,43)	24,54 (2,72–135,93)	29,77 (0–114,36)	22,36 (0,2–156,66)	18,59 (3,57–158,95)
Медиана времени верификации диагноза (диапазон), мес Median time to diagnosis verification (range), months	42 (1–527)	47,5 (1–327)	51 (5–527)	58 (1–406)	44 (0–360)	46 (6–300)	15,5 (2–192)	15 (11–84)

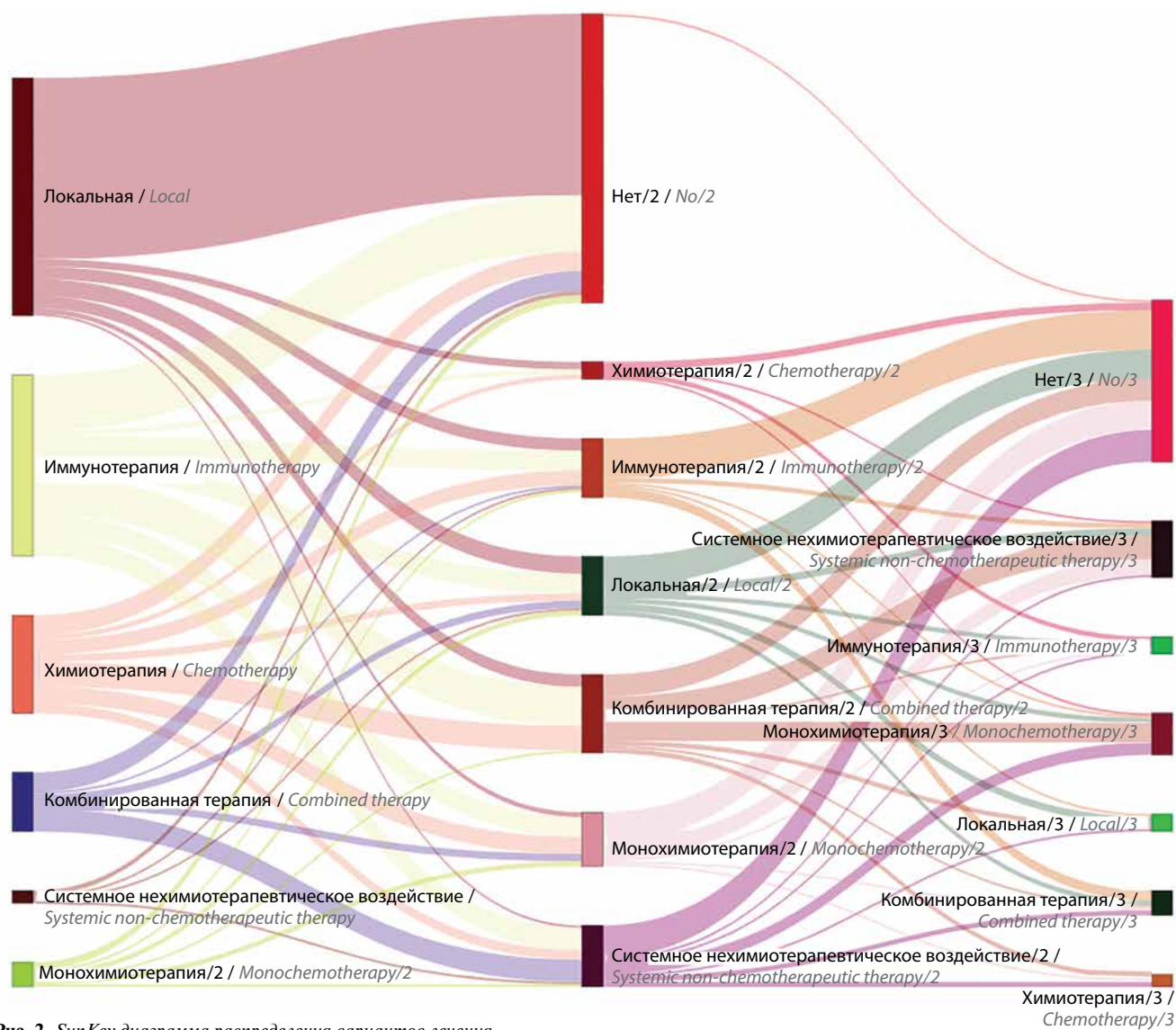


Рис. 2. SunKey диаграмма распределения вариантов лечения
Fig. 2. SunKey treatment option distribution chart

Для построения и наглядности потоковых диаграмм нами выполнено распределение вариантов лечения по идеологическому принципу: к локальной терапии отнесены лучевая, фототерапия, наружная терапия, к системной химиотерапии (ХТ) — курсы СНОР/СНОЕР, высокодозная ХТ, к иммунотерапии — лечение с применением интерферона, к системному нехимиотерапевтическому воздействию — вориностат, брентуксимаб ведотин, экстракорпоральный фотолиз, к монохимиотерапии — гемцитабин, метотрексат (рис. 2).

На потоковой диаграмме продемонстрированы варианты 1-й линии и различные переходы в терапию 2-й линии и далее.

Далее нами был оценен разброс в процентном соотношении по видам лечения ГМ, применяемым на территории России. Все 210 пациентов получили 1-ю линию терапии, где наиболее часто применяли интерферон — у 73 (34,8 %) пациентов, фототерапию —

у 46 (21,4 %), курсы системной ХТ (СНОР/СНОЕР) — у 26 (12,4 %) и комбинированную терапию — у 25 (11,9 %); остальные — более редкие варианты лечения. Противоопухолевый ответ в результате применения 1-й линии терапии был достигнут у 144 (71,6 %) пациентов.

Из 116 пациентов, получивших 2-ю линию лечения, комбинированная терапия с интерфероном была применена у 31 (26,7 %), монотерапия интерфероном — у 17 (14,7 %), гемцитабин — у 14 (12,1 %) больных, а также другие варианты лечения, такие как брентуксимаб ведотин, вориностат и лучевая терапия, использованы в 6–8 % случаев. У 74 (62,8 %) пациентов был получен противоопухолевый ответ.

Терапию 3-й линии получили 64 пациента. Гемцитабин использовался у 15 (23,4 %), таргетная терапия — у 13 (20,3 %), вориностат — у 9 (14,1 %) пациентов. Противоопухолевый ответ достигнут у 34 (61,8 %) больных.

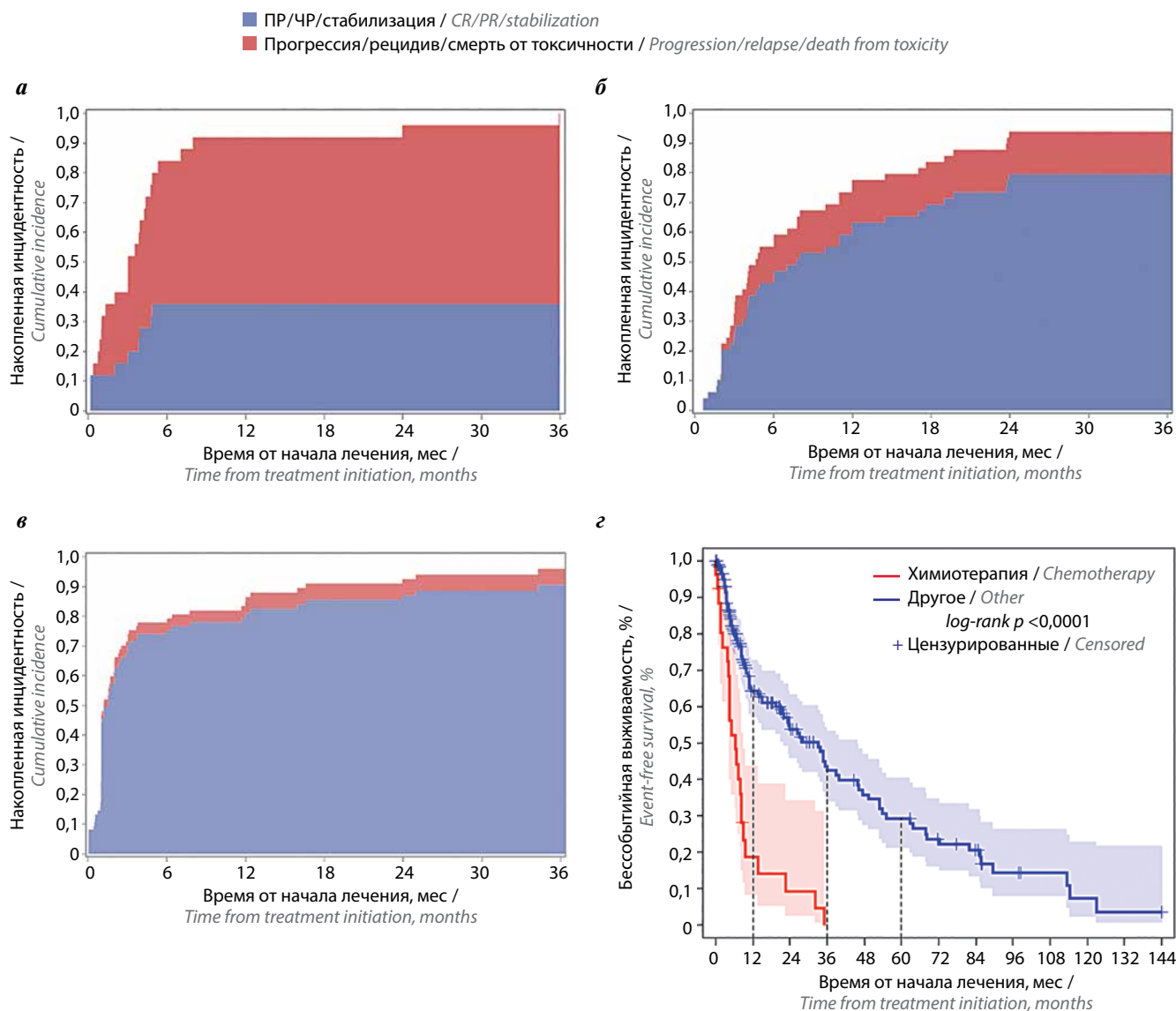


Рис. 3. Вероятность достижения противоопухолевого ответа в зависимости от протокола лечения: а – химиотерапия; б – иммунотерапия; в – локальная терапия; г – бессобытийная выживаемость в зависимости от химиотерапии и других протоколов терапии. ПР – полная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия

Fig. 3. Probability of achieving an antitumor response depending on the treatment protocol: а – chemotherapy; б – immunotherapy; в – local therapy; г – event-free survival depending on chemotherapy and other treatment protocols. CR – complete remission, PR – partial remission

Примечательно, что ОВ отличалась в зависимости от достижения ($n = 144$) или недостижения ($n = 66$) противоопухолевого ответа на терапию 1-й линии, а именно 5-летняя ОВ составила 96,2 и 71,4 % соответственно.

Следующим шагом был проведен подробный статистический анализ результатов лечения 1-й линии в зависимости от стадии заболевания.

Анализ эффективности протоколов для пациентов с ранними стадиями заболевания

Мы проанализировали вероятность достижения положительного эффекта с использованием аппарата конкурирующих рисков (конкурирующий риск – прогрессия, рецидив, смерть от прогрессии). Можно с достаточной степенью уверенности сделать вывод о том,

что локальная терапия для пациентов с ранними стадиями заболевания демонстрирует существенно лучшую эффективность по сравнению с иммунотерапией и ХТ. К 6 мес после начала терапии вероятность получения положительного эффекта (ПР, ЧР, стабилизация) на фоне локальной терапии составила 74 %, ХТ – 36 %, иммунотерапии – 46,9 % (рис. 3).

Анализ спектра причин прекращения 1-й линии показал, что при ХТ основные причины – это прогрессии и смерть от токсичности, а в случае локальной терапии отмечается минимальное число пациентов с неблагоприятными событиями.

Также мы проанализировали вероятность начала 2-й линии терапии в зависимости от протокола. Вероятность перехода на 2-ю линию к 36 мес от начала терапии составляет 89 % при ХТ, 57 % при протоколе

иммунотерапии и 37 % при локальном воздействии (рис. 4).

На заключительном этапе мы проанализировали среднюю накопленную инцидентность неблагоприятных событий (накопленное количество случаев прогрессий/рецидивов/смертей на 1 больного) в зависимости от протокола терапии. К 36 мес от начала терапии (накопленное количество случаев прогрессий/рецидивов/смерти на 1 больного) при протоколе химиотерапии она составляет 2,5 случая, а при протоколах иммунотерапии и локальной терапии – 1,8 случая (рис. 5).

Анализ эффективности протоколов для пациентов с поздними стадиями заболевания

Наиболее используемыми протоколами для пациентов с поздними стадиями явились иммунотерапия ($n = 28$), комбинированная терапия ($n = 19$) и ХТ ($n = 12$).

На 1-м этапе мы проанализировали вероятность достижения положительного эффекта с использованием аппарата конкурирующих рисков (конкурирующий риск – прогрессия, рецидив, смерть от прогрессии).

Мы не обнаружили существенных различий в накопленных частотах получения ответа в зависимости от протокола. К 6 мес после начала терапии вероятность получения положительного эффекта (ПР/ЧР/стабилизация) на фоне иммунотерапии составила 15 %, ХТ – 18 %, комбинированной терапии – 21 % ($p = 0,83$). Однако при анализе профилей причин прекращения 1-й линии протокола видно, что неблагоприятное событие является причиной в 73 % случаев

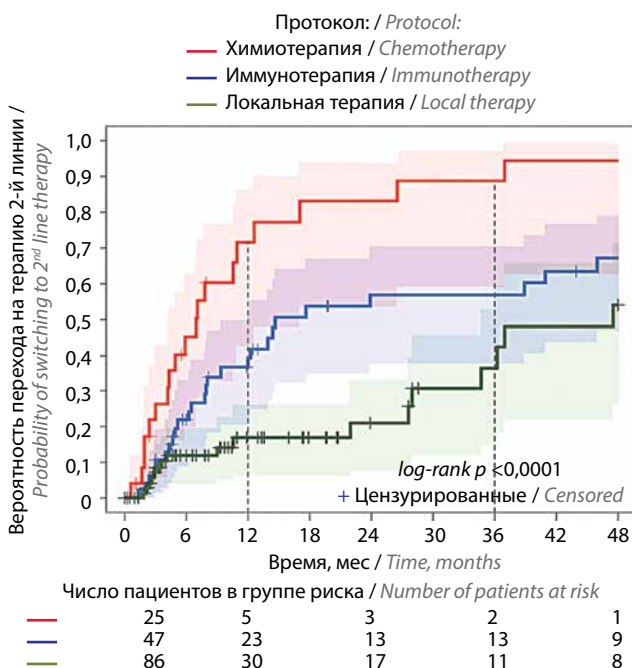


Рис. 4. Вероятность перехода на терапию 2-й линии в зависимости от протокола лечения

Fig. 4. Probability of switching to 2nd line therapy depending on treatment protocol

Средние кумулятивные функции для изучаемых условий с 95 % доверительным интервалом / Mean cumulative functions for reference setting with 95 % confidence limits

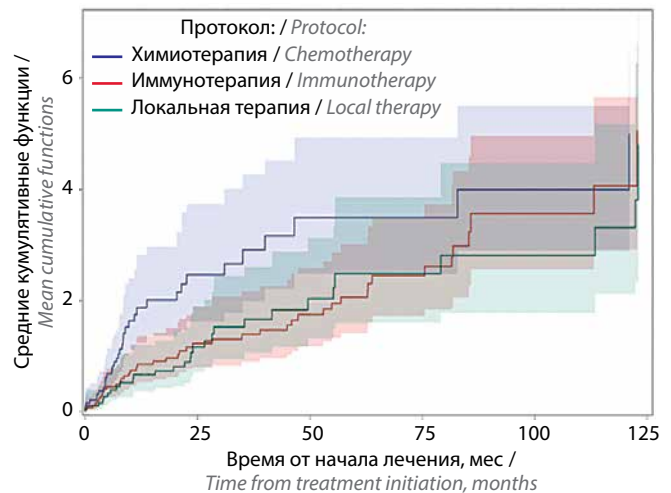


Рис. 5. Накопленная инцидентность неблагоприятных событий в зависимости от протокола

Fig. 5. Cumulative incidence of adverse events by protocol

на фоне ХТ, в 43 % случаев при комбинированной терапии и в 46 % случаев при иммунотерапии. ХТ-протоколы завершались по неблагоприятной причине в существенно большем количестве случаев и раньше, чем лечение по остальным протоколам (рис. 6).

Также мы проанализировали вероятность начала 2-й линии терапии в зависимости от протокола. Вероятность перехода на 2-ю линию к 12 мес от начала терапии составляет 91 % при ХТ, 42 % при иммунотерапии и 41 % при комбинированной терапии ($p = 0,0011$).

На заключительном этапе мы проанализировали среднюю накопленную инцидентность неблагоприятных событий (накопленное количество случаев прогрессий/рецидивов/смертей на 1 больного) в зависимости от протокола терапии. К 36 мес от начала терапии на протоколе ХТ она составляет 2,1 случая, на протоколах иммунотерапии – 1,4 случая, на комбинированной терапии – 1,6 случая.

В настоящее время данные о применении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) для пациентов с ГМ остаются ограниченными. В нашем исследовании 7 пациентов получили алло-ТГСК, что отражает малое количество таких процедур в стране (табл. 2).

Предикторами неудачи алло-ТГСК явились прогрессии и количество предшествующих линий терапии на момент выполнения процедуры.

Обсуждение

Отсутствие регистрационных данных о применяемых схемах лечения ГМ в России стимулировало проведение наблюдательного ретроспективного когортного исследования в целях изучения реальных схем лечения и исходов у наших пациентов. В период с 2011

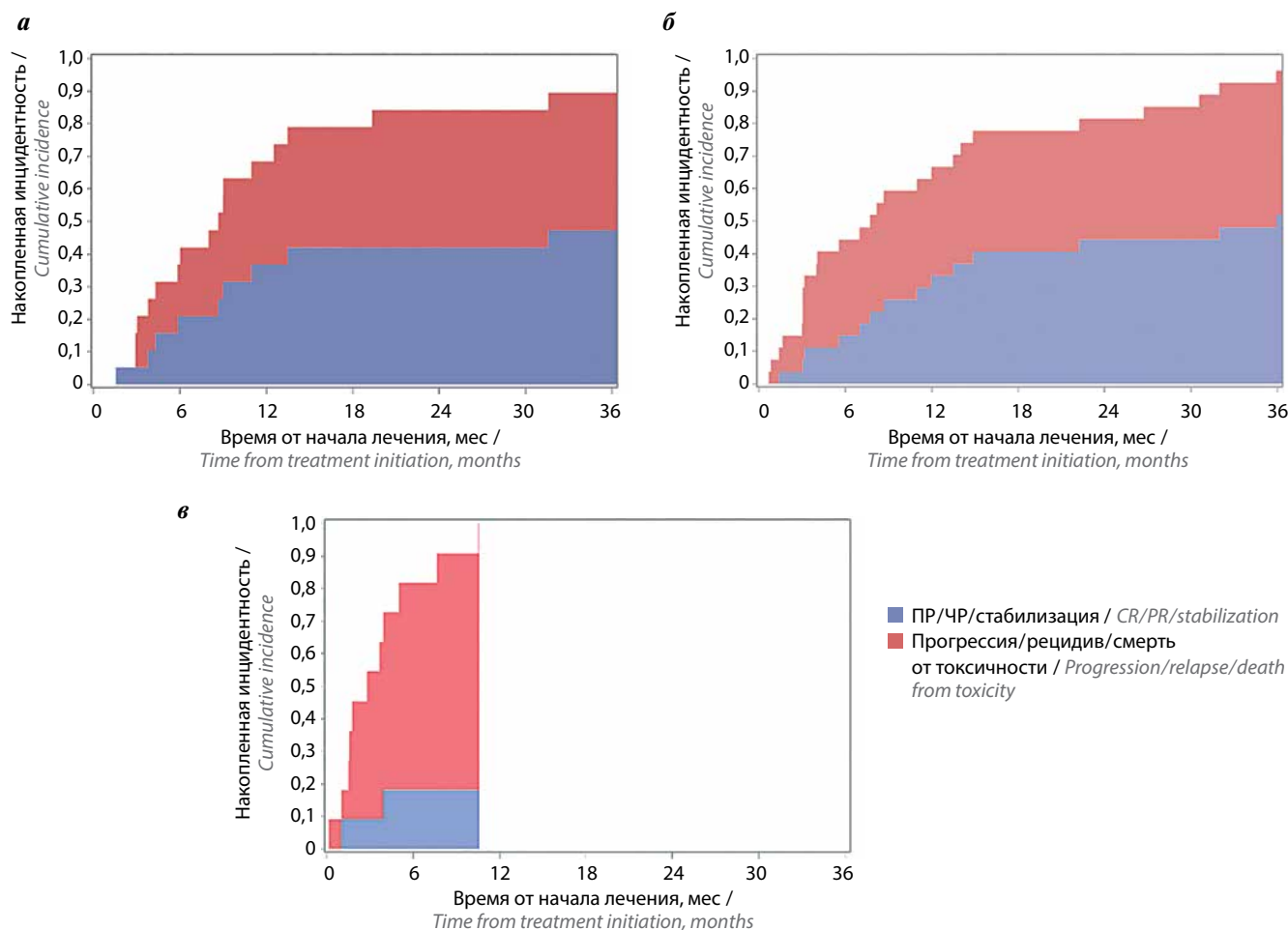


Рис. 6. Вероятность достижения противоопухолевого ответа в зависимости от протокола лечения: а — комбинированная терапия; б — иммунотерапия; в — химиотерапия. ПР — полная ремиссия, ЧР — частичная ремиссия

Fig. 6. Probability of achieving an antitumor response depending on the treatment protocol: а — combined therapy; б — immunotherapy; в — chemotherapy. CR — complete remission, PR — partial remission

по 2023 г. были включены 210 пациентов, что обеспечило формирование достаточной когорты для проведения статистического анализа по аналогии с экспертными центрами других стран [7].

Одним из первых факторов, влияющих на ОВ, оказались время возникновения симптомов и начало лечения: 5-летняя ОВ в случае начала лечения более и менее 24 мес от даты первой симптоматики составила 87 и 67 % соответственно (рис. 7).

Нами показано, что после системного лечения 1-й линии у 24 % пациентов произошел рецидив, у 27 % — прогрессирование процесса. Эти показатели сопоставимы с данными ретроспективного исследования в странах Европы [8], однако частота развития рецидива после 1-й линии и дальнейшего прогрессирования в нашей когорте оказалась ниже. Это может быть связано с более активным применением иммунотерапевтического подхода с использованием интерферона в 1-й линии терапии (35 %), что оправдано и сопоставимо с международными стандартами [9]. Применение интерферона в 1-й линии терапии позволило достичь 3-летней бессобытийной выживаемости

(БСВ) 46 %, что соответствует международным показателям. В международной практике первого применения интерферонотерапии описано использование высоких доз до 36–45 млн Ед при невысокой эффективности — полные ремиссии были достигнуты у 10–27 % пациентов [10]. Наши данные также показали, что использование высоких доз интерферона не всегда является эффективным, и нами были применены усредненные дозы от 3 до 9 млн Ед подкожно ежедневно, что привело к достижению противоопухолевого ответа в 52 % случаев.

В 1-й линии лечения реже были использованы другие варианты — комбинированная терапия с метотрексатом, гемцитабин, таргетная (0,47 %) или эпигенетическая (0,9 %) терапия, при этом системная ХТ (программа СНОР/СНОЕР) применена у 12,2 % пациентов.

Нами использованы специфические статистические параметры (накопленная инцидентность, вероятность перехода на другую линию), с помощью которых удалось наглядно продемонстрировать неблагоприятные исходы в результате неоправданного и нецелевого

Таблица 2. Характеристики пациентов, у которых применена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови/костного мозга (алло-ТКМ)

Table 2. Characteristics of patients who received allogeneic hematopoietic stem cell/bone marrow transplantation (allo-BMT)

Пациент Patient	Диагноз Diagnosis			Статус заболевания на момент алло-ТКМ Disease status at the time of allo-BMT		Количество линий терапии Number of therapy lines	
	Грибовид- ный микоз Mycosis fungoides	Синдром Сезари Sezary syndrome	Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная Peripheral T-cell lymphoma, unspecified	Прогрессия Progression	Стабилизация/ ремиссия Stabilization/ remission	Менее 3 Less than 3	Более 3 More than 3
1	+				+	+	
2	+				+	+	
3	+			+			+
4	+				+	+	
5		+			+	+	
6		+			+	+	
7			+	+			+

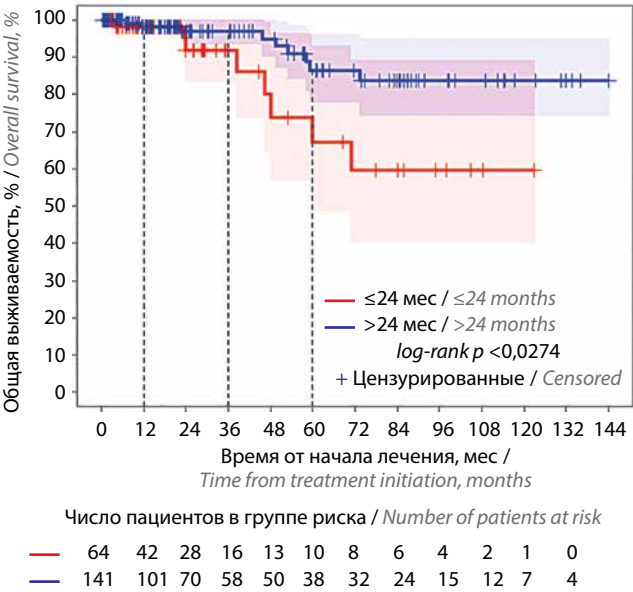


Рис. 7. Общая выживаемость в зависимости от даты появления первых симптомов и начала специфической терапии
Fig. 7. Overall survival according to the date of first symptoms appearance and specific therapy initiation

назначения курсов ХТ как 1-го этапа лечения. В российском эпидемиологическом исследовании, выполненном в рамках сбора данных при создании регистра Российского общества дерматовенерологов и косметологов, более чем у 47 % пациентов с ГМ была применена системная ХТ [11]. Частота применения ХТ была выше, чем ожидалось в соответствии с европейскими рекомендациями [12, 13]. Вероятно, это связано с отсутствием осведомленности врачей региональных субъектов об особенностях терапии кожных

Т-клеточных лимфом, а также зависит от специализации врача, осуществляющего непосредственно лечение больных (по данным Российского регистра дерматовенерологов и косметологов, курация больных чаще всего осуществляется врачами-онкологами). Отрицательное воздействие раннего применения ХТ подтверждается сообщениями об ограниченной продолжительности противоопухолевого ответа на ранних этапах лечения (среднее время до последующей терапии — 3,9 мес) [14]. Нами ранее опубликованы данные о разнице в 5-летней ОВ и БСВ при химиотерапевтическом и нехимиотерапевтическом подходах: 57,9 и 0 % при ХТ против 86,3 и 29 % при лечении другими препаратами (рис. 8) [15]. Использование мультиагентной терапии оправданно только при трансформации ГМ в крупноклеточную лимфому, как этап лечения с последующей аллогенной трансплантацией костного мозга [9].

Вторая и третья линии терапии представляли собой более разнообразные варианты, включая комбинированное лечение интерфероном и метотрексатом, а также монотерапию гемцитабином, таргетную терапию брентуксимабом ведотином и эпигенетическую терапию в 3-й линии. Исследования с таргетными препаратами в этой популяции пациентов демонстрировали улучшение клинических исходов, подчеркивая необходимость их раннего применения для достижения наилучших результатов [16]. Например, в исследовании ALCANZA у пациентов с ГМ общая частота ответа составила 50 % при применении брентуксимаба ведотина против 10 % при применении метотрексата или бексаротена [17]; в исследовании MAVORIC лечение могамулизумабом привело к увеличению продолжительности жизни — 7,7 мес по сравнению с 3,1 мес

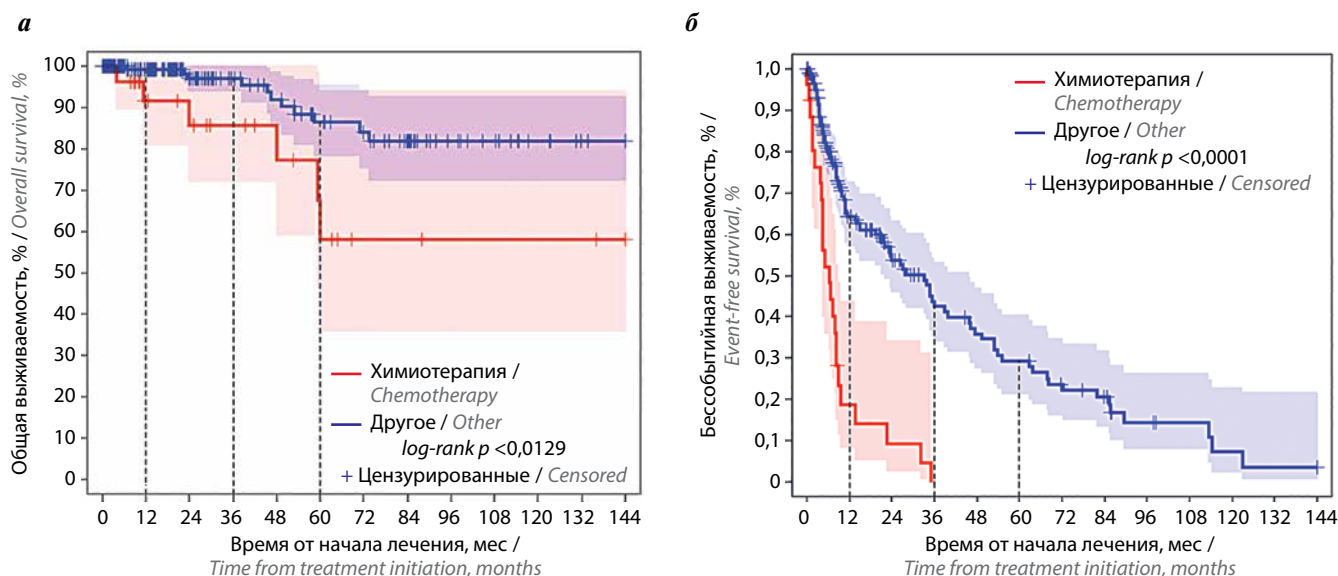


Рис. 8. Общая (а) и бессобытийная (б) выживаемость при проведении химиотерапии и нехимиотерапевтического подхода в 1-й линии лечения
Fig. 8. Overall (a) and event-free (b) survival with chemotherapy and non-chemotherapeutic approach in the 1st line of treatment

при применении вориноста у пациентов с рефрактерными формами ГМ или синдрома Сезари [18].

В нашем исследовании получена следующая тенденция: при использовании таргетной терапии как можно раньше (1–2-я линия лечения) возможно достижение плато 3-летней БСВ около 33 %, в то время как после 3-й и более линий терапии на сроке наблюдения свыше 24 мес БСВ равна 0 %.

Существующие данные о применении алло-ТГСК ограничены ретроспективными одноцентровыми исследованиями, регистровыми данными и небольшими проспективными нерандомизированными исследованиями. Однако недавно опубликовано первое проспективное исследование CUTALLO, которое показало значительно более длительную выживаемость без прогрессирования у пациентов, получавших алло-ТГСК, по сравнению с теми, у кого эту процедуру не проводили [18–20]. В нашей когорте прогрессирование заболевания на момент выполнения алло-ТГСК отмечено у 2 пациентов, а стабилизация или ремиссия — у 5. Статус заболевания влиял на исходы клеточной терапии. Была получена 5-летняя ОВ и выживаемость без прогрессирования 71 %, а 5-летняя БСВ — 57 %. Это подтверждает потенциальную эффективность данной процедуры в лечении ГМ, особенно у пациентов с распространенными стадиями заболевания.

Оценивая результаты достижения противоопухолевого ответа в лечении кожных лимфом, отмечают примерно равные показатели как в 1-й, так и в 3-й линиях лечения, но время до рецидива или рефрактерного заболевания было значительно сокращено, что указывает на то, что время до следующего лечения является более значимой конечной точкой, отражающей продолжительность лечения, включая его эффективность и безопасность [21]. Так, по результатам лечения в ко-

горте наших пациентов медиана времени до начала 2-й линии в случае применения ХТ уже в 1-й линии — 2 мес, при нехимиотерапевтическом воздействии — 8,3 мес.

Показатели рецидивов (24 %) и рефрактерного заболевания (27 %) соответствовали таковым в схожих анализах в аналогичных когортах пациентов с кожными Т-клеточными лимфомами [22] и ретроспективному анализу пациентов с ГМ/синдромом Сезари, получавших в среднем 3 линии системной терапии [14].

Несмотря на ограничения нашего исследования, связанные с небольшим числом пациентов в некоторых ветвях лечения, результаты предоставляют основу для дальнейшего развития индивидуализированных подходов к лечению пациентов с ГМ, направленных на улучшение клинических исходов и качества жизни.

Заключение

Как и при других орфанных заболеваниях, для кожных Т-клеточных лимфом в настоящее время отсутствуют регистрационные данные о применяемых методах лечения в России.

Проведение наблюдательного исследования для оценки эффективности различных лечебных подходов, включая иммунотерапию, системную ХТ, а также аллогенную трансплантацию костного мозга, позволило создать плацдарм для терапевтических алгоритмов.

Мы отмечаем, что наиболее распространенными и правильными методами 1-й линии терапии являются локальная и иммунотерапия, т.е. для ранних стадий оптимально использовать местную гормональную (стадия IA), конформную лучевую (стадия IB) терапию или интерферонотерапию (стадия IIА). Для поздних стадий целесообразно применение монокимиотерапии и таргетной терапии (стадия IIВ), экстракорпорального фотофереза

в моно- или сочетанном режиме (стадия III), комбинированного в разных вариациях лечения (стадия IVA).

В немалом проценте (более 12 %) применялась системная ХТ с неблагоприятными результатами, включая снижение ОВ и уменьшение времени до следующей линии терапии. Наши данные демонстрируют, что нехимиотерапевтические подходы, такие как интерферонотерапия, позволяют достичь более благоприятных клинических исходов, увеличения 3-летней БСВ и медианы времени до следующей линии терапии.

Вторая и последующие линии характеризуются преобладанием комбинированных схем, а также использованием гемцитабина, таргетной и эпигенетической терапии. Эти наблюдения соответствуют международной клинической практике и подтверждают значимость применения таких агентов, как брентуксимаб ведотин и гемцитабин, в последующих линиях терапии. Наше исследование предоставляет основу для оптимизации стратегий лечения ГМ, направленных на улучшение результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Грибовидный микоз. 2020. Утверждено Минздравом России. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов»; Российское профессиональное общество онкогематологов. Clinical guidelines. Mycosis fungoides. 2020. Approved by the Ministry of Health of Russia. All-Russian public organization "Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists"; Russian professional society of oncohematologists. (In Russ.).
2. Olsen E., Whittaker S., Willemze R. et al. Primary cutaneous lymphoma: recommendations for clinical trial design and staging update from ISCL, USCLC, and EORTC. *Blood* 2022;140(5):419–37. DOI: 10.1182/blood.2021012057
3. Kaye F.J., Bunn Jr. P.A., Steinberg S.M. et al. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 1989;321:1784–90. DOI: 10.1056/NEJM198912283212603
4. Van Doorn R., van Kester M.S., Dijkman R. et al. Oncogenomic analysis of mycosis fungoides reveals major differences with Sézary syndrome. *Blood* 2009;113:127–36. DOI: 10.1182/blood-2008-04-153031
5. Trautinger F., Eder J., Assaf C. et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome — Update 2017. *Eur J Cancer* 2017;77:57–74. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.02.027
6. Agar N.S., Wedgeworth E., Crichton S. et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol* 2010;28:4730–9. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.7665
7. Assaf C., Illidge T.M., Waser N. et al. A retrospective chart review of treatment patterns and overall survival among a cohort of patients with relapsed/refractory mycosis fungoides in France, Germany, Italy, Spain and the United Kingdom. *Cancers (Basel)* 2023;15(23):5669. DOI: 10.3390/cancers15235669
8. Kamijo H., Miyagaki T. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: updates and review of current therapy. *Curr Treat Options Oncol* 2021;22(2):10. DOI: 10.1007/s11864-020-00809-w
9. Giordano A., Pagano L. The treatment of advanced-stage mycosis fungoides and Sézary syndrome: a hematologist's point of view. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2022;14(1):e2022029. DOI: 10.4084/MJHID.2022.029
10. Кубанов А.А., Рахматулина М.Р., Карамова А.Э. и др. Эпидемиологические и клинические параметры Т-клеточных лимфом кожи (по данным регистра Российского общества дерматовенерологов и косметологов). Медицинские технологии. Оценка и выбор 2023;(4):10–8. DOI: 10.17116/medtech20234504110
11. Kubanov A.A., Rakhmatulina M.R., Karamova A.E. et al. Epidemiological and clinical parameters of cutaneous T-cell lymphoma (based on the register of the Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists). *Meditinskiiye tekhnologii. Otsenka i vybor* = Medical Technologies. Assessment and Choice 2023;(4):10–8. (In Russ.). DOI: 10.17116/medtech20234504110
12. Trautinger F., Knobler R., Willemze R. et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer* 2006;42:1014–30. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.01.025
13. Trautinger F., Assaf C., Bagot M. et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome — Update 2023. *Eur J Cancer* 2023;195:113343. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.113343
14. Trautinger F., Khot A., McCormack C. et al. Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome: a comparative study of systemic therapy. *Blood* 2015;125(1):71–81. DOI: 10.1182/blood-2014-07-588236
15. Горенкова Л.Г., Рыжикова Н.В., Моисеева Т.Н. и др. Т-клеточные лимфомы кожи (грибовидный микоз) в практике гематолога. Гематология и трансфузиология 2020;65(S1):133. Gorenkova L.G., Ryzhikova N.V., Moiseeva T.N. et al. Cutaneous T-cell lymphomas (mycosis fungoides) in hematological practice. *Gematologiya i transfuziologiya* = Hematology and transfusiology 2020;65(S1):133. (In Russ.).
16. Kim Y.H., Tavalae M., Sundram U. et al. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides and Sézary syndrome with variable CD30 expression level: a multi-institution collaborative project. *J Clin Oncol* 2015;33:3750–8. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.3969
17. Horwitz S.M., Scarisbrick J.J., Dummer R. et al. Randomized phase 3 ALCANZA study of brentuximab vedotin vs physician's choice in cutaneous T-cell lymphoma: final data. *Blood Adv* 2021;5(23):5098–106. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004710
18. Kim Y.H., Bagot M., Pinter-Brown L. et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma

- (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(9):1192–204. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30379-6
18. De Masson A., Beylot-Barry M., Ram-Wolff C. et al. Allogeneic transplantation in advanced cutaneous T-cell lymphomas (CUTALLO): a propensity score matched controlled prospective study. *Lancet* 2023;401(10392):1941–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00329-X
19. Dai J., Duvic M. Cutaneous T-cell lymphoma: current and emerging therapies. *Oncology* 2023;37:55–62. DOI: 10.46883/2023.25920984
20. Campbell B.A., Scarisbrick J.J., Kim Y.H. et al. Time to next treatment as a meaningful endpoint for trials of primary cutaneous lymphoma. *Cancers* 2020;12(8):2311. DOI: 10.3390/cancers12082311
21. Assaf C., Waser N., Bagot M. et al. Contemporary treatment patterns and response in relapsed/refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) across five European countries. *Cancers* 2021;14(1):145. DOI: 10.3390/cancers14010145
22. Bagot M., Illidge T., Waser N.A. et al. Survival among a patient cohort of relapsed/refractory mycosis fungoides in France, Germany, Italy, Spain and the United Kingdom. *Hematol Oncol* 2019;37:485–6.

Вклад авторов

Л.Г. Горенкова: непосредственный автор исследования, разработка идеи, написание текста статьи;
Е.Е. Звонков: научное консультирование;
Я.К. Мангасарова, Л.А. Кузьмина, М.А. Моздон: участники исследовательской работы;
Ю.А. Чабаяева, С.М. Куликов: статистический анализ;
А.М. Ковригина, Ю.В. Сидорова: патоморфологическая и молекулярная диагностика.

Authors' contributions

L.G. Gorenkova: study author, idea development, article writing;
E.E. Zvonkov: scientific consulting;
Ya.K. Mangasarova, L.A. Kuzmina, M.A. Mozdon: participants in the study;
Yu.A. Chabaeva, S.M. Kulikov: statistical analysis;
A.M. Kovrigina, Yu.V. Sidorova: pathomorphological and molecular diagnostics.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Г. Горенкова / L.G. Gorenkova: <https://orcid.org/0000-0002-3967-9183>
Е.Е. Звонков / E.E. Zvonkov: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>
Я.К. Мангасарова / Ya.K. Mangasarova: <https://orcid.org/0000-0002-5522-7531>
Ю.А. Чабаяева / Yu.A. Chabaeva: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>
С.М. Куликов / S.M. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>
А.М. Ковригина / A.M. Kovrigina: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>
Л.А. Кузьмина / L.A. Kuzmina: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>
Ю.В. Сидорова / Yu.V. Sidorova: <https://orcid.org/0000-0003-1936-0084>
М.А. Моздон / M.A. Mozdon: <https://orcid.org/0009-0008-1358-6203>

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.

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.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-185-198>



CAR-T: от идеи до применения

М.О. Попова, В.В. Маркелов

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

Контакты: Марина Олеговна Попова marina.popova.spb@gmail.com

В современной иммунотерапии перспективным направлением является терапия с помощью Т-лимфоцитов с химерным антигенным рецептором (CAR-T). Среди злокачественных гематологических заболеваний даже при продвинутых стадиях и резистентных/рецидивирующих формах применение CAR-T демонстрирует высокую эффективность. Наблюдаемый клинический успех у пациентов с гемобластозами не только обуславливает постоянно увеличивающийся список показаний к применению CAR-T в этой группе больных, но и мотивирует исследовать данный метод лечения в солидной онкологии и при аутоиммунных заболеваниях. В настоящем обзоре рассматриваются история появления и развития CAR-T, путь от идеи создания до регистрации к клиническому применению.

Ключевые слова: CAR-T, химерный антигенный рецептор, адоптивная терапия

Для цитирования: Попова М.О., Маркелов В.В. CAR-T: от идеи до применения. Онкогематология 2024;19(3):185–98. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-185-198>

CAR-T: from bench to bedside

M.O. Popova, V.V. Markelov

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

Contacts: Marina Olegovna Popova marina.popova.spb@gmail.com

In current immunotherapy, a promising direction is therapy using chimeric antigen receptor T cells (CAR-T). Among malignant hematological diseases, even at advanced stages and resistant/recurrent forms, the use of CAR-T demonstrates high efficiency. The observed clinical success in patients with hematologic malignancies not only determines the ever-increasing list of indications for the use of CAR-T in this group of patients, but also motivates the study of this treatment method in solid oncology and autoimmune diseases. This review examines the history of the emergence and development of CAR-T, the path from the idea of creation to registration to clinical use.

Keywords: CAR-T, chimeric antigen receptor, adoptive therapy

For citation: Popova M.O., Markelov V.V. CAR-T: from bench to bedside. Onkogematologiya = Oncohematology 2024;19(3): 185–98. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-185-198>

Введение

Терапия на основе Т-клеток с химерным антигенным рецептором (CAR-T) является прорывной технологией в лечении онкогематологических заболеваний. В настоящее время сотни лабораторных и клинических исследований направлены на создание, модификацию и оценку эффективности CAR-T. Однако глобально только 6 CAR-T получили одобрение регуляторных органов в сфере здравоохранения для клинического применения.

В статье представлены история появления и развития CAR-T, путь от идеи до зарегистрированных продуктов

CAR-T-терапии. Вопросы, касающиеся производственного процесса и механизма действия CAR-T, освещены в работе А.А. Павловой и соавт. [1].

Предпосылки появления адоптивной терапии

На протяжении истории человечества неоднократно сообщалось об уменьшении опухоли в результате перенесенной инфекции. Однако научная основа модуляции иммунного ответа для лечения онкологических заболеваний начала формироваться только в 60-х годах XIX века. Два немецких хирурга Вильгельм Буш и Фридрих Фелейзен независимо друг от друга

наблюдали регрессию опухоли у пациентов после перенесенного рожистого воспаления (инфекции, обусловленной β -гемолитическим стрептококком группы А). В 1867 г. В. Буш намеренно вызвал рожистое воспаление у онкологического больного, и новообразование уменьшилось. И только в 1882 г. Ф. Фелейзен установил этиологию рожистого воспаления. Затем он повторил эксперимент В. Буша у пациента с фибросаркомой, что также привело к уменьшению опухоли [2]. Продолжил исследования немецких ученых американский хирург Уильям Коли (W.B. Coley). С 1891 г. он стал вводить пациентам с неоперабельными формами рака инактивированные нагреванием бактерии, так называемые токсины Коли, и добился регрессии опухолей примерно у 1000 пациентов [3, 4]. Несмотря на успех, отсутствие объяснения принципа работы и риск инфекционных осложнений привели к сокращению использования метода Коли. Американский биолог Раймунд Перл (R. Pearl) в 1928 г. опубликовал работу о взаимосвязи между частотой заболеваемости раком и туберкулезом. На основании результатов вскрытий было показано, что активные туберкулезные поражения встречались в контрольной группе более чем в 2 раза чаще, чем в группе со злокачественными опухолями [5]. Данные этих клинических и экспериментальных исследований, став фундаментом иммунотерапии, опередили понимание механизмов действия, лежащих в их основе, с точки зрения иммунологии и молекулярной биологии. Лишь во второй половине XX века появились ответы на ранее нерешенные вопросы. Научные труды этого периода были посвящены главным образом изучению клеточного направления системы иммунитета.

Работы 50-х годов Питера Медовара (P.B. Medawar) и Николаса Митчисона (N.A. Mitchison) заложили основы трансплантационной иммунологии, авторы доказали, что главный фактор трансплантационного иммунитета — не антитела, а клеточные реакции, опосредованные лимфоцитами [6, 7]. С 1952 г. начинается история изучения главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) человека. Жан Доссе (J. Dausset) предположил, что у людей на поверхности лейкоцитов может существовать антигенная система наподобие той, которая ранее была описана Питером Горером (P.A. Gorer) и Джорджем Снеллом (G.D. Snell) на эритроцитах. Открытие первого человеческого антигена системы МНС, HLA-A2, было произведено только в 1958 г. по результатам тестов лейкоагглютинации [8–10]. Заслуга в описании структуры антител в 1959 г. принадлежит Геральду Эдельману (G.M. Edelman) и Родни Портеру (R.R. Porter) [11, 12]. В начале 60-х благодаря трудам Жака Миллера (J.F. Miller) и Макса Купера (M.D. Cooper) произошел прогресс в понимании роли тимуса, ранее считавшегося рудиментом, в гетерогенности развития и функций лимфоцитов [13, 14].

В 50–60-х годах прошлого века были проведены первые попытки выполнения трансплантации кост-

ного мозга, и большинство открытий были совершены и концепций предложено как раз в результате этих первых шагов. Пионерские работы Д. Томаса (E.D. Thomas) в области трансплантации костного мозга были отмечены Нобелевским комитетом [15–17].

Впервые концепцию адаптивной иммунотерапии предложил Д. Матте (G. Mathe). Он исследовал синдром «трансплантат против лейкоза» и предложил, как можно использовать иммунную систему человека, донора, для борьбы с раком и другими заболеваниями [18].

Эксперименты Питера Доэрти (P.C. Doherty) и Рольфа Цинкернагеля (R.M. Zinkernagel) в 70-х годах прошлого века установили, что для осуществления эффекторной функции Т-лимфоцитам требуется не только распознавание антигена, но и молекулы МНС [19]. Результаты последующих исследований показали, что Т-клетка распознает антиген в комплексе с МНС [20, 21]. Строение же самого Т-клеточного рецептора (TCR) было открыто Эллисом Рейнхерцем (E.L. Reinherz) в 1983 г. [22]. В 1976 г. открыт первый цитокин интерлейкин 2 (IL-2), названный тогда «фактор роста Т-клеток (TCGF)» [23, 24]. Накопившиеся с 50-х по 80-е года знания в области фундаментальной иммунологии позволили транслировать их в клиническое применение, в частности в разработку адаптивной Т-клеточной терапии.

Первый опыт адаптивной Т-клеточной терапии

Бурным развитием Т-клеточной терапии ознаменовались 1980-е годы. Ученые и врачи за короткий срок успели пройти путь от исследований *in vitro* и на животных до первых клинических исследований у пациентов со злокачественными опухолями. Параллельно разрабатывались несколько технологий: лимфокин-активированные киллеры (LAK), опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TIL), инфузия донорских лимфоцитов (DLI), опухоль-специфичные генномодифицированные лимфоциты, CAR-T.

Пионером и признанным лидером в изучении LAK и TIL является Стивен Розенберг (S.A. Rosenberg). В 1980 г. группа ученых под его руководством, выделив лимфоциты из солидных опухолей мышей, культивировала их в среде с TCGF. Проведенный анализ цитотоксичности показал, что культивированные в TCGF лимфоциты проявляют значительную цитотоксичность по отношению к сингенным опухолевым клеткам, но не к лимфоцитам [25]. Годом позже был осуществлен аналогичный опыт с лимфоцитами, полученными из крови у пациентов с различными видами рака, с подобными результатами [26]. Таким образом, авторы сделали заключение о существовании феномена клеточной цитотоксичности, индуцированной лимфокинами. Эффекторами же служили лимфоциты, клетки, экспрессирующие на поверхности CD3, CD5 и CD98 [27]. В дальнейшем в середине 80-х годов группа С. Розенберга продемонстрировала противоопухолевую

эффективность LAK, полученных из крови или селезенки, в серии работ на мышах. Кроме того, наибольшая активность LAK наблюдалась при комбинированном использовании с IL-2 [28–30]. Впрочем, иммуномодулирующее воздействие только IL-2 также было продемонстрировано [31].

Стоит отметить, что сама идея лечения опухолей путем введения лимфоцитов в организм реципиента зародилась в начале 60-х годов прошлого века. На животных и у пациентов исследовались инфузии аутологичных, сингенных, аллогенных, ксеногенных сенсibilизированных и нативных лимфоцитов. Идея успешно реализовалась в создание технологии трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в том виде, в котором мы ее имеем сейчас. Однако у пациентов с солидными опухолями успех таких работ оказался ограниченным, хотя в отдельных случаях наблюдались ремиссии заболевания [32].

Одновременно с LAK С. Розенберг уделял внимание цитотоксическому потенциалу TIL. В исследовании *in vivo* требуемая для контроля опухоли доза TIL была в 50–100 раз меньше, чем LAK. Другим важным аспектом этой работы следует считать подтверждение существования синергизма химиотерапевтического и иммунного клеточного воздействия на опухоль [33]. О подобном комбинированном эффекте примированных антигеном лимфоцитов (т. е. лимфоцитов, ранее проваимодействовавших с целевым антигеном) и циклофосамида ранее сообщалось Д. Глинном (J.P. Glynn) и А. Фефером (A. Fefer) [34, 35].

Итогом работ исследовательской группы во главе с С. Розенбергом стала инициация нескольких клинических исследований LAK и TIL у пациентов с продвинутыми стадиями рака. Уже в 1985 г. опубликованы первые результаты терапии LAK с IL-2. У 11 (40 %) из 25 пациентов, имеющих рефрактерность к стандартной терапии, удалось добиться объективного ответа [36]. В 1988 г. выходит в свет статья о лечении TIL в комбинации с IL-2 пациентов с метастатической формой меланомы. Регрессию опухолевой массы наблюдали у 9 (60 %) из 15 пациентов, ранее не леченных IL-2, и у 2 (40 %) из 5 пациентов, у которых терапия IL-2 оказалась неэффективной. Ценным выводом исследования стало понимание необходимости проведения кондиционирования для создания лимфодеплетированной среды перед инфузией лимфоцитов [37]. В этом же году другой исследовательской группой применение TIL + IL-2 показало более скромные результаты: объективный ответ составил 17 % [38].

Важный вклад в развитие adoptивной Т-клеточной терапии внесли исследования в области ТГСК и применение дополнительной DLI после трансплантации. О том, что острую реакцию «трансплантат против хозяина» вызывают содержащиеся в трансплантате Т-клетки, было известно в результате работ группы Р. Сторба (R. Storb) в 60–70-х годах, равно как и получение подтверждения того, что они реализуют эффект

«трансплантат против опухоли» [39]. Пионерский успешный опыт применения DLI у пациентов с рецидивом хронического миелолейкоза после аллогенной ТГСК в 80-е годы коллективом врачей под руководством Ханса-Йохема Кольба (H.J. Kolb) открыл новое направление adoptивной Т-клеточной терапии, широко и успешно рутинно применяемое в настоящее время во всем мире [40].

Появление химерного антигенного рецептора

С разработки конструкции химерного антигенного рецептора adoptивная Т-клеточная терапия перешла на новый уровень. С разницей в 2 года двумя исследовательскими коллективами были предложены работы, посвященные сочетанию переменных доменов антител с константными областями TCR. Первыми концепцию CAR сформировали в 1987 г. Есикадзу Куросава (Y. Kurosawa) и его коллеги. Их химерный рецептор был построен из константной части α - или β -цепи TCR, соединенной с переменным фрагментом легкой или тяжелой цепи иммуноглобулина (рис. 1). Клетки линии мышинного Т-клеточного лейкоза, трансдуцированные вирусным вектором, несущим данный конструктор, распознавали лиганд химерного рецептора — фосфорилхолин, что сопровождалось их активацией, зафиксированной по увеличению концентрации цитоплазматических ионов кальция [41]. В 1989 г. научный коллектив во главе с Зелигом Ашхаром (Z. Eshhar) описал аналогичный подход к перенаправлению Т-клеток. Лимфоциты мышинной гибридомы, экспрессирующие CAR, аффинный к тринитрофенилу, специфически лизировали клетки-мишени и продуцировали IL-2 [42].

Дальнейшим шагом на пути к разработке CAR-Т послужило молекулярное клонирование цепей CD3 в 1988 г., что позволило провести последующие опыты по слиянию ζ -цепи TCR или γ -цепи Fc ϵ RI (высокоаффинный рецептор к IgE) с внеклеточной частью рецептора CD4, CD8 или α -цепью рецептора IL-2 [43]. Сконструированные таким образом молекулы оказались «жизнеспособны» и смогли вызвать активацию трансдуцированных Т-клеток при взаимодействии с мишенью [44–47]. Следовательно, сформировались условия, которые позволяли отказаться от димерной конструкции химерного рецептора, поскольку стало возможным непосредственно соединить антигенраспознающий домен с активационным.

Дизайн CAR 1-го поколения был опубликован группой З. Ашхара в 1993 г. К тому моменту времени технология создания одноцепочечных переменных фрагментов антител уже была освоена [48, 49]. Это позволило использовать один вирусный вектор для получения функционального рецептора после трансдукции, а не два, как ранее.

В строение текущего CAR включался одноцепочечный фрагмент антитела, соединенный с ζ - или γ -цепью. CAR-Т, полученные из клеток Т-клеточной

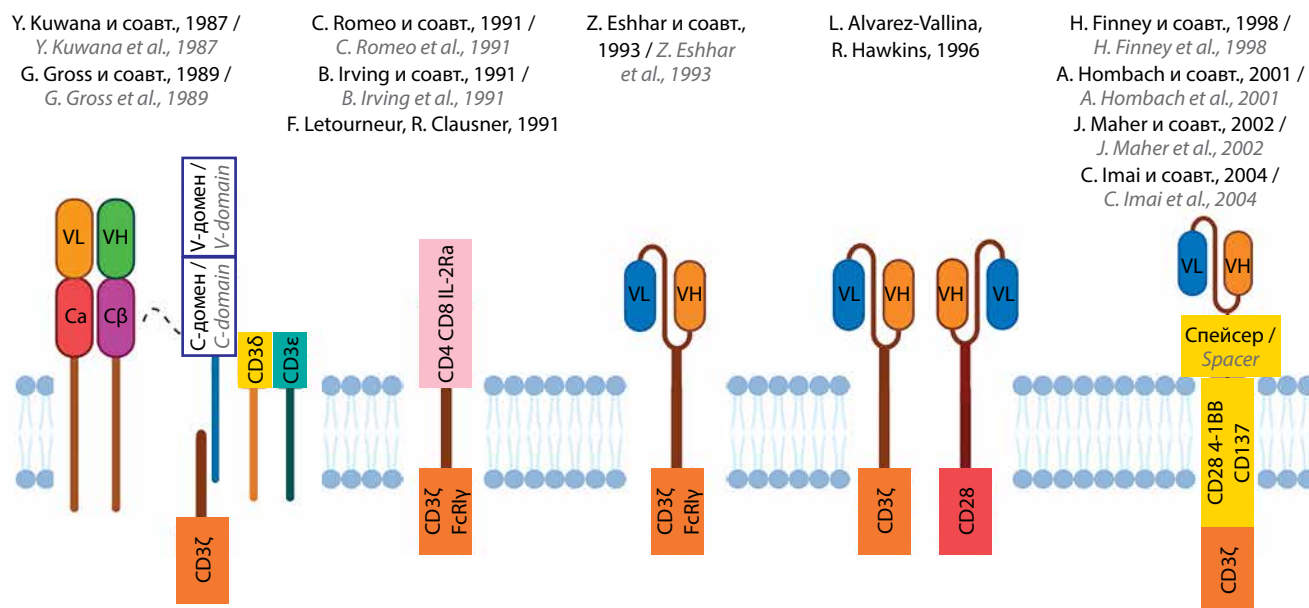


Рис. 1. Эволюция конструкции химерного антигенного рецептора
Fig. 1. Evolution of the chimeric antigen receptor design

гибридомы, секретируют IL-2 при встрече с антигеном и опосредовали лизис специфических клеток-мишеней МНС-независимым образом [50]. Далее эта же и другие исследовательские группы успешно перенаправили цитотоксические клетки гибридомы с помощью химерного рецептора на раковые клетки, экспрессирующие рецептор эпидермального фактора роста (HER2) *in vitro* [51–53]. Закономерным результатом проведенных опытов являлось изучение возможности генерации CAR-T из лимфоцитов мыши и человека, а не из клеток Т-клеточных линий и гибридом. Выполненные в этом направлении эксперименты продемонстрировали действенность подхода по перенаправлению лимфоцитов при использовании химерных антигенных рецепторов [54–56]. В 2001 г. Норрис Хейнс (N.M. Haynes) и соавт. впервые сравнили CAR, содержащие γ -цепь Fc ϵ RI или ζ -цепь TCR. В *in vivo* исследовании на мышах Т-клетки, экспрессирующие CAR ζ , обладали большей способностью контролировать рост опухоли и продуцировать цитокины [57]. В 2002 г. была подтверждена клинически значимая польза этапа лимфодеплеции перед началом Т-клеточной терапии. Выполнение немиелоаблативного кондиционирования на основе циклофосфида и флударабина привело к стойкой клональной репопуляции введенных опухоль-реактивных Т-клеток у пациентов с метастатической меланомой [58].

Опираясь на многообещающие данные лабораторных исследований, первые клинические исследования CAR-T 1-го поколения с γ -цепью в качестве сигнального домена были проведены Патриком Хву (P. Hwu) и Стивеном Розенбергом (S.A. Rosenberg) у пациентов с раком яичника и Корнелисом Ламерсом (C.H. Lamers) у пациентов с почечно-клеточным раком в 2006 г.

Результаты терапии не оправдали ожиданий. Ни у одного больного не получен объективный ответ. Более того, CAR-T характеризовались неспособностью к длительной персистенции и в большинстве случаев переставали детектироваться в течение месяца [59, 60]. Последующие работы по лечению В-клеточных неходжкинских лимфом и нейробластомы на основе CAR-T с ζ -цепью показали столь же ограниченные успехи [61, 62].

С другой стороны, зарекомендовал себя подход по адоптивной терапии Т-лимфоцитами, трансдуцированными ретровирусным вектором, кодирующим Т-клеточный рецептор, аффинный к опухолевому антигену. В 2006 г. группой С. Розенберга сообщалось о способности такого вида Т-клеточной терапии специфически обеспечивать распознавание опухоли аутологичными лимфоцитами периферической крови. А у 2 из 15 пациентов с метастатической меланомой наблюдался устойчивый регресс метастатических поражений [63].

На пути к CAR-T 2-го поколения и первый клинический результат

По всей видимости, состоятельность *in vitro* и *in vivo* экспериментов CAR-T 1-го поколения позволила обойтись на тот момент без дополнительных модификаций конструкции. Однако первый опыт CAR-T-терапии заставил ученых вновь вернуться к фундаментальным исследованиям в поисках объяснения причины неудачи и решения создавшейся проблемы. О явлении костимуляции Т-лимфоцитов при их активации комплексом МНС – антиген в 90-х годах прошлого века уже было известно немало [64].

Наличие синергизма сигнальных доменов в контексте CAR-T подтвердили в 1996 г. Луис Альварес-Валлина

(L. Alvarez-Vallina) и Роберт Хокинс (R.E. Hawkins). В эксперименте они показали, что максимальный уровень секреции IL-2 при взаимодействии с антигеном наблюдался у клеток, у которых один антигенраспознающий домен был шит с CD28, а другой — с CD3 ζ . Таким образом, одновременная передача сигналов через химерный антигенный рецептор, содержащий компонент CD3 — ζ -цепь или костимуляторную молекулу — CD28, протезировала взаимодействие Т-клеток с антигенпрезентирующими клетками, приводя к полноценной активации и пролиферации лимфоцитов [65]. Далее в 1998 г. Хелен Финни (H.M. Finney) и соавт. представили химерный рецептор 2-го поколения, в котором непосредственно ζ -цепь была лигирована с CD28. Также ученые обнаружили влияние последовательности расположения сигнальных доменов относительно друг друга. В условиях, когда CD28 по отношению к цитоплазматической мембране находится более проксимально, нежели CD3 ζ , уровень секреции IL-2 в ответ на антигенную стимуляцию значимо выше [66].

Несколькими годами позже группа Андреаса Хомбаха (A. Hombach) в 2001 г. и группа Мишеля Саделайна (M. Sadelain) в 2002 г. экспериментально подтвердили, что CAR-T 2-го поколения с CD28 в качестве костимуляторного домена и с ζ -цепью CD3 в качестве сигнального не только сильнее пролиферировали и вырабатывали IL-2 при связывании с антигеном, но и эффективнее разрушали опухолевые клетки по сравнению с CAR-T с одиночной ζ -цепью [56, 67, 68].

В 2004 г. группами ученых под руководством Дарио Кампана (D. Campana) и Аластера Лоусона (A.D. Lawson) доказана функциональная компетентность сигнальных доменов 4-1BB (CD137) или TNFRSF4 (CD134) [69, 70]. Выполненный группой Карла Джуна (C.H. June) анализ анти-CD19 CAR-T, содержащих только ζ -цепь и ζ -цепь в сочетании с CD28 и/или 4-1BB, обнаружил, что 4-1BB- ζ характеризуется наибольшей антилейкемической активностью и длительностью персистенции *in vivo* [71].

Первые отчеты о применении CAR-T 2-го поколения анти-CD19-CD28 ζ начали публиковаться в 2010 г. Однако полученные результаты лечения рефрактерных форм В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний оказались весьма скромными. Ни у одного пациента не была зарегистрирована полная ремиссия. Кроме того, сообщалось об 1 летальном исходе пациента с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) через 44 ч после инфузии CAR-T ввиду развития тяжелого синдрома выброса цитокинов [72–74].

О первом успешном лечении пациента CAR-T стало известно в 2011 г. Группе Карла Джуна удалось достичь полного ответа у предлеченного пациента с ХЛЛ с помощью анти-CD19-4-1BB ζ CAR-T (рис. 2). У 2 следующих пациентов, включенных в I фазу исследований, также наблюдались полный и частичный ответы. Примечательно, что у этих 2 пациентов ремиссия заболевания продлилась более 10 лет, и популяция CAR-T-клеток по-прежнему обнаруживалась в крови спустя столь длительный срок [75, 76].

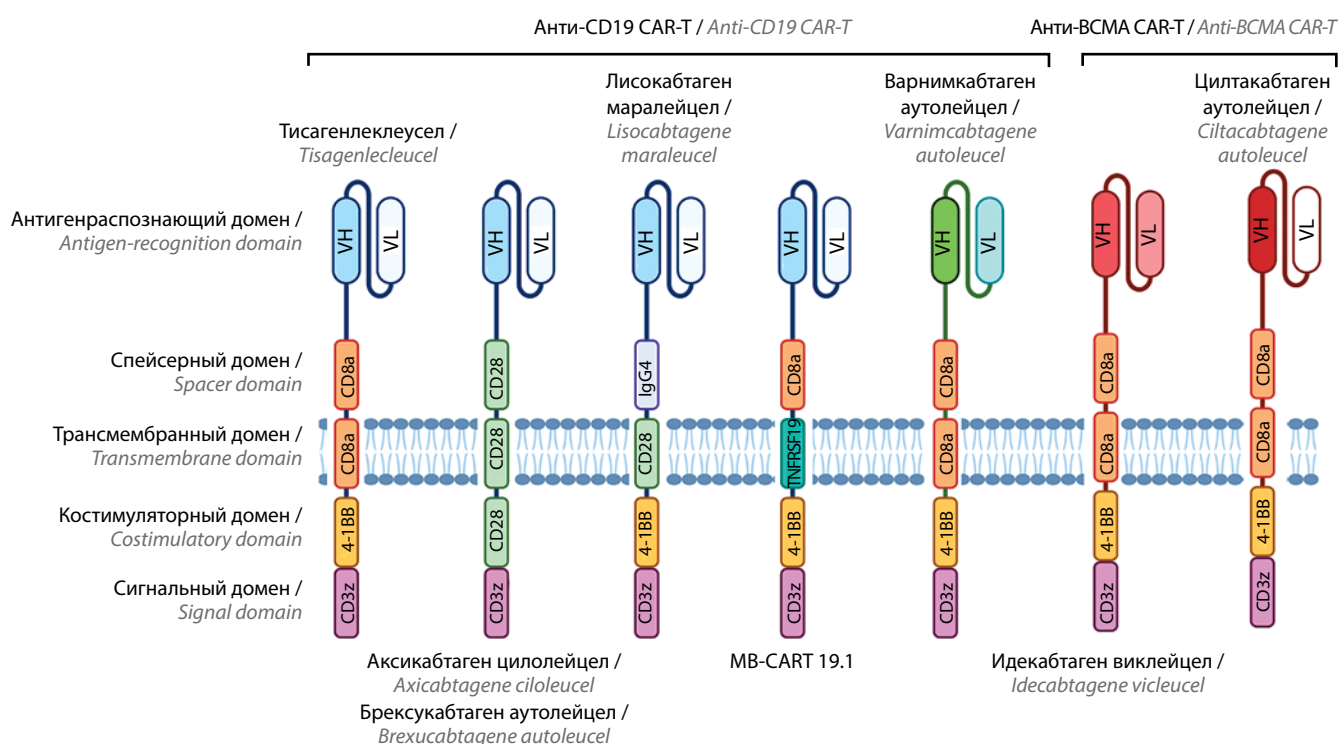


Рис. 2. Дизайн зарегистрированных коммерческих и академических Т-клеток с химерным антигенным рецептором (CAR-T)
Fig. 2. Design of registered commercial and academic CAR-T

Среди детей первым пациентом, получившим анти-CD19 CAR-T, стала Эмили Уайтхед. В 2012 г. 7-летней девочке с рецидивирующим В-клеточным острым лимфобластным лейкозом (В-ОЛЛ) провели инфузию анти-CD19-4-1BB ζ CAR-T в том же университете Пенсильвании под руководством К. Джуна. Начиная с 5-го дня после введения у нее развился тяжелый синдром выброса цитокинов, сопровождающийся острым респираторным дистресс-синдромом, потребовавшим перевода на искусственную вентиляцию легких. Ввиду неэффективности глюкокортикостероидов в качестве терапии спасения были назначены ингибитор фактора некроза опухоли α (TNF- α) — этанерцепт и блокатор рецептора IL-6 — тоцилизумаб. Проведенная антицитокиновая терапия возымела быстрый клинический эффект: синдром выброса цитокинов и респираторный дистресс-синдром разрешились. Кроме того, применение антицитокиновой терапии для купирования синдрома выброса цитокинов после лечения CAR-T также было новаторским подходом в этой области. Спустя 11 лет с момента лечения у Эмили сохраняется полная ремиссия заболевания [77, 78].

Зарегистрированные продукты CAR-T

С 2012 г. в университете Пенсильвании начинается исследование tisagenlecleucel (тисагенлеклеусел; анти-CD19-4-1BB ζ) фазы I/IIa, которое включило 30 детей и молодых взрослых до 25 лет с рефрактерным и/или рецидивирующим В-ОЛЛ (Pedi CART19). Результаты исследования были поразительными: 90 % пациентов достигли полного ответа [79]. Обновленные данные на большей когорте, состоящей из 59 пациентов, показали сопоставимый уровень полной ремиссии, а 1-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 79 и 55 % соответственно [79]. В последующем многоцентровом исследовании II фазы ELIANA подтверждены эффективность и относительная безопасность tisagenlecleucel [80]. На основании результатов этих исследований в августе 2017 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило tisagenlecleucel (CTL-019; Kymriah® (Кимрайя)) для пациентов в возрасте до 25 лет с В-ОЛЛ с рефрактерностью или вторым или более поздним рецидивом [81]. В России по аналогичному показанию tisagenlecleucel зарегистрирован Минздравом в апреле 2023 г. [82].

Уже в октябре 2017 г. для терапии В-клеточных лимфом одобрение от FDA получает axicabtagene ciloleucel (аксикабтаген цилолейцел; KTE-C19; Yescarta®). KTE-C19 был создан в Национальном институте рака США. Костимулирующим доменом в axicabtagene ciloleucel служит CD28, а сигнальным — ζ -цепь CD3. Джеймс Кочендерфер (J.N. Kochenderfer) и соавт. показали перспективность использования анти-CD19-CD28 ζ в отношении как агрессивных вариантов В-клеточных неходжкинских лимфом, так и индолентных [83]. В международном многоцентро-

вом исследовании ZUMA-1 немногим более 100 высокопредлеченных пациентов с диагнозами диффузной В-крупноклеточной лимфомы, первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы и трансформированной фолликулярной лимфомы получили инфузию axicabtagene ciloleucel. Общий ответ составил 82 %, полный — 54 %. Показатели 1-летней общей и беспрогрессивной выживаемости также были революционными для данной группы больных: 59 и 44 % соответственно [84]. Таким образом, в случае рефрактерности или рецидива лимфомы после как минимум 2 линий терапии у пациентов появилась возможность использовать axicabtagene ciloleucel [85].

В мае 2018 г. по тем же показаниям зарегистрирован tisagenlecleucel. В исследовании JULIET объективный ответ был зарегистрирован у 48 (52 %) из 93 пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, полный — у 37 (40 %). Через 1 год наблюдения ни медиана длительности ответа, ни медиана общей выживаемости не были определены [86].

Lisocabtagene maraleucel (лисокабтаген маралейцел; JCAR017; Breyanzi®) стал 3-м анти-CD19 CAR-T, одобренным FDA в феврале 2021 г. для лечения вариантов В-крупноклеточной лимфомы в 3-й и последующих линиях. В основе структуры lisocabtagene maraleucel лежит 4-1BB ζ . Различия между tisagenlecleucel заключаются в использовании другого спейсерного и трансмембранного доменов. Кроме того, CD4⁺- и CD8⁺-субпопуляции Т-лимфоцитов проходят по отдельности процессы активации, трансдукции, пролиферации и введения в пациента. В исследовании TRANSCEND NHL 001 оценивалась эффективность lisocabtagene maraleucel у 256 пациентов. Общий и полный ответы наблюдались у 73 и 53 % больных, а годовичная общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования (ВБП) были на уровне 58 и 44 % соответственно [87, 88].

Далее все 3 анти-CD19 CAR-T сравнивались в рандомизированных исследованиях со стандартом 2-й линии терапии В-крупноклеточных лимфом: высокодозной химиотерапией с последующей аутологичной ТКМ. Однако только axicabtagene ciloleucel (исследование ZUMA-7) и lisocabtagene maraleucel (исследование TRANSFORM), но не tisagenlecleucel (исследование BELINDA) продемонстрировали значимое преимущество в показателях бессобытийной выживаемости в сравнении с группой стандартного лечения, что послужило основанием выдачи в 2022 г. FDA разрешения для применения этих CAR-T во 2-й линии терапии [88–91].

Единственным одобренным препаратом для мантийноклеточной лимфомы является brexucabtagene autoleucel (брексукабтаген аутолейцел; KTE-X19; Tecartus®). KTE-X19 по структуре полностью соответствует KTE-C19. Различия обнаруживаются лишь на производственном этапе, так как активации подвергаются селектированные CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоциты, а не мононуклеарные клетки периферической

крови. В исследовании ZUMA-2 объективный ответ зафиксирован у 93 % больных, а полный — у 67 %. Через 12 мес после начала лечения общая выживаемость и ВБП составили 83 и 61 % соответственно. Результаты этого клинического испытания позволили регулятору в июле 2020 г. зарегистрировать brexucabtagene autoleucel для пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой после 2 и более линий терапии, одна из которых включала ингибитор тирозинкиназы Брутона [92, 93].

В отношении фолликулярной лимфомы для 3-й и последующих линий терапии в марте 2021 г. появилась регистрация у axicabtagene ciloleucel (исследование ZUMA-5), а в мае 2022 г. — у tisagenlecleucel (исследование ELARA). Частота полных ответов находилась в диапазоне 60–79 %, а общих — 86–94 %. Через 1 год наблюдения медианы общей и беспрогрессивной выживаемости не были достигнуты [94, 95].

Более длительным был путь до регистрации CAR-T для терапии рефрактерного и рецидивирующего В-лимфобластного лейкоза у взрослых пациентов. Хотя клинические испытания начались еще в 2011 г., исторически сложилось, что нишу CAR-T для взрослых лейкозов занял именно вариант анти-CD19-CD28ζ. Впрочем, эффективность этого CAR-T оценивалась не только у взрослых, но и у детей. В исследовании ZUMA-3 brexucabtagene autoleucel продемонстрировал высокую частоту ответа у пациентов старше 25 лет с В-клеточным лейкозом — 71 %. Медиана общей выживаемости для общей когорты пациентов составила 18,2 мес, а медиана ВБП — 11,4 мес. Полученные данные привели к одобрению FDA в октябре 2021 г. brexucabtagene autoleucel для взрослых пациентов с рецидивирующим или рефрактерным В-ОЛЛ [74, 96–98].

Иронично сложилась ситуация с ХЛЛ. Несмотря на первоначальные успехи новой технологии, до 2024 г. не было ни одного зарегистрированного продукта CAR-T для лечения ХЛЛ. Причиной тому служит низкая эффективность анти-CD19 CAR-T при ХЛЛ в сравнении с другими В-клеточными злокачественными новообразованиями. В ряде работ, включавших описание серии клинических случаев или небольшие когорты пациентов, частота полного ответа превышала 50 % [83, 99, 100]. Результаты крупных исследований были существенно менее оптимистичными. Так, в исследовании TRANSCEND CLL 004 только 20 % ($n = 13$) пациентов, получивших lisocabtagene maraleucel, достигли полной ремиссии, а объективный ответ наблюдался у 45 % ($n = 27$). Медиана длительности ответа составила 35,3 мес. Тем не менее на основании данных TRANSCEND CLL 004 в марте 2024 г. к моменту публикации этой работы получает одобрение FDA lisocabtagene maraleucel к применению у пациентов с рефрактерным и/или рецидивирующим ХЛЛ, которые получили как минимум 2 линии терапии, включавшие ингибитор брутоновской тирозинкиназы и ингибитор BCL-2 [101, 102].

Второй мишенью в разработке и регистрации продуктов CAR-T являлся BCMA (B-cell maturation antigen) — мембранный рецептор, распознающий фактор активации В-клеток, который практически исключительно в высокой степени экспрессируется на плазмобластах и плазмочитах [103]. Первый CAR-T против множественной миеломы был разработан группой Роберта Карпентера (R.O. Carpenter) и Джеймса Кочендерфера (J.N. Kochenderfer) в 2013 г. Антигенраспознающая область данного CAR-T была аффинна к BCMA [104]. Первым же зарегистрированным CAR-T стал idecabtagene vicleucel (идекабтаген виклейцел; bb2121; Abecma®). В марте 2021 г. FDA одобрило idecabtagene vicleucel для взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой после 4 и более линий терапии, включающих иммуномодулирующий агент, ингибитор протеасом и анти-CD38-антитело. В исследовании KarMMa у 85 и 45 % включенных больных после инфузии idecabtagene vicleucel получен объективный и полный ответ соответственно. Медиана ВБП составила практически 12 мес [105].

Затем в октябре 2022 г. одобрение FDA к применению по тем же показаниям получает ciltacabtagene autoleucel (JNJ-68284528; Carvykti®). Ciltacabtagene autoleucel, как и idecabtagene vicleucel, в качестве костимулирующего и сигнального доменов имеет 4-1BB и ζ-цепь CD3, но его антигенраспознающая часть состоит из 2 переменных фрагментов тяжелых цепей иммуноглобулинов, аффинных к 2 различным эпитопам BCMA. В испытании CARTITUDE-1 общий ответ и полная ремиссия были зарегистрированы в 98 и 82,5 % случаев. Через 27 мес наблюдения медиана ни общей, ни беспрогрессивной выживаемости не была достигнута [106]. Уже в марте 2024 г. FDA расширяет показания для ciltacabtagene autoleucel, регистрируя данный CAR-T для пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной множественной миеломой во 2-й линии терапии. По данным рандомизированного исследования III фазы CARTITUDE-4, в котором ciltacabtagene autoleucel сравнивался со стандартной терапией (помалидомидом в комбинации с дексаметазоном и бортезомибом или даратумумабом у пациентов с рефрактерностью к леналидомиду), анти-BCMA CAR-T-терапия продемонстрировала преимущества в увеличении ВБП и частоте достижения общих и полных ответов. В группе ciltacabtagene autoleucel медиана ВБП не была достигнута в сравнении с 11,8 мес в группе стандартной терапии, через 12 мес ВБП составила 75,9 и 48,6 % соответственно. Общий и полный ответы наблюдались у 84,6 и 73,1 % пациентов после CAR-T по сравнению с 67,3 и 21,8 % в группе стандартного лечения [107, 108].

Таким образом, множественная миелома после В-клеточных лимфом/лейкозов стала вторым заболеванием, подтвердившим противоопухолевую ликвидность CAR-T с потенциалом к излечению. Хронология ключевых событий в развитии CAR-T-терапии отражена

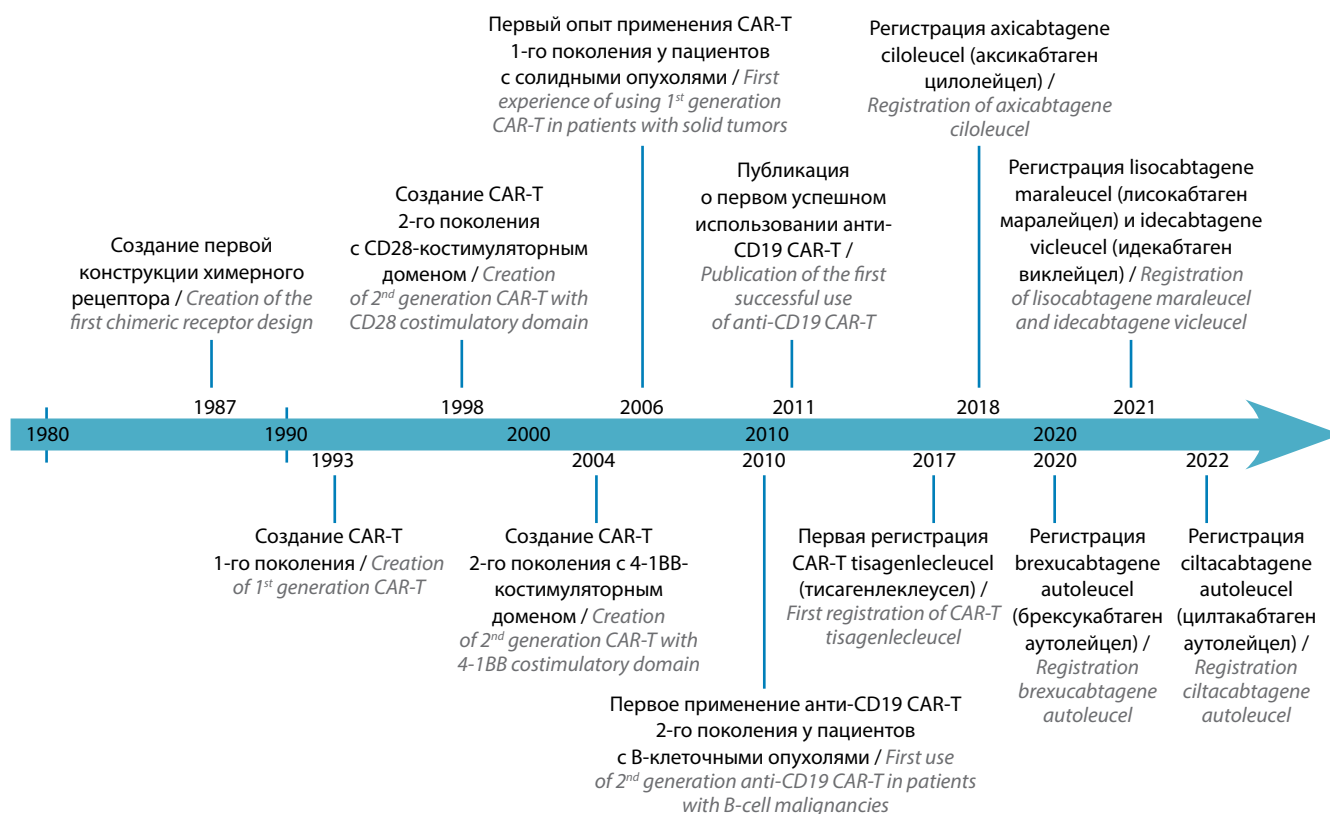


Рис. 3. Хронология ключевых событий в развитии терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T)

Fig. 3. Timeline of key events in the development of CAR-T therapy

на рис. 3. Актуальные показания по применению зарегистрированных CAR-T приведены в табл. 1.

Дальнейшее развитие и перспективы технологии CAR-T

Результаты использования продуктов CAR-T явились толчком к разработке новых продуктов с другими мишенями. Так, в доклинических и клинических исследованиях тестируются новые мишени: CD30 — для терапии лимфомы Ходжкина, CD2, CD5, CD7, CD30 — для Т-клеточных лейкозов/лимфом, GPRC5D — для множественной миеломы [109–113].

Солидные новообразования всегда рассматривались как область с очень большим потенциалом технологии CAR-T, однако особенности патогенеза солидных злокачественных новообразований в значительной степени отличаются от гематологических опухолей, что не позволяет достичь подобного эффекта [114].

Исследования продолжаются, и оптимистичные результаты уже получены в рамках клинических исследований, очевидно, что в ближайшем будущем мы увидим успехи технологии в лечении солидных новообразований [115].

Технология CAR-T уже вышла за пределы онкологии, воодушевляющие результаты были получены при терапии анти-CD19 CAR-T в лечении тяжелых аутоиммунных заболеваний [116].

Другое динамически развивающееся направление в области CAR-T ориентировано на модификацию производственного процесса, исследование альтернативных вирусным векторам способов доставки химерного гена («невирусные» CAR-T), совершенствование конструкции химерного антигенного рецептора, что позволяет сделать эту технологию более безопасной и эффективной [117].

Мы с оптимизмом смотрим в будущее технологии CAR-T в медицине в целом, особенно с учетом того, как значительно совершенствуется технология и быстро транслируются разработки в клиническую практику.

Также необходимо отметить закрепившийся тренд — академические CAR-T. В первую очередь речь идет о ситуации, когда производство CAR-T осуществляется не на фармацевтических заводах, а в условиях академического центра. В данном случае реализуется стратегия point of care (локальное производство, отвечающее требованиям качества GMP, GCP), когда CAR-T должны быть введены в том же медицинском учреждении, где и произведены. Чаще всего речь идет в том числе о конструкциях CAR, созданных академическими группами. Путь получения регистрационного одобрения для таких CAR-T окутан массой юридических деталей, но стандарты качества и безопасности сопоставимы с требованиями, предъявляемыми к промышленному производству. Регулирование таких

Таблица 1. Показания к использованию Т-клеток с химерным антигенным рецептором (CAR-T)

Table 1. Indications for the use of chimeric antigen receptor T cells (CAR-T)

CAR-T	Показания Indications
Тисагенлеклеусел Tisagenlecleucel	Рефрактерный В-ОЛЛ или ≥2 рецидивов В-ОЛЛ у детей и взрослых до 25 лет (включительно) Refractory B-ALL or ≥2 relapses of B-ALL in children and adults up to 25 years of age (inclusive)
	Р/р ДВКЛ, ВЛВСЗ, t-ФЛ после ≥2 линий системной терапии R/R DLBCL, HGBCL, t-FL after ≥2 lines of systemic therapy
	Р/р ФЛ после ≥2 линий системной терапии R/R FL after ≥2 lines of systemic therapy
Аксикабтаген цилолейсел Axicabtagene ciloleucel	Р/р ДВКЛ, ПМВКЛ, ВЛВСЗ, t-ФЛ после ≥1 линии системной терапии R/R DLBCL, PMBCL, HGBCL, t-FL after ≥1 lines of systemic therapy
	Р/р ФЛ после ≥2 линий системной терапии R/R FL after ≥2 lines of systemic therapy
Брексукабтаген аутолейсел Brexucabtagene autoleucel	Р/р мантийноклеточная лимфома после ≥2 линий системной терапии, включавших использование иБТК R/R mantle cell lymphoma after ≥2 lines of systemic therapy including the use of iBTK
	Р/р В-ОЛЛ взрослых R/R adults B-ALL
Лисокабтаген маралейсел Lisocabtagene maraleucel	Р/р ДВКЛ, ПМВКЛ, ВЛВСЗ, t-ФЛ после ≥1 линии системной терапии R/R DLBCL, PMBCL, HGBCL, t-FL after ≥1 lines of systemic therapy
	Р/р хронический лимфолейкоз после ≥2 линий системной терапии, включавших использование иБТК и ингибитор BCL-2 R/R chronic lymphocytic leukemia after ≥2 lines of systemic therapy, including the use of iBTK and a BCL-2 inhibitor
Идекабтаген виклейсел Idecabtagene vicleucel	Р/р ММ после ≥4 линий системной терапии, включавших иммуномодулирующий агент, ингибитор протеасом, анти-CD38-антитело R/R MM after ≥4 lines of systemic therapy, including an immunomodulatory agent, proteasome inhibitor, anti-CD38 antibody
Цилтакабтаген аутолейсел Ciltacabtagene autoleucel	ММ, рефрактерная к леналидомиду после ≥1 линии системной терапии MM refractory to lenalidomide after ≥1 line of systemic therapy

Примечание. В-ОЛЛ – В-клеточный острый лимфобластный лейкоз; р/р – рефрактерный/рецидивирующий; ДВКЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома; ВЛВСЗ – В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности; ФЛ – фолликулярная лимфома; t-ФЛ – трансформированная фолликулярная лимфома; ПМВКЛ – первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома; иБТК – ингибитор тирозинкиназы Брутона; ММ – множественная миелома.
Note. B-ALL – B-cell acute lymphoblastic leukemia; R/R – refractory/recurrent; DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma; HGBCL – high-grade B-cell lymphoma; FL – follicular lymphoma; t-FL – transformed follicular lymphoma; PMBCL – primary mediastinal large B-cell lymphoma; iBTK – Bruton's tyrosine kinase inhibitor; MM – multiple myeloma.

разработок в Европе осуществляется в соответствии с регламентом № 1394/2007 Европейского парламента и Совета от 13 ноября 2007 г. о лекарственных средствах передовой терапии [118].

Первым в мире академическим CAR-T, одобренным испанским регуляторным органом в 2021 г. в рамках госпитального исключения, стал varnimcabtagene autoleucel (ARI-0001, Клиническая больница Барселонны) для лечения рефрактерного/рецидивирующего В-ОЛЛ у пациентов в возрасте старше 25 лет. Varnimcabtagene autoleucel по своей структуре аналогичен tisagenlecleucel, но в качестве антигенраспозна-

ющего домена использована гибридома АЗВ1, а не FMC-63 [119].

В России первый клинический опыт по академическому производству и использованию CAR-T стал накапливаться в рамках инициативного международного исследования при поддержке немецкой компании Miltenyi Biotech. В НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева исследовательская группа во главе с Михаилом Александровичем Масчаном в партнерстве с зарубежными коллегами внедрила использование закрытых автоматизированных производственных

систем для создания анти-CD19 CAR-T (MB-CART 19.1). Это позволило в 2018 г. в России начать лечить детей с рефрактерном/рецидивирующим В-ОЛЛ с помощью CAR-T [120]. Компания Miltenyi Biotech поддерживает инициативные клинические исследования и локальное академическое производство по всему миру [120–122].

Однако не только Miltenyi Biotech разрабатывает технические решения и поддерживает академическую модель point of care. Так, компания Galapagos в сотрудничестве с CellPoint and AboundBio предлагает свою функционально закрытую автоматизированную производственную платформу для децентрализованной модели производства клеточной терапии [123, 124].

В нашей стране в 2023 г. появился регуляторный механизм академического производства и применения технологии CAR-T, который вступает в силу в 2024 г. [125], а также был зарегистрирован первый продукт tisagenlecleucel (CTL-019; Кимрайя) [126].

Технология CAR-T представляется весьма гибкой и успешно реализуемой, имеет большие перспективы в лечении как гематологических новообразований, со-

лидных опухолей, так и других тяжелых соматических заболеваний. И мы, гематологи, с нетерпением ждем реализации этой технологии и рады быть участниками этого движения.

Заключение

В настоящее время технология CAR-T может считаться вершиной терапии Т-клетками, представляя собой симбиоз генной терапии и клеточных технологий. Несмотря на трудности и испытания, с которыми столкнулись ученые и врачи при разработке CAR-T, их работа транслировалась в колоссальные по своей эффективности результаты лечения у прогностически неблагоприятной группы пациентов с различными заболеваниями. Хотя по-прежнему остается много проблем и ограничений, активно разрабатываются подходы к их преодолению, включающие модификации производственного процесса, структуры химерного рецептора, числа антигенраспознающих доменов, регуляцию активности CAR-T и не только. Поэтому в ближайшем будущем стоит ожидать расширения показаний для использования CAR-T и улучшения результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Павлова А.А., Масчан М.А., Пономарев В.Б. Адоптивная иммунотерапия генетически модифицированными Т-лимфоцитами, экспрессирующими химерные антигенные рецепторы. Онкогематология 2017;12(1):17–32. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-17-32
Pavlova A.A., Maschan M.A., Ponomarev V.B. Adoptive immunotherapy with genetically engineered T lymphocytes modified to express chimeric antigen receptors. Onkogematologiya = Oncohematology 2017;12(1):17–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-17-32
2. Razi S., Rezaei N. Introduction on cancer immunotherapy. In: Handbook of cancer and immunology. Ed. N. Rezaei. Springer, Cham, 2023. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-030-80962-1_180-1
3. Coley W.B. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893. Clin Orthop Relat Res 1991;(262):3–11.
4. Coley W.B. The Treatment of inoperable sarcoma by bacterial toxins (the mixed toxins of the *Streptococcus erysipelas* and the *Bacillus prodigiosus*). Proc R Soc Med 1910;3 (Surg Sect):1–48.
5. Pearl R. On the pathological relations between cancer and tuberculosis. Proc Soc Exp Biol Med 1928;26:73–5. DOI: 10.3181/00379727-26-4143
6. Billingham R.E., Brent L., Medawar P.B. Quantitative studies on tissue transplantation immunity. II. The origin, strength and duration of actively and adoptively acquired immunity. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1954;143(910):58–80. DOI: 10.1098/rspb.1954.00
7. Mitchison N.A. Passive transfer of transplantation immunity. Nature 1953;171(4345):267–8. DOI: 10.1038/171267b0
8. Gorer P.A. The genetic and antigenic basis of tumour transplantation. J Pathol Bacteriol 1937;44:691–7.
9. Snell G.D. Some recollections of Peter Gorer and his work on this fiftieth anniversary of his discovery of H-2. Immunogenetics 1986;24(6):339–40. DOI: 10.1007/BF00377948
10. Dausset J. Iso-leuco-anticorps [Iso-leuko-antibodies]. Acta Haematol 1958;20(1–4):156–66. DOI: 10.1159/000205478
11. Edelman G.M. Dissociation of γ -globulin. J Am Chem Soc 1959;81:3155–6.
12. Porter R.R. The hydrolysis of rabbit γ -globulin and antibodies with crystalline papain. Biochem J 1959;73(1):119–26. DOI: 10.1042/bj0730119
13. Miller J.F. Immunological function of the thymus. Lancet 1961;2(7205):748–9. DOI: 10.1016/s0140-6736(61)90693-6
14. Cooper M.D., Peterson R.D., Good R.A. Delineation of the thymic and bursal lymphoid systems in the chicken. Nature 1965;205:143–6. DOI: 10.1038/205143a0
15. Thomas E.D., Lochte H.J., Lu W.C., Ferrebee J.W. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. N Engl J Med 1957;257(11):491–6. DOI: 10.1056/NEJM195709122571102
16. Appelbaum F.R. Hematopoietic-cell transplantation at 50. N Engl J Med 2007;357(15):1472–5. DOI: 10.1056/NEJMp078166
17. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1990. Available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1990/summary/>
18. Mathe G., Amiel J.L., Schwarzenberg L. et al. Haematopoietic chimera in man after allogeneic (homologous) bone-marrow transplantation (control of the secondary syndrome. specific tolerance due to the chimerism). Br Med J 1963;2(5373):1633–5. DOI: 10.1136/bmj.2.5373.1633
19. Zinkernagel R.M., Doherty P.C. Restriction of *in vitro* T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system. Nature 1974;248(5450):701–2. DOI: 10.1038/248701a0

20. Shimonkevitz R., Kappler J., Marrack P., Grey H. Antigen recognition by H-2-restricted T cells. I. Cell-free antigen processing. *J Exp Med* 1983;158(2):303–16. DOI: 10.1084/jem.158.2.303
21. Townsend A.R., Gotch F.M., Davey J. Cytotoxic T cells recognize fragments of the influenza nucleoprotein. *Cell* 1985;42(2):457–67. DOI: 10.1016/0092-8674(85)90103-5
22. Reinherz E.L., Meuer S.C., Schlossman S.F. The human T cell receptor: analysis with cytotoxic T cell clones. *Immunol Rev* 1983;74:83–112. DOI: 10.1111/j.1600-065x.1983.tb01085.x
23. Morgan D.A., Ruscetti F.W., Gallo R. Selective *in vitro* growth of T lymphocytes from normal human bone marrows. *Science* 1976;193(4257):1007–8. DOI: 10.1126/science.181845
24. Gillis S., Smith K.A. Long term culture of tumour-specific cytotoxic T cells. *Nature* 1977;268(5616):154–6. DOI: 10.1038/268154a0
25. Yron I., Wood T.A.J., Spiess P.J., Rosenberg S.A. *In vitro* growth of murine T cells. V. The isolation and growth of lymphoid cells infiltrating syngeneic solid tumors. *J Immunol* 1980;125(1):238–45.
26. Lotze M.T., Grimm E.A., Mazumder A. et al. Lysis of fresh and cultured autologous tumor by human lymphocytes cultured in T-cell growth factor. *Cancer Res* 1981;41(11 Pt 1):4420–5.
27. Grimm E.A., Mazumder A., Zhang H.Z., Rosenberg S.A. Lymphokine-activated killer cell phenomenon. Lysis of natural killer-resistant fresh solid tumor cells by interleukin 2-activated autologous human peripheral blood lymphocytes. *J Exp Med* 1982;155(6):1823–41. DOI: 10.1084/jem.155.6.1823
28. Mulé J.J., Shu S., Schwarz S.L., Rosenberg S.A. Adoptive immunotherapy of established pulmonary metastases with LAK cells and recombinant interleukin-2. *Science* 1984;225(4669):1487–9. DOI: 10.1126/science.6332379
29. Mulé J.J., Shu S., Rosenberg S.A. The anti-tumor efficacy of lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin 2 *in vivo*. *J Immunol* 1985;135(1):646–52.
30. Lafreniere R., Rosenberg S.A. Successful immunotherapy of murine experimental hepatic metastases with lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin 2. *Cancer Res* 1985;45(8):3735–41.
31. Rosenberg S.A., Mulé J.J., Spiess P.J. et al. Regression of established pulmonary metastases and subcutaneous tumor mediated by the systemic administration of high-dose recombinant interleukin 2. *J Exp Med* 1985;161(5):1169–88. DOI: 10.1084/jem.161.5.1169
32. Rosenberg S.A., Terry W.D. Passive immunotherapy of cancer in animals and man. *Adv Cancer Res* 1977;25:323–88. DOI: 10.1016/s0065-230x(08)60637-5
33. Rosenberg S.A., Spiess P., Lafreniere R. A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. *Science* 1986;233(4770):1318–21. DOI: 10.1126/science.3489291
34. Fefer A. Immunotherapy and chemotherapy of Moloney sarcoma virus-induced tumors in mice. *Cancer Res* 1969;29(12):2177–83.
35. Glynn J.P., Halpern B.L., Fefer A. An immunochemotherapeutic system for the treatment of a transplanted Moloney virus-induced lymphoma in mice. *Cancer Res* 1969;29(3):515–20.
36. Rosenberg S.A., Lotze M.T., Muul L.M. et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1985;313(23):1485–92. DOI: 10.1056/NEJM198512053132327
37. Rosenberg S.A., Packard B.S., Aebersold P.M. et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *N Engl J Med* 1988;319(25):1676–80. DOI: 10.1056/NEJM198812223192527
38. Topalian S.L., Solomon D., Avis F.P. et al. Immunotherapy of patients with advanced cancer using tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2: a pilot study. *J Clin Oncol* 1988;6(5):839–53. DOI: 10.1200/JCO.1988.6.5.839
39. Weiden P.L., Flournoy N., Thomas E.D. et al. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N Engl J Med* 1979;300(19):1068–73. DOI: 10.1056/NEJM197905103001902
40. Kolb H.J., Mittermüller J., Clemm C. et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990;76(12):2462–5.
41. Kuwana Y., Asakura Y., Utsunomiya N. et al. Expression of chimeric receptor composed of immunoglobulin-derived V regions and T-cell receptor-derived C regions. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;149(3):960–8. DOI: 10.1016/0006-291x(87)90502-x
42. Gross G., Waks T., Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86(24):10024–8. DOI: 10.1073/pnas.86.24.10024
43. Weissman A.M., Baniyash M., Hou D. et al. Molecular cloning of the zeta chain of the T cell antigen receptor. *Science* 1988;239(4843):1018–21. DOI: 10.1126/science.3278377
44. Romeo C., Seed B. Cellular immunity to HIV activated by CD4 fused to T cell or Fc receptor polypeptides. *Cell* 1991;64(5):1037–46. DOI: 10.1016/0092-8674(91)90327-u
45. Irving B.A., Weiss A. The cytoplasmic domain of the T cell receptor zeta chain is sufficient to couple to receptor-associated signal transduction pathways. *Cell* 1991;64(5):891–901. DOI: 10.1016/0092-8674(91)90314-o
46. Letourneur F., Klausner R.D. T-cell and basophil activation through the cytoplasmic tail of T-cell-receptor zeta family proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(20):8905–9. DOI: 10.1073/pnas.88.20.8905
47. Romeo C., Amiot M., Seed B. Sequence requirements for induction of cytotoxicity by the T cell antigen/Fc receptor zeta chain. *Cell* 1992;68(5):889–97. DOI: 10.1016/0092-8674(92)90032-8
48. Huston J.S., Levinson D., Mudgett-Hunter M. et al. Protein engineering of antibody binding sites: recovery of specific activity in an anti-digoxin single-chain Fv analogue produced in *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85(16):5879–83. DOI: 10.1073/pnas.85.16.5879
49. Bird R.E., Hardman K.D., Jacobson J.W. et al. Single-chain antigen-binding proteins [published correction appears in *Science* 1989 Apr 28;244(4903):409]. *Science* 1988;242(4877):423–6. DOI: 10.1126/science.3140379
50. Eshhar Z., Waks T., Gross G., Schindler D.G. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90(2):720–4. DOI: 10.1073/pnas.90.2.720
51. Stancovski I., Schindler D.G., Waks T. et al. Targeting of T lymphocytes to Neu/HER2-expressing cells using chimeric single chain Fv receptors. *J Immunol* 1993;151(11):6577–82.
52. Brocker T., Peter A., Traunecker A., Karjalainen K. New simplified molecular design for functional T cell receptor. *Eur J Immunol* 1993;23(7):1435–9. DOI: 10.1002/eji.1830230705
53. Moritz D., Wels W., Mattern J., Groner B. Cytotoxic T lymphocytes with a grafted recognition specificity for ERBB2-expressing tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(10):4318–22. DOI: 10.1073/pnas.91.10.4318
54. Hwu P., Yang J.C., Cowherd R. et al. *In vivo* antitumor activity of T cells redirected with chimeric antibody/T-cell receptor genes. *Cancer Res* 1995;55(15):3369–73.
55. Wéijts M.E., Willemsen R.A., Valerio D. et al. Single chain Ig/ gamma gene-redredirected human T lymphocytes produce cytokines, specifically lyse tumor cells, and recycle lytic capacity. *J Immunol* 1996;157(2):836–43.
56. Gong M.C., Latouche J.B., Krause A. et al. Cancer patient T cells genetically targeted to prostate-specific membrane antigen specifically lyse prostate cancer cells and release cytokines in response to prostate-specific membrane antigen. *Neoplasia* 1999;1(2):123–7. DOI: 10.1038/sj.neo.7900018
57. Haynes N.M., Snook M.B., Trapani J.A. et al. Redirecting mouse CTL against colon carcinoma: superior signaling efficacy of single-chain variable domain chimeras containing TCR-zeta vs Fc epsilon RI-gamma. *J Immunol* 2001;166(1):182–7. DOI: 10.4049/jimmunol.166.1.182
58. Dudley M.E., Wunderlich J.R., Robbins P.F. et al. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation

- with antitumor lymphocytes. *Science* 2002;298(5594):850–4. DOI: 10.1126/science.1076514
59. Kershaw M.H., Westwood J.A., Parker L.L. et al. A phase I study on adoptive immunotherapy using gene-modified T cells for ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(20 Pt 1):6106–15. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1183
 60. Lamers C.H., Sleijfer S., Vulto A.G. et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with autologous T-lymphocytes genetically retargeted against carbonic anhydrase IX: first clinical experience. *J Clin Oncol* 2006;24(13):e20–2. DOI: 10.1200/JCO.2006.05.9964
 61. Park J.R., Digiusto D.L., Slovak M. et al. Adoptive transfer of chimeric antigen receptor re-directed cytolytic T lymphocyte clones in patients with neuroblastoma. *Mol Ther* 2007;15(4):825–33. DOI: 10.1038/sj.mt.6300104
 62. Till B.G., Jensen M.C., Wang J. et al. Adoptive immunotherapy for indolent non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma using genetically modified autologous CD20-specific T cells. *Blood* 2008;112(6):2261–71. DOI: 10.1182/blood-2007-12-128843
 63. Morgan R.A., Dudley M.E., Wunderlich J.R. et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science* 2006;314(5796):126–9. DOI: 10.1126/science.1129003
 64. Lenschow D.J., Walunas T.L., Bluestone J.A. CD28/B7 system of T cell costimulation. *Annu Rev Immunol* 1996;14:233–58. DOI: 10.1146/annurev.immunol.14.1.233
 65. Alvarez-Vallina L., Hawkins R.E. Antigen-specific targeting of CD28-mediated T cell co-stimulation using chimeric single-chain antibody variable fragment-CD28 receptors. *Eur J Immunol* 1996;26(10):2304–9. DOI: 10.1002/eji.1830261006
 66. Finney H.M., Lawson A.D., Bebbington C.R., Weir A.N. Chimeric receptors providing both primary and costimulatory signaling in T cells from a single gene product. *J Immunol* 1998;161(6):2791–7.
 67. Hombach A., Wiczarkowicz A., Marquardt T. et al. Tumor-specific T cell activation by recombinant immunoreceptors: CD3 zeta signaling and CD28 costimulation are simultaneously required for efficient IL-2 secretion and can be integrated into one combined CD28/CD3 zeta signaling receptor molecule [published correction appears in *J Immunol* 2004;173(1):695]. *J Immunol* 2001;167(11):6123–31. DOI: 10.4049/jimmunol.167.11.6123
 68. Maher J., Brentjens R.J., Gunset G. et al. Human T-lymphocyte cytotoxicity and proliferation directed by a single chimeric TCRzeta/CD28 receptor. *Nat Biotechnol* 2002;20(1):70–5. DOI: 10.1038/nbt0102-70
 69. Finney H.M., Akbar A.N., Lawson A.D. Activation of resting human primary T cells with chimeric receptors: costimulation from CD28, inducible costimulator, CD134, and CD137 in series with signals from the TCR zeta chain. *J Immunol* 2004;172(1):104–13. DOI: 10.4049/jimmunol.172.1.104
 70. Imai C., Mihara K., Andreansky M. et al. Chimeric receptors with 4-1BB signaling capacity provoke potent cytotoxicity against acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2004;18(4):676–84. DOI: 10.1038/sj.leu.2403302
 71. Milone M.C., Fish J.D., Carpenito C. et al. Chimeric receptors containing CD137 signal transduction domains mediate enhanced survival of T cells and increased antileukemic efficacy *in vivo* [published correction appears in *Mol Ther* 2015;23(7):1278]. *Mol Ther* 2009;17(8):1453–64. DOI: 10.1038/mt.2009.83
 72. Kochenderfer J.N., Wilson W.H., Janik J.E. et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood* 2010;116(20):4099–102. DOI: 10.1182/blood-2010-04-281931
 73. Brentjens R., Yeh R., Bernal Y. et al. Treatment of chronic lymphocytic leukemia with genetically targeted autologous T cells: case report of an unforeseen adverse event in a phase I clinical trial. *Mol Ther* 2010;18(4):666–8. DOI: 10.1038/mt.2010.31
 74. Brentjens R.J., Riviere I., Park J.H. et al. Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood* 2011;118(18):4817–28. DOI: 10.1182/blood-2011-04-348540
 75. Porter D.L., Levine B.L., Kalos M. et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia [published correction appears in *N Engl J Med* 2016;374(10):998]. *N Engl J Med* 2011;365(8):725–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1103849
 76. Melenhorst J.J., Chen G.M., Wang M. et al. Decade-long leukaemia remissions with persistence of CD4+CAR T cells [published correction appears in *Nature* 2022;612(7941):E22]. *Nature* 2022;602(7897):503–9. DOI: 10.1038/s41586-021-04390-6
 77. Grupp S.A., Kalos M., Barrett D. et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia [published correction appears in *N Engl J Med* 2016;374(10):998]. *N Engl J Med* 2013;368(16):1509–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1215134
 78. Emily is alive today because of cancer research. Available at: <https://emilywhiteheadfoundation.org/our-journey/>
 79. Maude S.L., Frey N., Shaw P.A. et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia [published correction appears in *N Engl J Med* 2016;374(10):998]. *N Engl J Med* 2014;371(16):1507–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1407222
 80. Maude S.L., Laetsch T.W., Buechner J. et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018;378(5):439–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866
 81. O’Leary M.C., Lu X., Huang Y. et al. FDA approval summary: tisagenlecleucel for treatment of patients with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res* 2019;25(4):1142–6. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2035
 82. Государственный реестр лекарственных цен. Регистрационное удостоверение препарата Кимрия. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9b10523c-a956-455d-bf97-ef27653f3e44 State register of medicine prices. Registration certificate of the drug Kymriah. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9b10523c-a956-455d-bf97-ef27653f3e44 (In Russ.).
 83. Kochenderfer J.N., Dudley M.E., Kassim S.H. et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol* 2015;33(6):540–9. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2025
 84. Neelapu S.S., Locke F.L., Bartlett N.L. et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(26):2531–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1707447
 85. FDA okays second CAR-T for Kite. *Nat Biotechnol* 2020;38(9):1012. DOI: 10.1038/s41587-020-0676-z
 86. Schuster S.J., Bishop M.R., Tam C.S. et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380(1):45–56. DOI: 10.1056/NEJMoa1804980
 87. Abramson J.S., Palomba M.L., Gordon L.I. et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020;396(10254):839–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31366-0
 88. Albanyan O., Chavez J., Munoz J. The role of CAR-T cell therapy as second line in diffuse large B-cell lymphoma. *Ther Adv Hematol* 2022;13:20406207221141511. DOI: 10.1177/20406207221141511
 89. Locke F.L., Miklos D.B., Jacobson C.A. et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386(7):640–54. DOI: 10.1056/NEJMoa2116133
 90. Kamdar M., Solomon S.R., Arnason J. et al. Lisocabtagene maraleucel *versus* standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet* 2022;400(10347):160]. *Lancet* 2022;399(10343):2294–308. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00662-6
 91. Bishop M.R., Dickinson M., Purtill D. et al. Second-line tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386(7):629–39. DOI: 10.1056/NEJMoa2116596

92. Wang M., Munoz J., Goy A. et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2020;382(14):1331–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1914347
93. Huang Z., Chavda V.P., Bezbaruah R. et al. CAR T-Cell therapy for the management of mantle cell lymphoma. *Mol Cancer* 2023;22(1):67. DOI: 10.1186/s12943-023-01755-5
94. Jacobson C.A., Chavez J.C., Sehgal A.R. et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(1):91–103. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00591-X
95. Fowler N.H., Dickinson M., Dreyling M. et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022;28(2):325–32. DOI: 10.1038/s41591-021-01622-0
96. Brentjens R.J., Davila M.L., Riviere I. et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med* 2013;5(177):177ra38. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005930
97. Lee D.W., Kochenderfer J.N., Stetler-Stevenson M. et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2015;385(9967):517–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61403-3
98. Shah B.D., Ghobadi A., Oluwole O.O. et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet* 2021;398(10299):491–502. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01222-8
99. Kalos M., Levine B.L., Porter D.L. et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med* 2011;3(95):95ra73. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002842
100. Gill S., Vides V., Frey N.V. et al. Anti-CD19 CAR T cells in combination with ibrutinib for the treatment of chronic lymphocytic leukemia [published correction appears in *Blood Adv* 2023;7(21):6567]. *Blood Adv* 2022;6(21):5774–85. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007317
101. Siddiqi T., Maloney D.G., Kenderian S.S. et al. Lisocabtagene maraleucel in chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (TRANSCEND CLL 004): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 study. *Lancet* 2023;402(10402):641–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01052-8
102. FDA Approves Lisocabtagene Maraleucel for Relapsed or Refractory CLL or SLL. Available at: <https://www.onclive.com/view/fda-approves-lisocabtagene-maraleucel-for-relapsed-or-refractory-cll-or-sll>
103. Yu B., Jiang T., Liu D. BCMA-targeted immunotherapy for multiple myeloma. *J Hematol Oncol* 2020;13(1):125. DOI: 10.1186/s13045-020-00962-7
104. Carpenter R.O., Evbuomwan M.O., Pittaluga S. et al. B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2013;19(8):2048–60. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2422
105. Raje N., Berdeja J., Lin Y. et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2019;380(18):1726–37. DOI: 10.1056/NEJMoa1817226
106. Martin T., Usmani S.Z., Berdeja J.G. et al. Ciltacabtagene autoleucel, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T-cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 2-year follow-up. *J Clin Oncol* 2023;41(6):1265–74. DOI: 10.1200/JCO.2022.00842
107. San-Miguel J., Dhakal B., Yong K. et al. Cilta-cell or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2023;389(4):335–47. DOI: 10.1056/NEJMoa2303379
108. ODAC Casts 11 to 0 Vote in Favor of Cilta-Cel in R/R Multiple Myeloma. Available at: <https://www.cancernetwork.com/view/odac-casts-11-to-0-vote-in-favor-of-cilta-cel-in-r-r-multiple-myeloma>
109. Zhang S., Gu C., Huang L. et al. The third-generation anti-CD30 CAR T-cells specifically homing to the tumor and mediating powerful antitumor activity. *Sci Rep* 2022;12(1):10488. DOI: 10.1038/s41598-022-14523-0
110. Hill L.C., Rouce R.H., Wu M.J. et al. Antitumor efficacy and safety of unedited autologous CD5.CAR T cells in relapsed/refractory mature T-cell lymphomas. *Blood* 2024;143(13):1231–41. DOI: 10.1182/blood.2023022204
111. Zhang Y., Li C., Du M. et al. Allogenic and autologous anti-CD7 CAR-T cell therapies in relapsed or refractory T-cell malignancies. *Blood Cancer J* 2023;13(1):61. DOI: 10.1038/s41408-023-00822-w
112. Xiang J., Devenport J.M., Carter A.J. et al. An “off-the-shelf” CD2 universal CAR-T therapy for T-cell malignancies. *Leukemia* 2023;37(12):2448–56. DOI: 10.1038/s41375-023-02039-z
113. Zhang M., Wei G., Zhou L. et al. GPRC5D CAR T cells (OriCAR-017) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (POLARIS): a first-in-human, single-centre, single-arm, phase 1 trial. *Lancet Haematol* 2023;10(2):e107–16. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00372-6
114. Brown C.E., Hibbard J.C., Alizadeh D. et al. Locoregional delivery of IL-13Rα2-targeting CAR-T cells in recurrent high-grade glioma: a phase 1 trial [published correction appears in *Nat Med* 2024]. *Nat Med* 2024. DOI: 10.1038/s41591-024-02875-1
115. Qi C., Gong J., Li J. et al. Claudin18.2-specific CAR T cells in gastrointestinal cancers: phase 1 trial interim results. *Nat Med* 2022;28(6):1189–98. DOI: 10.1038/s41591-022-01800-8
116. Müller F., Taubmann J., Bucci L. et al. CD19 CAR T-cell therapy in autoimmune disease – a case series with follow-up. *N Engl J Med* 2024;390(8):687–700. DOI: 10.1056/NEJMoa2308917
117. Zheng Z., Li S., Liu M. et al. Fine-tuning through generations: advances in structure and production of CAR-T therapy. *Cancers (Basel)* 2023;15(13):3476. DOI: 10.3390/cancers15133476
118. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/ALL/?uri=CELEX%3A32007R1394>
119. Trias E., Juan M., Urbano-Ispizua A., Calvo G. The hospital exemption pathway for the approval of advanced therapy medicinal products: an underused opportunity? The case of the CAR-T ARI-0001. *Bone Marrow Transplant* 2022;57(2):156–9. DOI: 10.1038/s41409-021-01463-y
120. Maschan M., Caimi P.F., Reese-Koc J. et al. Multiple site place-of-care manufactured anti-CD19 CAR-T cells induce high remission rates in B-cell malignancy patients. *Nat Commun* 2021;12(1):7200. DOI: 10.1038/s41467-021-27312-6
121. Kekre N., Hay K.A., Webb J.R. et al. CLIC-01: manufacture and distribution of non-cryopreserved CAR-T cells for patients with CD19 positive hematologic malignancies. *Front Immunol* 2022;13:1074740. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1074740
122. Sergeev V.S., Emelyanova N.V., Markelov V.V. et al. Production of autologous T-lymphocytes with anti-CD19 chimeric antigen receptor using an automated, completely closed and serum-free technological process. *Cell Ther Transplant* 2023;12(4):50–7.
123. A Galapagos company CellPoint. Available at: <https://www.glp.com/about-us/cellpoint/>
124. Kersten M.J., Saevens K., Beguin Y. et al. Seven-day vein-to-vein point-of-care manufactured CD19 CAR T cells (GLPG5101) in relapsed/refractory NHL: results from the phase 1 Atlanta-1 trial. *Blood* 2023;142 (Suppl 1):2113.
125. Российская газета. Федеральный закон от 4 августа 2023 года № 466-ФЗ «О внесении изменений в статью 4 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» и Федеральный закон «О биомедицинских клеточных продуктах». Доступно по: <https://rg.ru/documents/2023/08/08/fz466-site-dok.html> Russian newspaper. Federal Law of August 4, 2023 No. 466-FZ “On Amendments to Article 4 of the Federal Law “On the Circulation of Medicines” and the Federal Law “On Biomedical Cell Products”. Available at: <https://rg.ru/documents/2023/08/08/fz466-site-dok.html> (In Russ.).
126. Российская газета. Минздрав зарегистрировал лекарство от рака за 39 млн рублей. Доступно по: <https://rg.ru/2023/04/19/minzdrav-zaregistriroval-lekarstvo-ot-raka-za-39-mln-rublej.html> Russian newspaper. The Ministry of Health has registered a cancer drug for 39 million rubles. Available at: <https://rg.ru/2023/04/19/minzdrav-zaregistriroval-lekarstvo-ot-raka-za-39-mln-rublej.html> (In Russ.).

Благодарность. Авторы выражают благодарность Лепику Кириллу Викторовичу и Сергееву Владиславу Сергеевичу за научную консультацию и исправления в процессе написания рукописи.

Acknowledgment. The authors express their gratitude to Lepik Kirill Viktorovich and Sergeev Vladislav Sergeevich for scientific advice and corrections during the writing of the manuscript.

Вклад авторов

М.О. Попова, В.В. Маркелов: разработка дизайна исследования, анализ данных литературы по теме статьи, предоставление материалов, написание текста статьи, окончательное одобрение текста статьи.

Authors' contributions

M.O. Popova, V.V. Markelov: research design development, review of publications on the article topic, provision of materials, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.О. Попова / M.O. Popova: <https://orcid.org/0000-0001-8536-5495>

В.В. Маркелов / V.V. Markelov: <https://orcid.org/0009-0005-5537-6923>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-199-205>



Плазмобластная лимфома гипофиза у пациента с вирусом иммунодефицита человека: краткий обзор литературы и описание клинического наблюдения

Д.В. Мартынов¹, Т.Т. Валиев¹⁻³, А.А. Оджарова¹, Ю.Е. Рябухина⁴, П.А. Зейналова^{2, 4}, С.Н. Михайлова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23;

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

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

⁴Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Денис Владимирович Мартынов martynovmed@yandex.ru

Плазмобластная лимфома – редкое, агрессивное В-клеточное злокачественное новообразование с низкими показателями отдаленной выживаемости. Чаще всего встречается у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), но также регистрируются случаи, связанные с трансплантацией солидных органов, реже – у иммунокомпетентных пациентов. Заболевание чаще встречается у пациентов мужского пола (75 %) в возрасте от 8 до 62 лет (медиана возраста 50 лет). Очаг опухолевого поражения обычно локализуется в полости рта. К редким локализациям плазмобластной лимфомы относятся плевра, яички, молочные железы, легкие, кожа. В качестве казуистических зон поражения можно отметить центральную нервную систему.

В статье описан клинический случай плазмобластной лимфомы у ребенка с ВИЧ-инфекцией с редкой локализацией в хиазмально-селлярной области. Течение заболевания осложнилось вторичным гипокортицизмом и гипотиреозом, дефицитом соматотропного гормона и несхарным диабетом.

Ключевые слова: плазмобластная лимфома, вирус иммунодефицита человека, диагностика

Для цитирования: Мартынов Д.В., Валиев Т.Т., Оджарова А.А. и др. Плазмобластная лимфома гипофиза у пациента с вирусом иммунодефицита человека: краткий обзор литературы и описание клинического наблюдения. Онкогематология 2024;19(3):199–205.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-199-205>

Plasmablastic pituitary lymphoma in a patient with human immunodeficiency virus: brief review of the literature and clinical case report

D.V. Martynov¹, T.T. Valiev¹⁻³, A.A. Odzhарova¹, Yu.E. Ryabukhina⁴, P.A. Zeynalova^{2, 4}, S.N. Mikhailova¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

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

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁴Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Denis Vladimirovich Martynov martynovmed@yandex.ru

Plasmablastic lymphoma is a rare, aggressive B-cell malignancy with poor long-term survival. Plasmablastic lymphoma occurs most commonly in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV), but cases associated with solid organ transplantation have also been reported, less commonly plasmablastic lymphoma registers in immunocompetent patients. The disease is more common in male patients (75 %) aged from 8 to 62 years (median age 50 years), and most often the tumor lesions are localized in the oral cavity. Rare localizations of plasmablastic lymphoma include pleura, testicles, mammary glands, lungs, and skin. As casuistic areas of lesions, the central nervous system can be noted.

The article describes a clinical case of HIV-positive pediatric patient with rare plasmoblastic lymphoma of chiasmossellar zone. The disease was complicated with secondary hypocorticism and hypothyreosis, a deficiency of somatotrophic hormone and diabetes insipidus.

Keywords: plasmoblastic lymphoma, human immunodeficiency virus, diagnosis

For citation: Martynov D.V., Valiev T.T., Odzharova A.A. et al. Plasmablastic pituitary lymphoma in a patient with human immunodeficiency virus: brief review of the literature and clinical case report. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3):199–205. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-199-205>

Введение

Плазмобластная лимфома (ПБЛ) впервые была описана в 1997 г. Н.Д. Delecluse и соавт. у пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [1]. Позже случаи ПБЛ были отмечены после трансплантации органов, а также у пациентов с первичными иммунодефицитами, реже — у иммунокомпетентных пациентов [2].

Клетки ПБЛ характеризуются признаками иммунобластов с иммунологическими маркерами плазмочитарной дифференцировки, включая CD38, CD138, MUM1, Blimp1, XBP1 и MYC, с вариабельной экспрессией CD45, CD79a, EMA и CD30. Хотя обычно ПБЛ не экспрессирует маркеры В-клеток (CD20 и PAX5), CD20 может быть слабоположительным примерно в 10 % случаев [3, 4]. Постулированным нормальным клеточным аналогом опухолевого субстрата ПБЛ считается плазмобласт — крупная активированная В-клетка, которая подверглась соматической гипермутации и рекомбинации с переключением классов иммуноглобулинов и находится в процессе дифференцировки в плазматическую клетку [5].

Биологические основы лимфомагенеза при ПБЛ еще полностью не изучены. Современные данные свидетельствуют о тесной связи ПБЛ с иммунодефицитными состояниями [1, 6–8]. В рамках этого положения отмечена более частая регистрация случаев ПБЛ у ВИЧ-положительных пациентов и при других состояниях, сопровождающихся иммунодефицитом (первичные и развившиеся после трансплантации органов) [2, 9, 10].

При детальном анализе случаев ПБЛ среди иммунокомпетентных пациентов в значительном проценте обнаруживаются относительные признаки иммуносупрессии: аутоиммунные состояния, хронические заболевания, наличие в анамнезе злокачественных новообразований или возраст старше 60 лет, что ассоциировано с иммуносенесценцией (постепенное подавление иммунной реактивности из-за снижения количества наивных Т-лимфоцитов, накопления Т-клеток памяти и функциональных изменений В-клеток). В литературе представлены данные о 4 случаях, когда ПБЛ развилась на фоне местного воспаления. Только 5 % случаев ПБЛ, по данным Европейской ассоциации по изучению лимфом Lysa Group, развивались вне иммуносупрессии. ПБЛ может возникать у ВИЧ-поло-

жительных пациентов без выраженного иммуносупрессивного состояния. Так, более 50 % случаев ПБЛ у лиц с ВИЧ в этом исследовании были диагностированы на фоне приема комбинированной антиретровирусной терапии и с уровнем CD4 >200 клеток/мкл. Распространенность ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных случаев ПБЛ четко не определена и составляет 44 %, по данным некоторых научных обзоров, 63 % в реестре случаев National Cancer Data Base или 41 % в когорте Lysa Group [11, 12].

Высокий процент случаев ПБЛ связан с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ). Обнаружение малых РНК ВЭБ было описано у 80 % ВИЧ-положительных пациентов и примерно у 50 % ВИЧ-отрицательных. Это свидетельствует о важной роли ВЭБ в патогенезе ПБЛ [10–13]. Однако в представленных в литературе исследованиях приводятся и ВЭБ-отрицательные случаи ПБЛ. Следовательно, не всегда ВИЧ или ВЭБ индуцируют дополнительные паттерны экспрессии онкогенов при ПБЛ [14].

Помимо ассоциации ПБЛ с иммуносупрессией и ВЭБ, в ряде работ обнаружены генетические изменения, затрагивающие онкоген MYC, которые приводят к гиперэкспрессии белка MYC. Наиболее частыми изменениями являются транслокации MYC с генами иммуноглобулинов (в ~50 % случаев), а также амплификация MYC [15, 16]. Более того, гиперэкспрессия MYC может быть обнаружена с помощью иммуногистохимического исследования в значительной части случаев, что свидетельствует о центральной роли MYC в патогенезе ПБЛ [9, 17]. Также мутации в гене PRDM1, который кодирует белок Blimp1, были недавно описаны в 8 из 16 проанализированных случаев ПБЛ. Эти мутации в PRDM1 могут изменять регуляцию различных мишеней, включая MYC, при лимфомах [18]. В одном из исследований было обнаружено, что потеря экспрессии белка Blimp1 связана с гиперэкспрессией MYC и снижением экспрессии молекул опухолевого супрессора p53 при диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме ABC-типа [19].

Плазмобластная лимфома чаще встречается у мужчин (75 %). Средний возраст при постановке диагноза составляет около 50 лет, у ВИЧ-положительных пациентов он ниже — 40 лет, тогда как у пациентов без ВИЧ средний возраст превышает 50 лет. Это подтверждает концепцию о том, что возрастное старение может

играть существенную роль в отношении доли ВИЧ-отрицательных случаев ПБЛ. Наиболее частая локализация опухоли — экстранодальные органы головы и шеи (полость рта), желудочно-кишечный тракт, печень. Характерно вовлечение в опухолевый процесс костного мозга. Из других экстранодальных зон нередко поражаются челюсти, плевра, яички, молочные железы, легкие, кожа. Периферические лимфатические узлы поражаются при ПБЛ в половине всех случаев. Большинство пациентов имеют поздние стадии (III или IV) с частым вовлечением костного мозга и наличием В-симптомов (40 % пациентов). Однако отмечены различия в клинической картине больных с разным иммунологическим статусом. У ВИЧ-отрицательных пациентов локализация ПБЛ более разнообразна, чем у ВИЧ-положительных, а поражение костного мозга и В-симптомы встречаются реже. Вовлечение лимфатических узлов при постановке диагноза происходит редко, тогда как, по данным ряда авторов, оно описано в 30 % случаев ПБЛ после трансплантации органов [1, 6, 7, 9–11, 20–23].

Поскольку ПБЛ — редкая опухоль с крайне неблагоприятным прогнозом, до настоящего времени не существует единого стандарта терапии. Согласно рекомендациям NCCN (Национальная всеобщая онкологическая сеть), режим СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) не является схемой выбора. Неудачи лечения диктуют необходимость интенсификации терапии. В клинической практике нашли применение такие режимы, как ЕРОСН (этопозид, винкристин, доксорубин, циклофосфамид, преднизолон), CODOX-M/IVAC (чередование курсов CODOX-M (циклофосфамид, винкристин, доксорубин, высокие дозы (3000 мг/м²) метотрексата) и IVAC (ифосфамид, этопозид, высокие дозы (2000 мг/м²) цитарабина), hурег-CVAD (циклофосфамид, винкристин, доксорубин и дексаметазон чередуются с метотрексатом и цитарабином в высоких дозах) [5]. Традиционно педиатрические режимы блоковой терапии высокоагрессивных лимфоидных опухолей были адаптированы для лечения взрослых больных (протокол mNHL-BFM-90) [24].

Однако результаты применения и более интенсивных режимов противоопухолевой терапии пока остаются неудовлетворительными. Локальная лучевая терапия проводится в сочетании с химиотерапией. Тем не менее опыт использования облучения лимитирован малой выборкой больных. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в 1-й ремиссии может улучшить результаты лечения больных ПБЛ [3]. В исследовании, включившем 9 больных ПБЛ без сопутствующей ВИЧ-инфекции, при выполнении ауто-ТГСК 5-летняя общая выживаемость составила 60 %. Проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) больным ПБЛ, инфицированным ВИЧ, показало ограниченную эффективность. С учетом

плазмобластной дифференцировки опухолевых клеток предприняты попытки лечения ПБЛ препаратами, используемыми при множественной миеломе. В небольших сериях наблюдений показана эффективность ингибитора протеасом бортезомиба в монорежиме или в комбинации с химиотерапией [25].

Имеются сообщения о достижении временного противоопухолевого эффекта при рецидивах ПБЛ после применения иммуномодулирующего агента леналидомида. Данный препарат широко используется для лечения пациентов с множественной миеломой. В настоящее время имеются единичные сообщения о достижении кратковременного противоопухолевого эффекта при использовании леналидомида в монорежиме у пациентов с рефрактерной ПБЛ. Аналогично в 2 случаях описано достижение ремиссии ПБЛ при использовании леналидомида в сочетании с СНОР и леналидомида с циклофосфамидом и дексаметазоном [3].

Группа авторов описала вариабельную экспрессию CD30 при ПБЛ, составляющую в среднем около 30 % случаев. В публикациях есть описания применения брентуксимаба ведотина при рецидивах ПБЛ, но, несмотря на существование разнообразных лечебных подходов, результаты противоопухолевой терапии ПБЛ остаются неудовлетворительными [5].

Прогноз у пациентов с ПБЛ, как правило, неблагоприятный: медиана общей выживаемости составляет 6–19 мес, а четких различий между ВИЧ-положительными и ВИЧ-отрицательными пациентами нет [2, 6, 10–18, 20–23]. При анализе медианы выживаемости ВИЧ-положительных пациентов с ПБЛ было показано, что она составляет 10 мес, а при ВИЧ-отрицательном статусе — 11 мес. У пациентов с ПБЛ, развившейся после трансплантации органов, данный показатель составил 7 мес [2]. Несмотря на то что ВИЧ-статус, по-видимому, не определяет различий в прогнозе и выживаемости пациентов, некоторые исследователи отмечают, что у ВИЧ-положительных пациентов может быть лучший исход по сравнению с ВИЧ-отрицательными [11, 23]. Эта лучшая выживаемость может быть частично объяснена терапией CAR-T-клетками (chimeric antigen receptor of T cells) и более молодым возрастом ВИЧ-положительных пациентов по сравнению с ВИЧ-отрицательными больными, включенными в исследование [12].

Прогностическое влияние ВЭБ-статуса варьирует в зависимости от исследований и подгрупп пациентов. Некоторые авторы не обнаружили прогностических различий у ВЭБ-положительных пациентов, в то время как другие исследователи предполагают, что у ВЭБ-положительных пациентов прогноз может быть лучше, чем у ВЭБ-отрицательных [2, 23, 26].

Клинический случай

У пациента Р., 11 лет, с установленным бессимптомным инфекционным статусом, вызванным ВИЧ

(на фоне антиретровирусной терапии ламивудином), отмечались периодическая головная боль и общая слабость. После присоединения полидипсии и полиурии до 2,5 л/сут пациент был обследован в эндокринологическом центре. В течение года получал консервативное лечение.

Результаты контрольного обследования уровня гормонов в крови представлены в табл. 1. При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга обнаружено объемное образование хиазмально-селлярной области размером 17 × 22 × 30 мм. Установлен предварительный диагноз: опухоль хиазмально-селлярной области. Рекомендовано оперативное лечение. Течение заболевания сопровождали вторичный гипокортицизм, вторичный гипотиреоз, дефицит соматотропного гормона, несахарный диабет.

Через месяц после обследования пациенту была проведена резекция новообразования, гистологически верифицирована герминома. При пересмотре гистологических препаратов диагноз изменен на ПБЛ. При иммуногисто-

химическом исследовании отмечались экспрессия CD45, CD79a, CD20, выраженная диффузная реакция MUM и фокальная BCL6. При проведении гибридизации *in situ* обнаружена экспрессия EBER в клетках опухоли, что свидетельствовало о наличии в ядрах ДНК ВЭБ.

При последующих магнитно-резонансных томографиях головного мозга установлен продолженный рост злокачественного новообразования. В течение 10 месяцев родители пациента за медицинской помощью не обращались, пациент лечения не получал.

При обращении в НИИ детской онкологии и гематологии (НИИ ДОУГ) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина состояние пациента средней степени тяжести. Пациент предъявлял жалобы на слабость, головные боли, тошноту. Температура тела при осмотре 36,5 °С. Носовое дыхание не затруднено. При аускультации в легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. SpO₂ 98–99 %. Визуально область сердца не изменена. При аускультации тоны сердца ясные, ритм правильный. Мочеиспускание безболезненное, самостоятельное. Цвет мочи не изменен. Периферические лимфатические узлы при пальпации не увеличены. Живот правильной формы, не увеличен, при пальпации мягкий, безболезненный. Глазодвигательных нарушений нет. Чувствительность не нарушена. Лицо симметрично в покое и при мимике. Слух не нарушен. Глотание, фонация и подвижность мягкого неба не нарушены. Объем активных движений во всех конечностях в норме. При проведении пробы Ромберга устойчив.

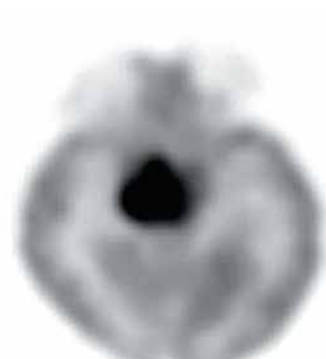
При позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), всего тела с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ) получены данные о наличии опухолевой ткани с гиперметаболической активностью ¹⁸F-ФДГ в образовании, расположенном в супраселлярной области (рис. 1, 2).

С учетом возрастающих рисков осложнений рекомендована госпитализация в максимально ранние сроки для проведения полихимиотерапии.

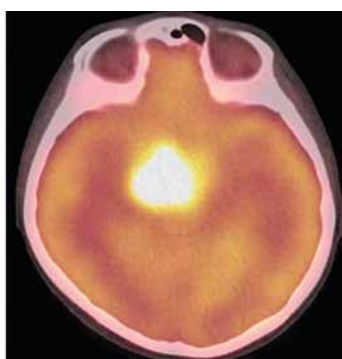
Таблица 1. Инициальные лабораторные данные пациента Р. при обследовании в эндокринологическом центре

Table 1. Initial laboratory data of patient R. during examination at the endocrinology center

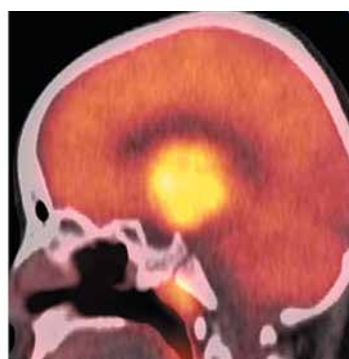
Показатель Parameter	Значение Value	Референсное значение Reference value
Тиреотропный гормон, мМЕ/мл Thyroid stimulating hormone, mIU/mL	3,98	0,58–3,59
Тироксин свободный (Т4), пмоль/л Free thyroxine (FT4), pmol/L	6,70	9–19,05
Кортизол, мкг/дл Cortisol, µg/dL	2,1	2,30–26,40
Инсулин, мкМЕ/мл Insulin, µIU/mL	1,20	3–20



Аксиальный срез /
Axial projection



Совмещенный аксиальный срез /
Combined axial projection



Совмещенный сагиттальный срез /
Combined sagittal projection

Рис. 1. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой больного Р.: определяется опухолевое образование хиазмально-селлярной области с гиперметаболической активностью
Fig. 1. Positron emission tomography combined with computed tomography with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose of patient R.: tumor mass of the chiasmatic zone with hypermetabolic activity is determined



Рис. 2. Позитронно-эмиссионная томография по методу проекций максимальной интенсивности всего тела: помимо очага в супраселлярной области (см. рис. 1), в других исследованных отделах без опухолевых очагов; реактивные изменения в верхних шейных и правом подмышечном лимфатических узлах

Fig. 2. Positron emission tomography using the whole body maximum intensity projection method: except for tumour in suprasellar region (Fig. 1) in other sides no tumour lesions; reactive changes in the upper cervical and right axillary lymph nodes

Несмотря на полученные рекомендации, родители пациента им не последовали. Больной получал лечение по месту жительства, где было проведено 6 курсов непрограммной полихимиотерапии, включавшей винкристин 1 мг, циклофосфамид 200 мг, доксорубицин 25 мг, метотрексат 1000 мг, эндолумбально — метотрексат 10 мг и цитарабин 20 мг. В ходе проведения химиотерапевтического этапа лечения инструментальный контроль размера опухолевого образования не выполнялся, его метаболический статус не оценивался. После завершения 6 курсов химиотерапии проведена лучевая терапия на головной мозг: разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная очаговая доза 36 Гр. После лучевой терапии пациенту был выполнен 7-й курс полихимиотерапии (винкристин 1,5 мг, циклофосфамид 1000 мг, доксорубицин 50 мг, метотрексат 1000 мг).

Через 1 мес после завершения терапии по месту жительства родители пациента обратились в НИИ ДООГ, где по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ констатируется прогрессирование заболевания. От предложенной госпитализации родители пациента отказались.

Обсуждение

Плазмобластная лимфома является редким и агрессивным морфоиммунологическим вариантом В-клеточных лимфом. По данным Всемирной организации здравоохранения, ПБЛ наиболее часто встречается при ВИЧ-инфекции, но значительная доля случаев приходится и на пациентов после трансплантации органов, а также на иммунокомпетентных больных. ПБЛ ассоциируется с ВЭБ, и более чем в 50 % случаев отмечена транслокация или амплификация гена *MYC*. Для по-

становки правильного диагноза решающее значение имеют осведомленность об этом заболевании, а также иммуногистохимическое исследование и корреляция с клиническими данными. Применяемая в настоящее время химиотерапия не дает хороших результатов, однако возможны длительные ремиссии. Многообещающими являются клинические исследования новых иммунотерапевтических средств и других препаратов, направленных на гены, участвующие в активации сигнального пути NF-κB, некоторые из которых уже проводятся с участием детей.

В зарубежной литературе ПБЛ была описана у 21 ребенка (из них 18 (85 %) мальчиков), средний возраст на момент обращения составил 10 лет. ВИЧ-положительными были 18 пациентов, ВИЧ-отрицательными — 3. Более 80 % детей имели позднюю стадию ПБЛ. Наиболее частой локализацией опухоли была полость рта (33 %).

Представленный в настоящей работе клинический случай ПБЛ гипопиза у ВИЧ-инфицированного ребенка является уникальным, поскольку ни в зарубежной, ни в отечественной литературе мы не встретили подобных описаний. К сожалению, непрограммная химиотерапия, проведенная больному по месту жительства, оказалась неэффективной. При лечении больного в НИИ ДООГ была бы проведена блоковая программа по протоколу B-NHL-BFM-95 (доза метотрексата 5000 мг/м²) с включением бортезомиба на фоне комбинированной антиретровирусной терапии и сопроводительной терапии.

В отечественной литературе М.В. Фирсова и соавт. представили случай ПБЛ у больного 19 лет с ВИЧ-отрицательным статусом. У пациента выявлена редкая локализация ПБЛ — первичное поражение костного мозга. В данном наблюдении с эффектом реализована программа интенсивного многокомпонентного лекарственного воздействия на опухоль с включением таргетных препаратов (бортезомиб, даратумумаб), а также с последовательной ауто- и алло-ТГСК [5].

В ряде клиник у пациентов с ПБЛ по-прежнему используется СНОР-подобная схема, которая в настоящее время признается недостаточно эффективной терапией 1-й линии. Исследования по улучшению прогноза у пациентов с ПБЛ на фоне ВИЧ-инфекции должны быть направлены на повышение эффективности именно 1-й линии терапии. По данным ранее опубликованных исследований, интенсивные режимы химиотерапии, контроль ВИЧ-инфекции, а также включение в первичное лечение бортезомиба параллельно с проводимой комбинированной антиретровирусной терапией могут улучшать прогноз ПБЛ. Консолидация 1-й ремиссии с помощью высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК может быть обоснованной рекомендацией при наличии чувствительности к противоопухолевому воздействию и удовлетворительном соматическом статусе пациента.

Эффективность терапии 2-й линии при ПБЛ на фоне ВИЧ-инфекции прогнозируемо значительно

ниже: общий ответ не достигает 40 %, а выживаемость в течение 1-го года составляет чуть более 30 %. Однако появление новых методов иммунотерапии (ниволумаб), их комбинаций с химиотерапией, иммуноконъюгатов (брентуксимаб ведотин) позволяет рассчитывать на больший успех, чем раньше. Возможно, эффективность иммунотерапии связана с экспрессией белка программируемой клеточной гибели (PD-1) и его лиганда (PD-L1) на опухолевых клетках и клетках микроокружения. В настоящее время до конца неясно влияние уровня экспрессии этих маркеров на эффективность иммунотерапии.

Единственным методом с потенциалом излечения, как и для многих других злокачественных опухолей кроветворной и лимфоидной тканей, является алло-ТГСК. Использование новых лекарственных средств во 2-й и последующих линиях терапии выглядит как перспективный способ подготовки к алло-ТГСК, так называемая мост-терапия. С учетом совершенствования технологии алло-ТГСК, накопленного опыта применения трансплантации у пациентов с другими неходжкинскими лимфомами, а также опыта прове-

дения алло-ТГСК у пациентов с ВИЧ-инфекцией можно полагать, что трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является перспективным методом лечения пациентов с ПБЛ на фоне ВИЧ-инфекции. В случае рецидива или прогрессирования ПБЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов после 1-й линии терапии следует рассматривать проведение алло-ТГСК с использованием новых лекарственных средств в качестве «мост-терапии».

Заключение

Плазмобластная лимфома является редкой и крайне агрессивной опухолью. Безусловно, требуются новые подходы к лечению этого заболевания. Интенсивная полихимиотерапия в сочетании с таргетными препаратами, а также проведение высокодозных методов с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток не обеспечивают длительный противоопухолевый эффект. Вероятно, изучение патобиологических механизмов, лежащих в основе патогенеза ПБЛ, будет способствовать лучшему пониманию биологии опухоли и персонализированному подбору противоопухолевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Delecluse H.J., Anagnostopoulos I., Dallenbach F. et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1997;89(4):1413–20.
- Morscio J., Dierickx D., Nijs J. et al. Clinicopathologic comparison of plasmablastic lymphoma in HIV-positive, immunocompetent, and posttransplant patients: single-center series of 25 cases and meta-analysis of 277 reported cases. *Am J Surg Pathol* 2014;38(7):875–86. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000234
- Lopez A., Abrisqueta P. Plasmablastic lymphoma: current perspectives. *Blood Lymphat Cancer* 2018;8:63–70. DOI: 10.2147/BLCTT.S142814
- Montes-Moreno S., Gonzalez-Medina A.R., Rodriguez-Pinilla S.M. et al. Aggressive large B-cell lymphoma with plasma cell differentiation: immunohistochemical characterization of plasmablastic lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma with partial plasmablastic phenotype. *Haematologica* 2010;95(8):1342–9. DOI: 10.3324/haematol.2009.016113
- Фирсова М.В., Соловьев М.В., Ковригина А.М. и др. Плазмобластная лимфома с первичным поражением костного мозга у пациента с ВИЧ-отрицательным статусом: обзор литературы и собственное клиническое наблюдение. *Клиническая онкогематология* 2022;15(4):356–64. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-4-356-364
- Firsova M.V., Solov'ev M.V., Kovrigina A.M. et al. Plasmablastic lymphoma with primary impairment of bone marrow in a HIV-negative patient: a literature review and a case report. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2022;15(4):356–64. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-4-356-364
- Dong H.Y., Scadden D.T., de Leval L. et al. Plasmablastic lymphoma in HIV-positive patients: an aggressive Epstein–Barr virus-associated extramedullary plasmacytic neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2005;29(12):1633–41. DOI: 10.1097/01.pas.0000173023.02724.1f
- Song M.K., Chung J.S., Shin H.J. et al. Clinical significance of metabolic tumor volume by PET/CT in stages II and III of diffuse large B cell lymphoma without extranodal site involvement. *Ann Hematol* 2012;91(5):697–703. DOI: 10.1007/s00277-011-1357-2
- Teruya-Feldstein J., Chiao E., Filippa D.A. et al. CD20-negative large-cell lymphoma with plasmablastic features: a clinically heterogeneous spectrum in both HIV-positive and -negative patients. *Ann Oncol* 2004;15(11):1673–9. DOI: 10.1093/annonc/mdh399
- Loghavi S., Alayed K., Aladily T.N. et al. Stage, age, and EBV status impact outcomes of plasmablastic lymphoma patients: a clinicopathologic analysis of 61 patients. *J Hematol Oncol* 2015;8:65. DOI: 10.1186/s13045-015-0163-z
- Castillo J.J., Bibas M., Miranda R.N. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood* 2015;125(15):2323–30. DOI: 10.1182/blood-2014-10-567479
- Tchernonog E., Faurie P., Coppo P. et al. Clinical characteristics and prognostic factors of plasmablastic lymphoma patients: analysis of 135 patients from the LYSA group. *Ann Oncol* 2017;28(4):843–8. DOI: 10.1093/annonc/mdw684
- Qunaj L., Castillo J.J., Olszewski A.J. Survival of patients with CD20-negative variants of large B-cell lymphoma: an analysis of the National Cancer Data Base. *Leuk Lymphoma* 2018;59(6):1375–83. DOI: 10.1080/10428194.2017.1387912
- Castillo J.J., Furman M., Beltrán B.E. et al. Human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 2012;118(21):5270–7. DOI: 10.1002/cncr.27551
- Chapman J., Gentles A.J., Sujoy V. et al. Gene expression analysis of plasmablastic lymphoma identifies downregulation of B-cell receptor signaling and additional unique transcriptional programs. *Leukemia* 2015;29(11):2270–3. DOI: 10.1038/leu.2015.109
- Válera A., Balagué O., Colomo L. et al. IG/MYC rearrangements are the main cytogenetic alteration in plasmablastic lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2010;34(11):1686–94. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181f3e29f
- Bogusz A.M., Seegmiller A.C., Garcia R. et al. Plasmablastic lymphomas with MYC/IgH rearrangement: report of three cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 2009;132(4):597–605. DOI: 10.1309/AJCPFUR1BK0UODTS

17. Valera A., Colomo L., Martínez A. et al. ALK-positive large B-cell lymphomas express a terminal B-cell differentiation program and activated STAT3 but lack MYC rearrangements. *Mod Pathol* 2013;26(10):1329–37. DOI: 10.1038/modpathol.2013.73
18. Montes-Moreno S., Martínez-Magunacelaya N., Zecchini-Barrese T. et al. Plasmablastic lymphoma phenotype is determined by genetic alterations in MYC and PRDM1. *Mod Pathol* 2017;30(1):85–94. DOI: 10.1038/modpathol.2016.162
19. Xia Y., Xu-Monette Z.Y., Tzankov A. et al. Loss of PRDM1/BLIMP-1 function contributes to poor prognosis of activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* 2017;31(3):625–36. DOI: 10.1038/leu.2016.243
20. Colomo L., Loong F., Rives S. et al. Diffuse large B-cell lymphomas with plasmablastic differentiation represent a heterogeneous group of disease entities. *Am J Surg Pathol* 2004;28(6):736–47. DOI: 10.1097/01.pas.0000126781.87158.e3
21. Harmon C.M., Smith L.B. Plasmablastic lymphoma: a review of clinicopathologic features and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140(10):1074–8. DOI: 10.5858/arpa.2016-0232-RA
22. Marini C., Baldaia H., Trigo F. et al. Transformation of a previously diagnosed diffuse large B-cell lymphoma to plasmablastic lymphoma. *Am J Hematol* 2016;91(8):E324. DOI: 10.1002/ajh.24375
23. Castillo J.J., Winer E.S., Stachurski D. et al. Clinical and pathological differences between human immunodeficiency virus-positive and human immunodeficiency virus-negative patients with plasmablastic lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2010;51(11):2047–53. DOI: 10.3109/10428194.2010.516040
24. Барях Е.А., Кременецкая А.М., Кравченко С.К. и др. Новый короткий высокоинтенсивный протокол терапии Беркиттоподобной лимфомы взрослых БПЛ-М-04: промежуточные результаты. *Гематология и трансфузиология* 2006;51(6):3–11. Baryakh E.A., Kremenetskaya A.M., Kravchenko S.K. et al. New short high-intensity treatment protocol for adult Burkitt-like lymphoma BPL-M-04: interim results. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2006;51(6):3–11. (In Russ.).
25. Castillo J.J., Guerrero-García T., Baldini F. et al. Bortezomib plus EPOCH is effective as frontline treatment in patients with plasmablastic lymphoma. *Br J Haematol* 2019;184(4):679–82. DOI: 10.1111/bjh.15156
26. Schommers P., Wyen C., Hentrich M. et al. Poor outcome of HIV-infected patients with plasmablastic lymphoma: results from the German AIDS-related lymphoma cohort study. *AIDS* 2013;27(5):842–5. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32835e069d

Вклад авторов

Д.В. Мартынов: сбор данных, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме;

Т.Т. Валиев, Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова, С.Н. Михайлова: разработка концепции и дизайна исследования, анализ научного материала, научное и литературное редактирование статьи;

А.А. Оджарова: подготовка и предоставление результатов инструментальных методов исследования, дополнение текста статьи.

Authors' contributions

D.V. Martynov: data collection, analysis of scientific material, review of publications on the article topic, preparation of the reference list, article writing, summary writing;

T.T. Valiev, Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova, S.N. Mikhailova: concept and design development, analysis of scientific material, scientific and literary editing;

A.A. Odzharova: preparation and presentation of the instrumental methods results, supplement of the article text.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. Мартынов / D.V. Martynov: <https://orcid.org/0000-0003-0814-4941>

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

А.А. Оджарова / A.A. Odzharova: <https://orcid.org/0000-0003-3576-6156>

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

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

С.Н. Михайлова / S.N. Mikhailova: <https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>

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/10.17650/1818-8346-2024-19-3-206-214>

COVID-19 у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами

Т.С. Чуднова^{1,2}, Е.Н. Мисюрина^{1,2}, Е.А. Барях¹⁻⁴, Т.Н. Толстых^{1,2}, Л.Т. Шимановская¹, Д.Э. Гаглоева^{1,2},
Е.И. Желнова¹, А.Б. Макешова^{1,2}, К.В. Яцков¹, Е.Н. Зотина^{1,2}, Д.Д. Иванова¹, М.А. Мингалимов^{1,2},
О.Л. Кочнева¹, Е.Ю. Гришина¹, В.Н. Якимец¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3;

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

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/3, стр. 1;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Татьяна Сергеевна Чуднова chudnova.t.s@gmail.com

Введение. Больные острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) в течение пандемии коронавирусной инфекции являлись наиболее уязвимой группой пациентов в отношении рисков тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19. Вторичный иммунодефицит на фоне течения острого лейкоза, а также противоопухолевого лечения предрасполагает к развитию более тяжелого течения инфекции, а также длительной персистенции SARS-CoV-2 даже после полного регресса симптомов COVID-19. Несмотря на то что с появлением штамма SARS-CoV-2 «Омикрон» коронавирусная инфекция стала протекать преимущественно в легкой форме, COVID-19 у пациентов с ОЛЛ все еще остается актуальной проблемой.

Цель исследования – провести оценку госпитальной выживаемости пациентов с ОЛЛ и сопутствующей коронавирусной инфекцией, выявить предикторы летального исхода и оценить влияние программной противоопухолевой терапии на исход в данной когорте пациентов.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ пациентов с ОЛЛ, госпитализированных в Городскую клиническую больницу № 52 с диагнозом коронавирусной инфекции с февраля 2020 г. по декабрь 2022 г. Диагностика и лечение пациентов проводились в соответствии с действующими на момент госпитализации временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Проведены однофакторный и многофакторный регрессионный анализ в целях выявления предикторов летального исхода у пациентов с ОЛЛ и COVID-19, анализ выживаемости методом Каплана–Мейера с построением кривых выживаемости. Статистически значимым считали $p < 0,05$.

Результаты. В исследование включены 60 пациентов (30 мужчин и 30 женщин) с ОЛЛ и сопутствующей коронавирусной инфекцией. Медиана возраста составила 42 года. Крайне тяжелое течение коронавирусной инфекции наблюдалось у 25 % пациентов в 2020–2021 гг. и у 5 % пациентов в 2022 г. Химиотерапия проводилась 45 пациентам за месяц до госпитализации по поводу COVID-19, 23 пациентам – в период госпитализации. Госпитальная летальность составила 25 % (11 пациентов в 2020 г., 4 пациента в 2021 г.). Причиной летального исхода в 9 (60 %) случаях явилось тяжелое течение коронавирусной инфекции; 4 (27 %) пациента скончались в результате тяжелых бактериальных осложнений, 2 (13 %) – в связи с прогрессированием ОЛЛ. При многофакторном регрессионном анализе статистически значимое влияние на исход заболевания оказали следующие предикторы: рецидив ОЛЛ, отсутствие сероконверсии на момент исхода (уровень анти-SARS-CoV-2 IgG на момент исхода < 50 ЕД/мл). При анализе влияния на исход заболевания химиотерапии, проведенной за месяц до госпитализации с диагнозом коронавирусной инфекции или в период госпитализации, статистически значимые значения не получены ни для одного из факторов.

Заключение. С учетом полученных результатов и международных рекомендаций по лечению пациентов с ОЛЛ и COVID-19 решение вопроса о проведении программного противоопухолевого лечения пациентов с ОЛЛ при обнаружении РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции в мазке из ротоглотки должно приниматься индивидуально в зависимости от возраста пациента, клинических проявлений коронавирусной инфекции, статуса ОЛЛ и этапа противоопухолевой терапии. С учетом сниженного противовирусного ответа у пациентов с ОЛЛ особое внимание должно уделяться профилактике заражения SARS-CoV-2, а в случае развития заболевания необходимо рассматривать методы пассивной иммунизации (вируснейтрализующие моноклональные антитела) в качестве противовирусной терапии.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, коронавирусная инфекция, химиотерапия

Для цитирования: Чуднова Т.С., Мисюрина Е.Н., Барях Е.А. и др. COVID-19 у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами. Онкогематология 2024;19(3):206–14.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-206-214>

COVID-19 in patients with acute lymphoblastic leukemia

T.S. Chudnova^{1,2}, E.N. Misyurina^{1,2}, E.A. Baryakh^{1–4}, T.N. Tolstykh^{1,2}, L.T. Shimanovskaya¹, D.E. Gagloeva^{1,2}, E.I. Zhelnova¹, A.B. Makeshova^{1,2}, K.V. Yatskov¹, E.N. Zotina^{1,2}, D.D. Ivanova¹, M.A. Mingalimov^{1,2}, O.L. Kochneva¹, E.Yu. Grishina¹, V.N. Yakimets¹

¹City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department; 3 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia;

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

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/3 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

Contacts: Tatyana Sergeevna Chudnova chudnova.t.s@gmail.com

Background. Patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) have been the most vulnerable group of patients at risk of severe and extremely severe COVID-19 throughout the coronavirus pandemic. Secondary immunodeficiency due to acute leukemia, as well as antitumor treatment, predisposes to the development of a more severe infection, as well as long-term SARS-CoV-2 persistence even after complete regression of COVID-19 symptoms. Thus, although after the emergence of the SARS-CoV-2 Omicron variant, coronavirus infection began to occur predominantly in a mild form, COVID-19 in ALL patients remains an urgent problem.

Aim. To assess hospital survival of patients with ALL and concomitant coronavirus infection, to identify predictors of death and to evaluate the impact of program antitumor therapy on the outcome in this cohort of patients.

Materials and methods. A retrospective analysis of ALL patients hospitalized in City Clinical Hospital No. 52 with coronavirus infection from February 2020 to December 2022 was conducted. Diagnosis and treatment of patients were carried out in accordance with valid at the time of hospitalization temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)". Univariate and multivariate regression analyses were performed to identify predictors of mortality in patients with ALL and COVID-19. Survival analysis was performed using the Kaplan–Meier method. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results. The study included 60 patients with ALL and concomitant coronavirus infection (30 men and 30 women). The median age was 42 years. Extremely severe coronavirus infection was observed in 25 % of patients in 2020–2021 and in 5 % of patients in 2022. Forty five patients received chemotherapy a month before hospitalization for COVID-19, 23 patients – during hospitalization. In-hospital mortality was 25 % (11 patients in 2020, 4 patients in 2021). The cause of death in 9 (60 %) cases was severe coronavirus infection; 4 (27 %) patients died as a result of severe bacterial complications, 2 (13 %) – due to ALL progression. In multivariate regression analysis, the following predictors had a statistically significant impact on the outcome: ALL relapse, absence of seroconversion at the time of outcome (anti-SARS-CoV-2 IgG level at the time of outcome < 50 U/mL). When analyzing the impact of chemotherapy administered a month before or during hospitalization due to coronavirus infection, statistically significant values were not obtained for any of the factors.

Conclusion. Considering the obtained results and international recommendations for the treatment of ALL patients with COVID-19, the decision on antitumor treatment for ALL patients when SARS-CoV-2 RNA is detected by polymerase chain reaction in an oropharyngeal swab should be made individually depending on the patient's age, clinical manifestations of coronavirus infection, ALL status and the antitumor therapy phase. In addition, given the reduced antiviral response in ALL patients, special attention should be paid to the prevention of SARS-CoV-2 infection, and in case of disease development, passive immunization methods (virus-neutralizing monoclonal antibodies) should be considered as antiviral therapy.

Keywords: adult acute lymphoblastic leukemia, coronavirus disease, chemotherapy

For citation: Chudnova T.S., Misyurina E.N., Baryakh E.A. et al. COVID-19 in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3):206–14. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-206-214>

Введение

В период пандемии COVID-19 пациенты с онкогематологическими заболеваниями составляли одну из наиболее уязвимых групп в отношении рисков развития тяжелого и крайне тяжелого течения коронавирусной инфекции [1]. Среди них пациенты

с острыми лейкозами имели наиболее неблагоприятный прогноз и наиболее высокие показатели летальности от COVID-19 [2–4]. Летальность в группе взрослых пациентов с острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) составляла от 11 до 33 % в разные волны пандемии [3–5], тогда как в общей популяции

смертность от коронавирусной инфекции составляла около 10 % в первые волны пандемии и 1–2 % начиная с 2022 г., когда в популяции стал преобладать штамм SARS-CoV-2 «Омикрон» [6].

Пожилой возраст, сопутствующая кардиальная патология, метаболический синдром, а также отсутствие ремиссии острого лейкоза явились независимыми факторами риска тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 в когорте пациентов с острыми лейкозами [7]. Особую группу пациентов онкогематологического профиля составляют те, кто получил CAR-T-клеточную терапию, и реципиенты аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, имеющие наиболее высокие риски развития тяжелого течения коронавирусной инфекции [8, 9].

Несмотря на окончание пандемии, продолжают выявляться случаи заражения SARS-CoV-2. С появлением в 2022 г. штамма «Омикрон» значительно снизилась летальность от COVID-19, заболевание стало протекать в более легкой форме [6]. Однако пациенты с ОЛЛ по-прежнему имеют высокий риск заражения SARS-CoV-2 и развития клинически значимых форм коронавирусной инфекции в связи с вторичным иммунодефицитом на фоне основного заболевания и противоопухолевого лечения. В данной когорте пациентов чаще отмечаются длительная персистенция SARS-CoV-2, а также отсутствие сероконверсии после перенесенной инфекции или вакцинации от COVID-19, что, в свою очередь, может приводить к случаям реинфекции SARS-CoV-2 и препятствовать проведению программной противоопухолевой терапии [10].

На данный момент не существует российских клинических рекомендаций по лечению пациентов с COVID-19 и ОЛЛ. На протяжении всей пандемии данная когорта пациентов получала лечение согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Также не определена тактика специфической противоопухолевой терапии у данных пациентов. Решение о проведении/прерывании программной химиотерапии в течение пандемии COVID-19 оставалось на усмотрение лечащего врача.

В данной статье представлен опыт гематологической службы Городской клинической больницы № 52 в лечении пациентов с ОЛЛ и коронавирусной инфекцией.

Цель исследования — провести оценку госпитальной выживаемости пациентов с ОЛЛ и сопутствующей коронавирусной инфекцией, выявить предикторы летального исхода и оценить влияние программной противоопухолевой терапии на исход в данной когорте пациентов.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты в возрасте 18–77 лет с диагнозом ОЛЛ и подтвержденной коронавирусной инфекцией, получавшие стационарное

лечение в Городской клинической больнице № 52 в период с февраля 2020 по декабрь 2022 г. Верификацию коронавирусной инфекции проводили на основании выявления РНК SARS-CoV-2 в мазке из ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или характерного для вирусной пневмонии рентгенологического паттерна (очаги «матового стекла») по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК). Степень тяжести коронавирусной инфекции определяли объемом поражения ткани легких: КТ-1 — <25 %, КТ-2 — 25–50 %, КТ-3 — 50–75 %, КТ-4 — >75 %. Всем пациентам при поступлении выполняли следующий объем исследований: мазок из ротоглотки с последующим исследованием методом ПЦР, исследование уровня антиковидных антител (IgM, IgG), клинический анализ крови, биохимический анализ крови (с обязательным исследованием уровня С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, ферритина), коагулограмма, КТ ОГК. Повторное ПЦР-исследование мазка из ротоглотки проводили на 3-й и 7-й дни госпитализации. При персистенции SARS-CoV-2 на 7-й день терапии далее ПЦР-исследование выполняли каждые 3 дня до получения 2 отрицательных результатов. Повторное исследование уровня антиковидных антител проводили через 7 дней от момента поступления в стационар и при выписке из стационара. Положительным считался уровень анти-SARS-CoV-2 IgM >2 ЕД/мл, анти-SARS-CoV-2 IgG >20 ЕД/мл. Контрольную КТ ОГК выполняли через 5 дней после госпитализации для оценки динамики пневмонии (и далее раз в 5 дней до достижения положительной динамики пневмонии по данным КТ ОГК) или для исключения присоединения вирусной пневмонии у пациентов, у которых отсутствовали ее признаки на момент поступления. Терапию коронавирусной инфекции проводили в соответствии с действующими на момент госпитализации пациента временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Химиотерапию в период госпитализации проводили пациентам, у которых была начата индукционная терапия в других лечебных учреждениях, а также пациентам с впервые выявленным ОЛЛ при длительной персистенции SARS-CoV-2 и отсутствии/регрессе симптомов коронавирусной инфекции, в том числе при положительной динамике лабораторных маркеров системной воспалительной реакции и положительной рентгенологической динамике вирусной пневмонии по данным КТ ОГК. Также химиотерапию проводили при длительной персистенции SARS-CoV-2 у пациентов на этапах консолидирующей и поддерживающей химиотерапии при отсутствии клинических проявлений COVID-19. Персистирующее течение коронавирусной инфекции диагностировали при выявлении положительного результата ПЦР-исследования на SARS-CoV-2 на 14-й день от момента госпитализации. Химиотерапевтическое лечение ОЛЛ было приостановлено

на период госпитализации по поводу COVID-19 у пациентов в ремиссии заболевания на этапе консолидирующей и поддерживающей терапии, а также отложено начало индукционной терапии у пациентов с впервые выявленным ОЛЛ при отсутствии длительной персистенции SARS-CoV-2 и возможности в кратчайшие сроки начать химиотерапию в условиях «чистого» гематологического стационара. Программное химиотерапевтическое лечение было прервано в случае развития тяжелого и крайне тяжелого течения коронавирусной инфекции, а также при развитии тяжелых септических осложнений.

Статистический анализ выполнен с применением программного обеспечения для обработки данных Python 3.11. В целях выявления предикторов госпитальной летальности проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ методом логистической регрессии Фирта для малых выборок. В многофакторный анализ включены переменные, показавшие статистическую значимость при однофакторном анализе. Переменные «сепсис», «степень тяжести вирусной пневмонии КТ-4», «госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии» и «год пандемии 2020» не включены в многофакторный анализ в связи с полной предсказуемостью модели при их включении. Для всех переменных, включенных в однофакторный и многофакторный регрессионный анализ, рассчитывали показатель отношения шансов. Статистически значимым считали значение $p < 0,05$.

Также проведен анализ госпитальной выживаемости методом Каплана–Майера с построением кривых выживаемости для следующих предикторов: химиотерапия, проведенная за месяц до госпитализации по поводу COVID-19, химиотерапия, проведенная на фоне COVID-19, наличие/отсутствие защитного титра антител к SARS-CoV-2 на момент исхода госпитализации. Для оценки уровня статистической значимости использовали *log-rank*-тест с расчетом значения p . Статистически значимым считали значение $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены 60 пациентов с ОЛЛ и подтвержденной коронавирусной инфекцией (30 мужчин, 30 женщин). Медиана возраста составила 42 (18–77) года. За период наблюдения в Городскую клиническую больницу № 52 госпитализированы с диагнозом ОЛЛ и COVID-19 25 пациентов в 2020 г., 15 – в 2021 г. и 20 – в 2022 г., из них 35 пациентов с Ph-негативным В-ОЛЛ, 10 – с Ph-позитивным ОЛЛ и 15 – с Т-ОЛЛ.

На момент госпитализации у 28 пациентов наблюдалась ремиссия острого лейкоза, у 13 верифицирован рецидив заболевания, 19 пациентам диагноз ОЛЛ поставлен впервые. Медиана длительности госпитализации составила 13 (3–79) дней.

На момент поступления у 15 (25 %) пациентов отмечалась лихорадка (температура $>39^{\circ}\text{C}$). Дыхательная недостаточность I степени наблюдалась у 5 (8 %) па-

циентов, II степени – у 3 (5 %), III степени – у 14 (23 %). В период госпитализации 32 (53 %) пациента находились в состоянии миелотоксического агранулоцитоза, у 18 (30 %) отмечалось развитие сепсиса. Госпитализация в отделение реанимации потребовалась 20 (33 %) пациентам, а 23 % пациентов, у которых отмечалась дыхательная недостаточность III степени, потребовалось проведение искусственной вентиляции легких.

У 39 (65 %) пациентов отмечалось развитие вторичных бактериальных инфекций, в связи с чем им проводилась антибактериальная терапия; у 15 (25 %) отмечалось развитие грибковых инфекций различной локализации. Частота развития тяжелого и крайне тяжелого течения вирусной пневмонии представлена в табл. 1. Тяжелое и крайне тяжелое поражение ткани легких преобладало в 2020–2021 гг., тогда как в 2022 г. в более чем половине всех случаев госпитализации по поводу коронавирусной инфекции болезнь протекала в легкой форме, без присоединения вирусной пневмонии по данным компьютерной томографии. Медиана выявления положительного результата ПЦР-теста на SARS-CoV-2 составила 11 (2–48) дней. У 25 (42 %) пациентов наблюдалась персистенция вируса более 14 дней.

Таблица 1. Степень тяжести вирусной пневмонии у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами и COVID-19 в зависимости от года пандемии

Table 1. Severity of viral pneumonia in patients with acute lymphoblastic leukemia and COVID-19 depending on the year of the pandemic

Степень тяжести Severity	n (%)	
	2020–2021 гг. 2020–2021	2022 г. 2022
КТ-0 CT-0	2 (6)	13 (62)
КТ-1 CT-1	8 (25)	5 (24)
КТ-2 CT-2	11 (35)	2 (9)
КТ-3 CT-3	3 (9)	0
КТ-4 CT-4	8 (25)	1 (5)

Химиотерапию получали 45 пациентов в течение месяца до момента манифестации COVID-19, 23 пациента – в период госпитализации по поводу коронавирусной инфекции, из них 10 пациентов получали индукционную терапию (8 – по протоколу ОЛЛ-2016, 1 – с диагнозом В-ОЛЛ по протоколу HyperCVAD и 1 – по протоколу ОЛЛ-2009 старшей возрастной группы). Также 2 пациентам проводилась консолидирующая терапия (1 – по протоколу ОЛЛ-2009, 1 – по протоколу

HyperCVAD), 3 — поддерживающая терапия (2 — по протоколу ОЛЛ-2016, 1 — по протоколу Ph+ ОЛЛ-2012). Противорецидивную терапию получали 7 пациентов (у 2 пациентов с 1-м поздним рецидивом В-ОЛЛ начата индукция по протоколу ОЛЛ-2016, у 1 пациента с 2-м ранним рецидивом В-ОЛЛ и у 1 с 3-м ранним рецидивом Т-ОЛЛ — терапия по протоколу ЛБ-М-04, у 1 пациента с 1-м ранним рецидивом В-ОЛЛ — терапия по протоколу «бортезомиб + винкристин + митоксантрон + аспарагиназа + дексаметазон», у 1 пациента с 5-м рецидивом Ph+ В-ОЛЛ — терапия блинатумомабом + понатинибом, и у 1 пациента с 1-м ранним рецидивом Ph+ В-ОЛЛ произведена смена ингибитора тирозинкиназы на дазатиниб и продолжена терапия по протоколу Ph+ ОЛЛ-2012).

Госпитальная летальность составила 25 % (11 пациентов в 2020 г., 4 в 2021 г.). В 2022 г. все пациенты выписаны. Причиной летального исхода в 9 (60 %) случаях явилось тяжелое течение коронавирусной инфекции; 4 (27 %) пациента скончались в результате тяжелых бактериальных осложнений и 2 (13 %) — в связи с прогрессированием ОЛЛ. На момент госпитализации у 27 пациентов был отрицательный уровень антител класса IgG к SARS-CoV-2 (<20 ЕД/мл). У 13 пациентов не наблюдалось сероконверсии на момент исхода (выписка/летальный исход), уровень антител класса IgG к SARS-CoV-2 составлял <50 ЕД/мл, из них 9 (69 %) скончались.

В целях выявления предикторов летального исхода у пациентов с ОЛЛ и COVID-19 проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ (табл. 2). По данным однофакторного регрессионного анализа статистически значимое влияние на исход госпитализации оказали следующие предикторы: возраст, развитие сепсиса, отсутствие ремиссии ОЛЛ (рецидив или впервые выявленное заболевание), крайне тяжелая степень вирусной пневмонии (КТ-4), высокий уровень С-реактивного белка (>100 мг/л), госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии, отсутствие сероконверсии и образования защитного титра антител к SARS-CoV-2 (уровень анти-SARS-CoV-2 IgG на момент госпитализации <20 ЕД/мл, уровень анти-SARS-CoV-2 IgG на момент исхода <50 ЕД/мл), присоединение вторичной грибковой инфекции, заболевание в 1-й год пандемии (2020 г.). При многофакторном регрессионном анализе статистически значимое влияние на исход заболевания оказали следующие предикторы: рецидив ОЛЛ, отсутствие сероконверсии на момент исхода (уровень анти-SARS-CoV-2 IgG на момент исхода <50 ЕД/мл).

Проведен анализ госпитальной выживаемости методом Каплана–Майера. При анализе влияния на исход заболевания химиотерапии, проведенной за месяц до госпитализации с диагнозом коронавирусной инфекции или в период госпитализации, не выявлено статистической значимости ни для одного

Таблица 2. Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа
 Table 2. Results of univariate and multivariate regression analysis

Фактор риска Risk factor	p-значение (однофакторный/ многофакторный анализ) p-value (univariate/multivariate analysis)	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Возраст Age	0,019/0,385	1,5/0,74	1,07–1,9/0,03–2,52
Ph+ острый лимфобластный лейкоз Ph+ acute lymphoblastic leukemia	0,690	1,35	0,3–6,08
Пол Gender	0,054	0,26	0,07–0,96
Длительность госпитализации Hospitalization duration	0,829	1,004	0,96–1,04
Коморбидность по Чарлсону Charlson comorbidity	0,664	1,81	1,45–22,63
Агранулоцитоз Agranulocytosis	0,081	3,14	0,86–11,36
Длительность агранулоцитоза Agranulocytosis duration	0,138	1,06	0,97–1,16
Сепсис Sepsis	<0,001	3,95	2,19–5,70
Химиотерапия за месяц до госпитализации Chemotherapy one month before hospitalization	0,607	1,45	0,34–6,06
Химиотерапия во время госпитализации Chemotherapy during hospitalization	0,288	0,49	0,13–1,80

Окончание табл. 2

End of table 2

Фактор риска Risk factor	p-значение (однофакторный/ многофакторный анализ) p-value (univariate/multivariate analysis)	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Ремиссия Remission	0,893	0,05	0,03–105
Рецидив острого лимфобластного лейкоза Relapse of acute lymphoblastic leukemia	0,006/0,004	6,98/2,45	1,76–27,71/2,04–4,84
Впервые выявленный острый лимфобласт- ный лейкоз Newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia	0,043/0,404	3,53/2,48	1,04–11,97/0,22–3,74
Степень поражения легких: Degree of lung damage:			
КТ-1–2 CT-1–2	0,373	0,47	0,09–2,44
КТ-3 CT-3	0,156	2,9	0,66–12,70
КТ-4 CT-4	<0,001	4,18	1,95–6,42
Дыхательная недостаточность III степени Respiratory failure grade III	0,789	4,41	0,13–9,97
Госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии Hospitalization in the intensive care unit	0,03	3,94	2,05–10,71
Уровень С-реактивного белка >100 мг/л C-reactive protein level >100 mg/L	<0,001/0,146	1,44/1,45	1,06–2,21/0,59–3,53
Уровень лактатдегидрогеназы >450 ЕД/л Lactate dehydrogenase level >450 U/L	0,871	1,28	0,32–1,88
Уровень ферритина >250 мкг/л Ferritin level >250 µg/L	0,067	1,18	0,78–1,67
Длительность персистенции SARS-CoV-2 SARS-CoV-2 persistence duration	0,078	1,05	0,89–1,11
IgM на момент госпитализации <2 ЕД/мл IgM at admission <2 U/mL	0,206	0,25	0,02–2,13
IgG на момент госпитализации <20 ЕД/мл IgG at admission <20 U/mL	0,013/0,243	0,06/1,18	0,008–0,56/0,33–4,28
IgG на момент исхода <50 ЕД/мл IgG at outcome <50 U/mL	0,003/0,007	1,32/1,61	1,12–1,49/1,20–6,88
Генно-инженерная биологическая терапия (блокаторы ИЛ-1, 6, тоцилизумаб, левили- маб и др.) Genetically engineered biological therapy (IL-1, 6 blockers, tocilizumab, levilimab, etc.)	0,058	0,76	0,37–3,64
Вторичная бактериальная инфекция Secondary bacterial infection	0,095	0,43	0,28–0,97
Вторичная грибковая инфекция Secondary fungal infection	0,036/0,082	3,69/1,08	1,9–12,47/0,98–1,25
Лихорадка (температура >39,5 °C) на момент поступления Fever (temperature >39,5 °C) at admission	0,393	1,74	0,48–6,31
Год пандемии: Year of the pandemic:			
2020	0,007	6,09	1,64–22,49
2021	0,863	1,12	0,29–4,25
2022	0,917	0,16	0,006–14,5

Примечание. Жирным выделены статистически значимые p-значения (<0,05). Ig – иммуноглобулин; ИЛ – интерлейкин.
Note. Statistically significant p-values are highlighted in bold (<0.05). Ig – immunoglobulin; IL – interleukin.

из предикторов, $\log\text{-rank } p = 0,27$ и $0,08$ соответственно (рис. 1, 2).

Также проведен анализ госпитальной выживаемости методом Каплана–Майера 2 групп в зависимости от уровня анти-SARS-CoV-2 IgG на момент исхода. Результаты анализа показали наличие статистически значимого влияния отсутствия сероконверсии на исход заболевания, $\log\text{-rank } p = 0,002$ (рис. 3).

Обсуждение

По результатам исследования выявлены предикторы летального исхода у пациентов с ОЛЛ и COVID-19. На исход заболевания в исследованной когорте повлияли рецидив ОЛЛ, а также сниженный противовирусный ответ (отсутствие сероконверсии на момент исхода госпитализации), что согласуется с результатами международных исследований [4, 7, 11]. Химиотерапевтическое лечение за месяц до госпитализации и на фоне течения COVID-19 по результатам регрессионного анализа и анализа выживаемости методом Каплана–Майера не оказало статистически значимого влияния на исход заболевания.

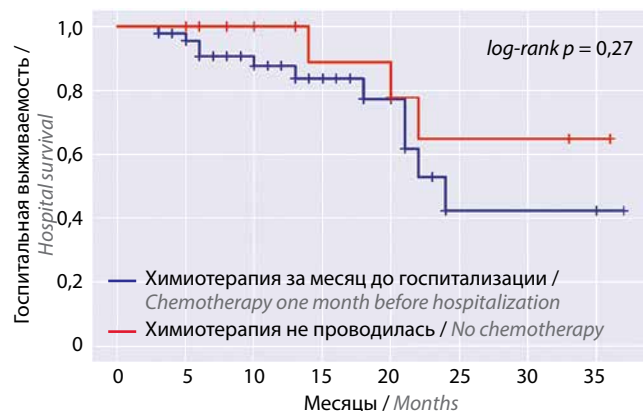


Рис. 1. Влияние химиотерапии, проведенной за месяц до госпитализации по поводу COVID-19, на исход заболевания
Fig. 1. Effect of chemotherapy administered one month before hospitalization for COVID-19 on disease outcome

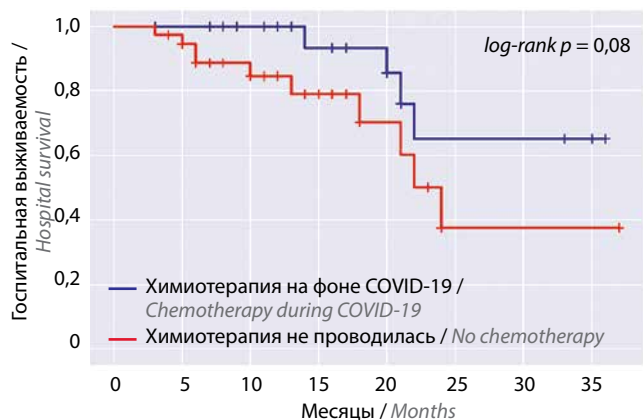


Рис. 2. Влияние химиотерапии, проведенной на фоне течения COVID-19, на исход заболевания
Fig. 2. Effect of chemotherapy administered during COVID-19 on disease outcome

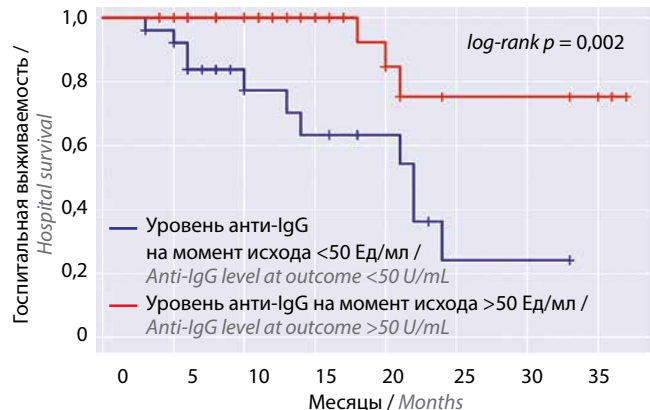


Рис. 3. Влияние уровня антител к SARS-CoV-2 на исход заболевания
Fig. 3. Impact of SARS-CoV-2 antibody levels on disease outcome

В связи с тем что отсутствие ремиссии лейкоза располагает к более тяжелому течению COVID-19 [7], достижение ремиссии заболевания является приоритетной задачей как для улучшения долгосрочных результатов терапии острого лейкоза, так и для достижения более полного противоинфекционного ответа и, как следствие, снижения летальности от COVID-19.

Однако вопрос о возможности и целесообразности химиотерапии на фоне течения коронавирусной инфекции до сих пор остается открытым. По данным некоторых исследований, химиотерапия, проведенная в течение месяца до момента госпитализации по поводу коронавирусной инфекции, явилась независимым фактором риска тяжелого течения и смерти от COVID-19 [2]. Однако по данным многоцентрового исследования European Hematology Association, в которое включен 3801 пациент с онкогематологическими заболеваниями, проведение химиотерапии за 1 или 3 мес до госпитализации по поводу COVID-19 имело статистически значимое влияние только при однофакторном регрессионном анализе, при многофакторном анализе статистически значимого влияния данного фактора не выявлено [4].

На данный момент в большинстве случаев рекомендовано отложить начало специфической противоопухолевой терапии у пациентов с впервые выявленными онкогематологическими заболеваниями или временно приостановить программное противоопухолевое лечение до полного регресса клинических проявлений коронавирусной инфекции и получения отрицательного мазка из ротоглотки на SARS-CoV-2 методом ПЦР [12, 13].

При лечении ОЛЛ также рекомендуется отложить начало химиотерапии до разрешения симптомов коронавирусной инфекции, если это позволяет клиническая ситуация (отсутствуют жизнеугрожающие осложнения, связанные с проявлением ОЛЛ). Также не рекомендовано снижать дозы глюкокортикостероидов при лечении по протоколам, включающим данные препараты, учитывая активное их применение в качестве патогенетической терапии COVID-19 [14, 15].

Однако с учетом того, что отсутствие ремиссии острого лейкоза предрасполагает к более длительной персистенции SARS-CoV-2 [10, 16], что, в свою очередь, может приводить к длительной задержке начала лечения у пациентов с впервые выявленным ОЛЛ, в связи с невозможностью госпитализации таких пациентов в гематологические стационары и повышением рисков развития опухолевой резистентности целесообразно индивидуально оценивать риски и возможности начала химиотерапии у пациентов с положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 в мазке из ротоглотки при условии отсутствия признаков активного течения коронавирусной инфекции.

Заключение

На основании полученных результатов и международных рекомендаций по лечению пациентов с ОЛЛ

и COVID-19 можно заключить, что решение вопроса о проведении программного противоопухолевого лечения пациентов с ОЛЛ при положительном результате ПЦР на обнаружение РНК SARS-CoV-2 в мазке из ротоглотки должно приниматься индивидуально в зависимости от возраста пациента, клинических проявлений коронавирусной инфекции (уровень маркеров системной воспалительной реакции, наличие/отсутствие симптомов цитокинового шторма, тяжесть вирусной пневмонии), статуса ОЛЛ и этапа противоопухолевой терапии. Также с учетом сниженного противовирусного ответа у пациентов с ОЛЛ особое внимание должно уделяться профилактике заражения SARS-CoV-2, а в случае развития заболевания необходимо рассматривать методы пассивной иммунизации (вируснейтрализующие моноклональные антитела) в качестве противовирусной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rubinstein S., Lynch R.C., Desai A. et al. Severity of Sars-Cov-2 infection in patients with hematologic malignancies: a COVID-19 and cancer consortium (CCC19) registry analysis. *Blood* 2020;136:28–30. DOI: 10.1182/blood-2020-141937
2. Lee L.Y.W., Cazier J.B., Starkey T. et al. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study [published correction appears in *Lancet Oncol* 2020;21(10):e462]. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1309–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30442-3
3. Ribera J.M., Morgades M., Coll R. et al. Frequency, clinical characteristics and outcome of adults with acute lymphoblastic leukemia and COVID 19 infection in the first vs. second pandemic wave in Spain. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021;21(10):e801–9. DOI: 10.1016/j.clml.2021.06.024
4. Pagano L., Salmanton-García J., Marchesi F. et al. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). *J Hematol Oncol* 2021;14(1):168. DOI: 10.1186/s13045-021-01177-0
5. Chiaretti S., Bonifacio M., Agrippino R. et al. COVID-19 infection in acute lymphoblastic leukemia over 15 months of the pandemic. A Campus ALL report. *Haematologica* 2022;107(8):1955–9. DOI: 10.3324/haematol.2021.280289
6. Mathieu E., Ritchie H., Lucas Rodés-Guirao L. et al. Coronavirus (COVID-19) deaths. Available at: <https://ourworldindata.org/covid-deaths>
7. Cesaro S., Ljungman P., Mikulska M. et al. Recommendations for the management of COVID-19 in patients with haematological malignancies or haematopoietic cell transplantation, from the 2021 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 9). *Leukemia* 2022;36(6):1467–80. DOI: 10.1038/s41375-022-01578-1
8. Piñana J.L., Martino R., García-García I. et al. Risk factors and outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Exp Hematol Oncol* 2020;9:21. DOI: 10.1186/s40164-020-00177-z
9. Mushtaq M.U., Shahzad M., Chaudhary S.G. et al. Impact of SARS-CoV-2 in hematopoietic stem cell transplantation and chimeric antigen receptor T cell therapy recipients. *Transplant Cell Ther* 2021;27(9):796.e1–7. DOI: 10.1016/j.jct.2021.07.005
10. Arcani R., Colle J., Cauchois R. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with haematologic malignancies and COVID-19 suggest that prolonged SARS-CoV-2 carriage is an important issue. *Ann Hematol* 2021;100(11):2799–803. DOI: 10.1007/s00277-021-04656-z
11. Passamonti F., Cattaneo C., Arcaini L. et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol* 2020;7(10):e737–45. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9
12. Zeidan A.M., Boddu P.C., Patnaik M.M. et al. Special considerations in the management of adult patients with acute leukaemias and myeloid neoplasms in the COVID-19 era: recommendations from a panel of international experts. *Lancet Haematol* 2020;7(8):e601–12. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30205-2
13. Tallman M., Rollig C., Zappasodi P. et al. COVID-19 and acute myeloid leukemia: frequently asked questions. *American Society of Hematology*. 2022. Available at: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-acute-myeloid-leukemia>
14. Stock W., Patel A.A., O'Dwyer K. et al. COVID-19 and adult ALL: frequently asked questions. *American Society of Hematology*. 2021. Available at: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-all>
15. Brissot E., Labopin M., Baron F. et al. Management of patients with acute leukemia during the COVID-19 outbreak: practical guidelines from the acute leukemia working party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2021;56(3):532–5. DOI: 10.1038/s41409-020-0970-x
16. Gur I., Giladi A., Isenberg Y.N. et al. COVID-19 in patients with hematologic malignancies: clinical manifestations, persistence, and immune response. *Acta Haematol* 2022;145(3):297–309. DOI: 10.1159/000523872

Вклад авторов

Т.С. Чуднова: написание текста статьи, проведение статистического анализа;

Е.Н. Мисюрина: разработка концепции статьи;

Е.А. Барях, Т.Н. Толстых, К.В. Яцков, Е.И. Желнова, Л.Т. Шимановская, Е.Н. Зотина, О.Л. Кочнева, Д.Д. Иванова, Е.Ю. Гришина, Д.Э. Гаглоева, В.Н. Якимец, М.А. Мингалимов, А.Б. Макешова: обзор публикаций по теме статьи, обработка данных для статистического анализа.

Authors' contributions

T.S. Chudnova: article writing, statistical analysis;

E.N. Misyurina: concept development;

E.A. Baryakh, T.N. Tolstykh, K.V. Yatskov, E.I. Zhelnova, L.T. Shimanovskaya, E.N. Zotina, O.L. Kochneva, D.D. Ivanova, E.Yu. Grishina, D.E. Gagloeva, V.N. Yakimets, M.A. Mingalimov, A.B. Makeshova: review of publications on the article topic, data processing for statistical analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.С. Чуднова / T.S. Chudnova: <https://orcid.org/0000-0002-8012-1640>

Е.Н. Мисюрина / E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>

Е.А. Барях / E.A. Baryakh: <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>

Т.Н. Толстых / T.N. Tolstykh: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>

Л.Т. Шимановская / L.T. Shimanovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9401-7991>

Д.Э. Гаглоева / D.E. Gagloeva: <https://orcid.org/0000-0001-6254-5362>

Е.И. Желнова / E.I. Zhelnova: <https://orcid.org/0000-0002-0343-9348>

А.Б. Макешова / A.B. Makeshova: <https://orcid.org/0000-0002-0414-2554>

К.В. Яцков / K.V. Yatskov: <https://orcid.org/0000-0003-0125-9068>

Е.Н. Зотина / E.N. Zotina: <https://orcid.org/0000-0001-9692-2541>

Д.Д. Иванова / D.D. Ivanova: <https://orcid.org/0009-0004-3632-9198>

М.А. Мингалимов / M.A. Mingalimov: <https://orcid.org/0000-0002-8491-2140>

О.Л. Кочнева / O.L. Kochneva: <https://orcid.org/0000-0003-1338-8203>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование поведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы».

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-215-223>

Клиническое значение инфекций, вызванных вирусами герпеса человека 6А и 6В, у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в посттрансплантационном периоде

И.С. Сайдуллаева, Т.А. Туполева, Д.С. Тихомиров, М.Ю. Дроков

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

Контакты: Инара Санджаровна Сайдуллаева say-inara@mail.ru

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток – эффективный метод терапии гемобластозов и неопухолевых заболеваний системы крови. Инфекции, вызванные вирусами герпеса человека 6А и 6В, являются одной из лидирующих причин осложнений и смертности пациентов гематологического профиля после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, особенно в первые 100 дней после трансплантации. В данном обзоре рассматриваются клинические особенности инфекций, вызванных вирусами герпеса человека 6А и 6В, их влияние на развитие посттрансплантационных осложнений, в том числе реакции «трансплантат против хозяина» и несостоятельности трансплантата, а также методы профилактики и лечения.

Ключевые слова: трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, трансплантация аллогенного костного мозга, вирус герпеса человека 6-го типа, хромосомная интеграция, профилактика вирусной инфекции, диагностика вирусной инфекции, противовирусная терапия

Для цитирования: Сайдуллаева И.С., Туполева Т.А., Тихомиров Д.С., Дроков М.Ю. Клиническое значение инфекций, вызванных вирусами герпеса человека 6А и 6В, у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в посттрансплантационном периоде. Онкогематология 2024;19(3):215–23.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-215-223>

Clinical significance of infections caused by human 6A and 6B herpes viruses in allogeneic hematopoietic stem cells recipients in the post-transplant period

I.S. Saydullayeva, T.A. Tupoleva, D.S. Tikhomirov, M. Yu. Drovkov

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

Contacts: Inara Sandzharovna Saydullayeva say-inara@mail.ru

Allogeneic hematopoietic stem cells transplantation is an effective method for the treatment of hematologic malignancies and other blood system diseases. Infections caused by human 6A and 6B herpes viruses are one of the leading causes of complications and mortality in hematology patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, especially in the first 100 days after transplantation. This review discusses the clinical features of infections caused by human herpes viruses 6A and 6B, their impact on the development of post-transplant complications, including graft-versus-host disease and graft failure, as well as methods of prevention and treatment.

Keywords: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allogeneic bone marrow transplantation, human herpes virus type 6, chromosomal integration, prevention of viral infection, diagnosis of viral infection, antiviral therapy

For citation: Saydullayeva I.S., Tupoleva T.A., Tikhomirov D.S., Drovkov M.Yu. Clinical significance of infections caused by human 6A and 6B herpes viruses in allogeneic hematopoietic stem cells recipients in the post-transplant period. Onkogematologiya = Oncohematology 2024;19(3):215–23. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-215-223>

Введение

Вирус герпеса человека 6А (ВГЧ-6А) и вирус герпеса человека 6В (ВГЧ-6В) относятся к семейству *Orthoherpesviridae*, подсемейству *Betaherpesvirinae* [1].

В 1986 г. S.Z. Salahuddin и соавт. впервые обнаружили вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) у взрослых пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека. Новый вирус назвали В-лимфотропным вирусом человека (human B-lymphotropic virus, HBLV) [2]. Однако через 2 года этот же патоген был выделен К. Yamanishi и соавт. из крови 4 младенцев с врожденной розеолой [3]. Позже выяснилось, что данный вирус также связан с Т-лимфоцитами, в связи с чем его первоначальное название было изменено на ВГЧ-6 [4, 5].

До 2012 г. ВГЧ-6 считался одним видом, однако ввиду различий по клеточному тропизму *in vitro*, рестрикционному эндонуклеазному профилю, нуклеотидной последовательности, реактивности с моноклональными антителами и причастности к различным заболеваниям было выделено 2 самостоятельных вида: ВГЧ-6А и ВГЧ-6В [6, 7].

В настоящее время изучение ВГЧ-6А/В в трансплантологии стало актуальной задачей в связи с накоплением данных об их возможном влиянии на результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), их роли в патогенезе посттрансплантационных осложнений, улучшении методов их диагностики, профилактики и лечения.

Зарубежными и отечественными авторами выделен ряд факторов, способствующих реактивации ВГЧ-6А/В:

- использование пуповинной крови в качестве источника стволовых клеток [8–11];
- алло-ТГСК от гаплоидентичного донора [12];
- алло-ТГСК от неродственного донора [9];
- возраст <45 лет [9];
- использование миелоаблативного режима кондиционирования [11];
- применение глюкокортикостероидов после алло-ТГСК [13];
- применение таргетных иммунных препаратов (анти-CD3-моноклональных антител) [14];
- синдром приживления [15];
- высокое соотношение CD134/CD4 до начала предтрансплантационного кондиционирования [16].

М. Hentrich и соавт. показали, что реактивация ВГЧ-6 у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) может быть ассоциирована с алло-ТГСК от неродственного донора, острой реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ), коинфекцией вирусом Эпштейна–Барр [17]. Реактивация ВГЧ-6 в раннем посттрансплантационном периоде, особенно в сочетании с цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией, может приводить к повреждению эндоте-

лия сосудов, повышая уровень тромбомодулина и ингибитора активатора плазминогена типа 1, и играть важную роль в патогенезе тромботической микроангиопатии [18].

Осложнения, ассоциированные с инфекцией, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа, у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Повреждение слизистых оболочек

Мукозит ротовой полости представляет собой воспалительный процесс слизистой оболочки, который часто возникает после высокодозной полихимиотерапии и алло-ТГСК. Это состояние может проявляться различными клиническими симптомами, включая гиперемию, боль, отек, кровотечение десен, нарушение чувствительности и вкуса, язвенные изменения, кровотечения, гиперсаливацию.

Слюна представляет собой сложную смесь секретов слюнных желез, микроорганизмов, эпителиальных клеток, лейкоцитов, эритроцитов и остатков пищи. Латентный ВГЧ-6 способен депонироваться в слюнных железах. Основным источником лейкоцитов для слюны — десневая жидкость. Таким образом, слюна может являться естественным резервуаром ВГЧ-6, что было продемонстрировано в исследовании на 28 здоровых донорах крови, проведенном С.М. Pereira и соавт. У всех доноров были взяты образцы слюны, секрета околоушной железы и десневой жидкости, а также периферической крови. При проведении осмотра у доноров отсутствовали заболевания и повреждения ротовой полости. Репликация ВГЧ-6 была выявлена у 20 (71 %) исследуемых: в 19 (67,8 %) образцах слюны, в 4 (14 %) образцах десневой щелевой жидкости и в 4 (14 %) образцах секрета околоушной железы [19]. Авторы показали, что пациенты с хронической РТПХ с поражением слизистой оболочки ротовой полости и здоровые лица имеют одинаково высокую частоту встречаемости ВГЧ-6 в крови и слюне [19].

О том, что слюнные железы являются естественным резервуаром для ВГЧ-6, необходимо обязательно помнить при назначении противовирусной терапии на основании данных исследования слюны с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), так как ВГЧ-6 в данном случае не обязательно ассоциирован с развитием активной инфекции.

Развитие реакции «трансплантат против хозяина»

Успешное и устойчивое восстановление CD4⁺-Т-клеток ассоциируется с повышением выживаемости после алло-ТГСК. Однако оппортунистические инфекции, в том числе ВГЧ-6-инфекция, могут отрицательно влиять на время и степень восстановления иммунитета [20].

CD4⁺-Т-клетки и моноциты являются основными мишенями ВГЧ-6. В исследовании, проведенном

М. Yasukawa и соавт., было подтверждено, что ВГЧ-6 делает CD4⁺-Т-лимфоциты восприимчивыми к апоптозу [21].

Специфичным рецептором для проникновения в клетку для ВГЧ-6В является CD134, а для ВГЧ-6А — CD46. Различные иммуномодулирующие эффекты, по-видимому, опосредованы участием CD46⁺ (члена регулятора семейства белков активации комплемента). Экспрессируемый на всех ядерных клетках человека, он предотвращает спонтанную активацию комплемента на аутологичных клетках [22]. ВГЧ-6 резко снижает экспрессию CD46 и активность Т-клеток и модулирует экспрессию и секрецию цитокинов и хемокинов (фактора некроза опухоли α , интерлейкина 10, интерферона α), чтобы создать благоприятную среду для своего выживания и латентного состояния на протяжении всей жизни пациента [23].

CD134 является иммуномодулирующей молекулой, которая блокирует активность естественных регуляторных Т-клеток (Treg) и антагонизирует генерацию адаптивных Treg [24]. Также считается, что CD134 играет определенную роль в развитии острой РТПХ у реципиентов алло-ТГСК [25, 26].

Раннее воздействие на восстанавливающуюся иммунную систему большого количества антигена ВГЧ-6 после алло-ТГСК и иммуномодулирующие эффекты ВГЧ-6 в это время могут значительно повлиять на восстановление иммунитета. В раннем периоде после алло-ТГСК, когда происходит реактивация ВГЧ-6, большинство реагирующих Т-клеток будут периферическими пролиферирующими Т-клетками. Это может привести не только к специфическим иммунным реакциям, но и из-за провоспалительной среды к прямой или косвенной пролиферации и активации аллореактивных клонов Т-клеток [27].

ВГЧ-6 вызывает переключение Т-хелперов (Th) с Th1- на Th2-профиль, что приводит к увеличению продукции интерлейкина 10 и угнетению интерлейкина 12. Дополнительно ВГЧ-6А снижает экспрессию человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) класса I в дендритных клетках. Он также может подавлять рост и дифференциацию костномозговых клеток-предшественниц, что может сказаться на развитии макрофагов и тимоцитов [28].

А.Л. Appleton и соавт. обнаружили причинно-следственную связь между реактивацией ВГЧ-6 и возникновением РТПХ. Инфекция, вызванная ВГЧ-6, проявлялась развитием кожных высыпаний. ДНК ВГЧ-6 обнаруживалась в биоптатах кожи и/или прямой кишки чаще у реципиентов аллогенных ГСК с тяжелой РТПХ (92 %), чем у реципиентов с умеренной (55 %) или легкой (22 %) степенью РТПХ. Этот факт позволил предположить, что наличие ДНК ВГЧ-6 в коже или прямой кишке может быть фактором, характеризующим тяжесть РТПХ [29].

В 2012 г. группой ученых из госпиталя Сент-Луис в Париже было проведено ретроспективное исследова-

ние, включившее 414 пациентов после алло-ТГСК [9]. Клиническими признаками, побуждающими к проведению ПЦР-исследования на ВГЧ-6, были сыпь с лихорадкой, диарея, нарушения функции печени, неврологические симптомы и пневмония. Среди 365 пациентов, которым было выполнено исследование на выявление ДНК ВГЧ-6, у 239 (65,5 %) развилась острая РТПХ и у 100 пациентов произошла реактивация ВГЧ-6 (с 89-го по 120-й день). У 69 инфицированных пациентов развилась острая РТПХ (с 64-го по 120-й день после трансплантации). Частота возникновения острой РТПХ существенно не различалась у пациентов с ВГЧ-6-инфекцией и без нее (69,0 % против 64,2 %; $p = 0,38$), однако у первых наблюдалась более тяжелая степень РТПХ ($p = 0,03$) [9].

Исследователями из Японии М. Gotoh и соавт. было показано, что реактивация ВГЧ-6 (≥ 87 копий/мл) через 30 дней после трансплантации ГСК является возможным прогностическим маркером развития РТПХ II–IV степеней после +13-го дня трансплантации костного мозга [30].

Использование глюкокортикостероидов для лечения острой РТПХ также может потенциально усилить вероятность реактивации ВГЧ-6, что приведет к эффекту «домино» в виде ухудшения течения острой РТПХ (рис. 1).

Ассоциация между приемом глюкокортикостероидов и реактивацией ВГЧ-6 была зафиксирована при алло-ТГСК [13].

Во всех исследованиях подтверждена взаимосвязь между острой РТПХ и реактивацией ВГЧ-6, однако нет однозначного ответа об их временной ассоциации. Изучение роли специфических иммунных реакций, связанных с ВГЧ-6, после алло-ТГСК может предоставить больше информации о связи РТПХ с реактивацией вируса.

Несостоятельность трансплантата

Несостоятельность трансплантата — группа осложнений, которую характеризует двух- или трехростковая цитопения в сочетании с гипоплазией/аплазией костного мозга. Несостоятельность трансплантата является 3-й по значимости причиной смерти (1,5–2,5 %)



Рис. 1. Участие вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) в модели «порочного круга» патогенеза реакции «трансплантат против хозяина»
Fig. 1. Participation of human herpes virus type 6 (HHV-6) in the “vicious circle” model of graft-versus-host disease pathogenesis

пациентов после алло-ТГСК после РТПХ (2–6 %) и инфекционных осложнений (6–13 %) [31].

В.М. Imbert-Marcille и соавт. в одноцентровом проспективном исследовании, включившем 92 реципиента аллогенных и аутологичных ГСК (28 и 64 соответственно), показали, что инфекция, вызванная ВГЧ-6, была связана с несостоятельностью трансплантата независимо от типа донора или источника трансплантата [32].

Результаты исследования Т.В. Антоновой и соавт. подтвердили прямую взаимосвязь между реактивацией ЦМВ и ВГЧ-6 и сроками восстановления лейкоцитарного звена кроветворения, приживления трансплантата и его гипопункцией. Методом логистической регрессии было подтверждено влияние реактивации герпес-вирусных инфекций на гипопункцию трансплантата и поздние сроки восстановления лейкопоза. В 72 % случаев у пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций развилась несостоятельность трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде [33].

Неврологические нарушения

По данным зарубежной литературы, нередким посттрансплантационным осложнением является энцефалит, вызванный ВГЧ-6, в основном связанный с реактивацией вируса после трансплантации. Наиболее характерными клиническими симптомами ВГЧ-6-энцефалита являются антероградная амнезия, судороги, бессонница, спутанность сознания, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (синдром Пархона) [34].

К критериям диагностики ВГЧ-6-энцефалита относятся неврологическая симптоматика, изменения в спинномозговой жидкости (повышение концентрации белка, плеоцитоз), обнаружение ДНК ВГЧ-6 в спинномозговой жидкости методом ПЦР, исключение других этиологических причин. Однако в некоторых исследованиях было показано, что у пациентов с энцефалитом, вызванным ВГЧ-6, может не быть изменений в анализе ликвора и ДНК ВГЧ-6 может не обнаруживаться, что, в свою очередь, значительно затрудняет диагностику. Также усложняет диагностику наличие наследуемого хромосомно-интегрированного ВГЧ-6, что обуславливает положительные результаты ПЦР-исследования при отсутствии неврологической симптоматики. Описанную ситуацию можно заподозрить по следующим признакам: стабильно высокая вирусная нагрузка (10^6 – 10^7 копий/мл в цельной крови) без явной инфекционной симптоматики, отсутствие отрицательных результатов исследования на ДНК ВГЧ-6 различного клинического материала пациента.

Прогноз вирус-ассоциированного энцефалита неблагоприятный, о чем говорят высокая летальность и вероятность тяжелых неврологических осложнений [35].

В обзоре D.M. Zeng, посвященном описанию 44 случаев ВГЧ-6-энцефалита, сообщалось о 25 % атрибу-

тивной летальности до 28-го дня и 39 % общей летальности. Кроме этого, 18 % пациентов страдали впоследствии затяжными неврологическими нарушениями [36].

В исследовании, проведенном М. Ogata и соавт., общая выживаемость на 100-й день после алло-ТГСК среди лиц с энцефалитом, вызванным ВГЧ-6, составила 58,3 % по сравнению с 80,0 % среди пациентов без него. Среди выживших пациентов, завершивших противовирусную терапию, стойкие неврологические осложнения развились у 57 %. Наиболее частые среди них — нарушение памяти и височная эпилепсия [35, 37].

Результаты работы K. Shiroshita и соавт. свидетельствуют о том, что одним из заболеваний центральной нервной системы, ассоциированных с ВГЧ-6, после алло-ТГСК является миелит, наиболее частые симптомы которого — онемение, зуд, боль в конечностях/спине. Прогноз благоприятный при раннем терапевтическом вмешательстве [38].

Пневмония

По данным литературы, ВГЧ-6 может являться причиной поражения легочной ткани у иммунокомпрометированных пациентов [39–41]. Впервые этиологическая роль ВГЧ-6 в поражении нижних дыхательных путей в посттрансплантационном периоде была показана в работе D.R. Carrigan и соавт. [42]. В одном из исследований в образцах жидкости бронхоальвеолярного лаважа, собранных у 69 реципиентов ГСК с диагнозом идиопатической пневмонии, ВГЧ-6 был наиболее часто детектируемым или единственным возбудителем, обнаруженным примерно в 50 % случаев. При этом обнаружение ВГЧ-6 ассоциировалось с повышенной летальностью [40, 42]. В другом исследовании, включившем пациентов со злокачественными гематологическими заболеваниями после алло-ТГСК, было показано, что ВГЧ-6 выявлялся в 86 % случаев вместе с другими инфекционными агентами [43].

S. Joigneau и соавт. предположили, что ПЦР-исследование бронхоальвеолярного лаважа на наличие ДНК ВГЧ-6 следует проводить всем пациентам с острой дыхательной недостаточностью и/или пациентам с необъяснимым симптомом «матового стекла» по данным компьютерной томографии [44].

Поражение желудочно-кишечного тракта

Поскольку диарея является частым симптомом, К. Ато и соавт. предположили, что ВГЧ-6 может быть одной из причин поражения желудочно-кишечного тракта у пациентов после алло-ТГСК. У 4 пациентов после алло-ТГСК с тяжелой диареей ДНК ВГЧ-6В была выявлена в биоптате толстой кишки и в мононуклеарных клетках периферической крови. ДНК ВГЧ-6В была обнаружена методом гибридизации *in situ* в ядрах бокаловидных клеток слизистой оболочки, гистиоцитах в подслизистой основе толстой кишки, что позволило предположить, что ВГЧ-6В может инфицировать

эти клетки и переходить в латентную форму. У 50 % пациентов ДНК ВГЧ-6В была также обнаружена в плазме крови, а результаты гистологического исследования биоптата толстой кишки указывали на воспаление, а не на РТПХ. В то же время у другой половины пациентов ДНК ВГЧ-6В не была обнаружена в плазме крови, а результаты гистологического исследования биоптата толстой кишки указывали на РТПХ. Авторы рассмотрели возможность существования 2 типов диареи, связанной с ВГЧ-6В. Во-первых, ВГЧ-6В может предположительно являться возбудителем диареи, например у пациентов, у которых детектировали ДНК ВГЧ-6В и в других тканях. Во-вторых, ВГЧ-6В предположительно может быть причиной развития РТПХ, например у пациентов, у которых была обнаружена ДНК ВГЧ-6В только в толстой кишке. Авторы подчеркнули необходимость исследования большего количества образцов, а также важность обследования иммунокомпрометированных пациентов с диареей на наличие ВГЧ-6 в целях определения причины диареи [45].

В то же время другими исследователями было показано, что основным косвенным эффектом инфекции, вызванной ВГЧ-6, у пациентов после трансплантации солидных органов является увеличение вероятности реактивации и других герпес-вирусных инфекций, в частности ЦМВ, а также развития грибковых инфекций [46–49].

L. Halme и соавт. выдвинули предположение о связи ВГЧ-6 с осложнениями со стороны желчевыводящей системы. ВГЧ-6-положительные клетки были детектированы в биоптате желудка у 19 % пациентов с диспепсическими симптомами и у 23 % пациентов после трансплантации печени. Среди реципиентов трансплантата с положительными результатами в биоптате желудка у 74 % обнаруживали ДНК ВГЧ-6 и в крови [46].

Геморрагический цистит

Геморрагический цистит — диффузное воспаление мочевого пузыря с кровотечением из слизистой оболочки вследствие повреждения переходного эпителия. Геморрагический цистит является частым осложнением после алло-ТГСК.

Основным фактором риска развития геморрагического цистита после первой недели алло-ТГСК является инфицирование полиомавирусом ВК, в то время как другие вирусы, такие как аденовирус, ЦМВ и ВГЧ-6, этиологическим фактором становятся намного реже [50, 51].

По данным НМИЦ гематологии (В.А. Васильева и соавт.), геморрагический цистит был диагностирован у 14,6 % (39/267) пациентов в сроки от 1 до 139 дней после алло-ТГСК (медиана времени развития 39 дней). У 34,4 % пациентов герпес-вирусы были единственным этиологическим фактором (ДНК ЦМВ определялась у 3 больных, ВГЧ-6 — у 5, ЦМВ и ВГЧ-6 — у 3). Медиана длительности от дня диагностики геморрагическо-

го цистита до регрессии клинической симптоматики составила 25 (6–133) дней [52].

Развитие инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа, в зависимости от типа донора, режима предтрансплантационного кондиционирования и режима профилактики реакции «трансплантат против хозяина»

Как уже было отмечено, алло-ТГСК от гаплоидентичного донора является одним из факторов риска реактивации ВГЧ-6А/В.

К. Perguccio и соавт. сообщили о высокой частоте инфекции, вызванной ВГЧ-6, в 2 группах пациентов. Все пациенты получили миелоаблативные режимы кондиционирования и 2 различных типа манипуляций с трансплантатом *ex vivo*: селекцию CD34⁺, инфузию Treg/Tcon (Т-конвенциональных клеток) ($n = 13$) и CD45RA-Т-клеточную деплецию ($n = 25$). Противовирусная профилактика включала ацикловир у 33 и фоскарнет у 5 пациентов. Схемы кондиционирования в когорте Treg/Tcon включали тиотепу 10 мг/кг, флударабин 50 мг/м²/сут в течение 4 дней и циклофосфамид 30 мг/кг/сут в течение 2 дней у 11 пациентов. Один пациент получал тиотепу в дозе 7,5 мг/кг, 1 пациент — в дозе 8 мг/кг. Единственный пациент, не получивший тотальное облучение тела, принимал треосульфан 14 г/м²/сут в течение 3 дней и тимоглобулин 6 мг/кг/сут в течение 3 дней. Кондиционирование пациентов группы CD45RA-деплеции включало тотальное облучение тела/тотальное лимфоидное облучение и тиотепу 5 мг/кг/сут в течение 2 дней, флударабин 30 мг/м²/сут в течение 5 дней и мелфалан 70 мг/м²/сут в течение 2 дней. У всех пациентов после трансплантации довольно рано была обнаружена ДНК ВГЧ-6, у 9 (24 %) пациентов развился симптоматический лимбический энцефалит. У всех пациентов зафиксирован ответ на противовирусное лечение, случаев смерти от инфекции не зарегистрировано, хотя у 2 (22 %) пациентов наблюдались длительные неврологические нарушения. Более того, у 6 пациентов отмечено поражение органов при отсутствии других причин: у 1 — гепатит, у 1 — пневмония, у 2 — гастроэнтерит и у 2 — мультиорганные поражения (у 1 — энцефалит, пневмония и гастрит; у 1 — пневмония и энтерит). Частота других вирусных, бактериальных и грибковых заболеваний была ниже в обеих когортах. *In vitro* было установлено, что ВГЧ-6 инфицирует только CD4⁺-фракцию трансплантата. Культивирование CD4⁺-Т-клеток совместно с CD56⁺-естественными киллерными (NK) клетками позволило уничтожить вирус и подтвердить важную роль NK-клеток в иммунной борьбе против вирусов. В когорте Treg/Tcon ВГЧ-6-инфекция развивалась в среднем на +9-й день с медианой вирусной нагрузки 14 155 копий, а в когорте CD45RA-деплеции — в среднем на +13-й день. Развитие острой РТПХ с поражением кожи, кишечника, печени было

отмечено у 1 пациента, который получил 3 линии иммуносупрессивной терапии (циклоsporин/такролимус, микофенолат мофетил, глюкокортикостероиды, экстракорпоральный фотоферез), и у 2 пациентов развилась несостоятельность трансплантата [12].

Несмотря на высокую частоту (30–70 %) возникновения инфекции, вызванной ВГЧ-6, после алло-ТГСК от гаплоидентичного донора, остается открытым вопрос о том, что больше влияет на вероятность развития инфекции: HLA-совместимость донора и реципиента или иммуносупрессия.

Методы профилактики и лечения инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа

На сегодняшний день не зарегистрировано ни одного соединения исключительно для лечения ВГЧ-6А/В. Стандартизированной терапии ВГЧ-6-инфекции до сих пор не существует.

Пациенты с первичной ВГЧ-6-инфекцией в большинстве случаев не нуждаются в проведении терапии. В качестве лекарственных препаратов для терапии инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, применяют хорошо известные антицитомегаловирусные препараты, такие как ганцикловир, валганцикловир, цидофовир, фоскарнет [53–55]. Из них только ганцикловир и валганцикловир официально зарегистрированы для использования на территории Российской Федерации. Стоит также отметить, что показания для начала терапии официально не утверждены. По данным литературы, подходы к лечению различаются в разных трансплантационных центрах в зависимости от клинических проявлений, сопутствующей патологии у пациента.

Согласно рекомендациям, представленным на Европейской конференции по лечению инфекции, вызванной ВГЧ-6 (2017), у пациентов с гематологическими заболеваниями, которым была проведена алло-ТГСК, для лечения энцефалита, вызванного ВГЧ-6, используют внутривенное введение фоскарнета или ганцикловира. Выбор препарата определяют побочными эффектами и соматическим статусом пациента. Рекомендуемая доза фоскарнета 180 мг/кг/сут, ганцикловира — 10 мг/кг/сут [56]. Дозы препаратов рассчитываются на фактическую массу тела пациента, однако при значении фактической массы тела >120 % от «идеальной» массы рекомендуется использовать дозу препарата на массу, рассчитанную по калькулятору скорректированной массы тела. При наличии у пациента почечной недостаточности дозы препаратов корректируются по клиренсу креатинина.

Для лечения ВГЧ-6-ассоциированного энцефалита D.M. Zeng и соавт. рекомендуют продолжать противовирусную терапию до тех пор, пока ДНК ВГЧ-6 не будет обнаруживаться в периферической крови методом ПЦР (в среднем не менее 3 нед). Авторы применяли плазменную ДНК ВГЧ-6 для мониторинга реакти-

зации. Если использовать цельную кровь для определения ДНК ВГЧ-6, то продолжительность противовирусной терапии может значительно увеличиться (более 56 дней), что, в свою очередь, сопряжено с серьезными побочными эффектами, такими как почечная недостаточность, вызванная терапией фоскарнетом, или миелосупрессия вследствие терапии ганцикловиром [57].

Т.И. Лобановой и соавт. было показано, что ДНК ВГЧ-6 выявляется в большинстве случаев у пациентов с онкогематологическими заболеваниями в период глубокого угнетения иммунитета. В ретроспективном исследовании, проведенном с января 2013 г. по 2017 г., были проанализированы результаты вирусологического обследования 273 больных из отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения НМИЦ гематологии. Трансплантация аутологичных ГСК крови была выполнена 25 больным. ДНК ВГЧ-6 обнаружена у 32,9 % больных, из них у 11 пациентов после трансплантации аутологичных ГСК. В ходе исследования было обнаружено, что длительное применение внутривенной формы противовирусного препарата (не менее 1 мес) и продолжение терапии пероральной формой препарата до полного исчезновения ДНК вируса из биологических жидкостей и улучшения клинического состояния являются важными факторами для эффективной терапии. Вовремя приступая к адекватной противовирусной терапии, можно значительно снизить риск тяжелых осложнений и избежать летальных исходов у таких пациентов [58].

P. Vittayawacharin и соавт. продемонстрировали хорошие результаты терапии инфекции, вызванной ВГЧ-6, коротким курсом фоскарнета в дозе от 60 до 90 мг/кг/сут в течение 7 дней, что позволило значительно снизить побочные эффекты от проводимой терапии [59].

Определение порога начала и критериев прекращения терапии

В настоящее время существует разнообразие точек зрения по таким ключевым вопросам, как пороговые значения нагрузки ДНК ВГЧ-6, при которых следует начинать противовирусную терапию, а также критерии прекращения лечения.

С учетом токсичности доступных в настоящее время противовирусных препаратов и отсутствия снижения заболеваемости энцефалитом, ассоциированным с ВГЧ-6В, при проведении профилактического лечения ганцикловиром или фоскарнетом не показаны ни рутинное тестирование на ВГЧ-6 в крови, ни профилактическая терапия [60].

Принципы лечения ВГЧ-6-инфекции аналогичны таковым при ЦМВ-инфекции. Назначается ганцикловир 10 мг/кг/сут в течение 7–14 дней. При резистентном течении возможно назначение фоскарнета 60 мг/кг 3 раза в сутки. Ацикловир при ВГЧ-6-инфекции не эффективен. Профилактику в отношении ВГЧ-6 не проводят [61].

Заключение

Варианты клинического течения ВГЧ-6-инфекций разнообразны — от бессимптомной инфекции до тяжелой ВГЧ-6-болезни с множественным поражением органов-мишеней. Наряду с ежегодным увеличением

количества выполняемых алло-ТГСК растет и частота посттрансплантационных осложнений. В целях их контроля актуальной является разработка подходов к профилактике, диагностике и лечению инфекций, вызванных ВГЧ-6А/В.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Taxonomic proposals from the *Herpesviridae* study group. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Available at: ictv.global/ictv/proposals/2005.020-72.04.Herpes.pdf
2. Salahuddin S.Z., Ablashi D.V., Markham P.D. et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 1986;234(4776):596–601. DOI: 10.1126/science.2876520
3. Yamanishi K., Okuno T., Shiraki K. et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* 1988;1(8594):1065–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(88)91893-4
4. Abdel-Haq N.M., Asmar B.I. Human herpesvirus 6 (HHV6) infection. *Indian J Pediatr* 2004;71(1):89–96. DOI: 10.1007/BF02725664
5. Ablashi D.V., Salahuddin S.Z., Josephs S.F. et al. HBLV (or HHV-6) in human cell lines. *Nature* 1987;329:207. DOI: 10.1038/329207a0
6. Adams M., Carstens E. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on taxonomy of viruses. *Arch Virol* 2012;157:1411–22. DOI: 10.1007/s00705-012-1299-6
7. Braun D., Dominguez G., Pellett P. Human herpesvirus 6. *Clin Microbiol Rev* 1997;10(3):521–67. DOI: 10.1128/CMR.10.3.521
8. Hill J.A., Koo S., Guzman Suarez B.B. et al. Cord-blood hematopoietic stem cell transplant confers an increased risk for human herpesvirus-6-associated acute limbic encephalitis: a cohort analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(11):1638–48. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.04.016
9. Pichereau C., Desseaux K., Janin A. et al. The complex relationship between human herpesvirus 6 and acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(1):141–4. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.07.018
10. Mori Y., Miyamoto T., Nagafuji K. et al. High incidence of human herpes virus 6-associated encephalitis/myelitis following a second unrelated cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(11):1596–602. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.05.009
11. Chevallier P., Hebia-Fellah I., Planche L. et al. Human herpes virus 6 infection is a hallmark of cord blood transplant in adults and may participate to delayed engraftment: a comparison with matched unrelated donors as stem cell source. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(7):1204–11. DOI: 10.1038/bmt.2009.326
12. Perruccio K., Sisinni L., Perez-Martinez A. et al. High incidence of early human herpesvirus-6 infection in children undergoing haploidentical manipulated stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(12):2549–57. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.07.033
13. Ogata M., Kikuchi H., Satou T. et al. Human herpesvirus 6 DNA in plasma after allogeneic stem cell transplantation: incidence and clinical significance. *J Infect Dis* 2006;193(1):68–79. DOI: 10.1086/498531
14. Zerr D.M., Gooley T.A., Yeung L. et al. Human herpesvirus 6 reactivation and encephalitis in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33(6):763–71. DOI: 10.1086/322642
15. Ogata M., Satou T., Kawano R. et al. Correlations of HHV-6 viral load and plasma IL-6 concentration with HHV-6 encephalitis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(1):129–36. DOI: 10.1038/bmt.2009.116
16. Nakayama H., Yamazaki R., Kato J. et al. Human herpesvirus 6 reactivation evaluated by digital polymerase chain reaction and its association with dynamics of CD134-positive T cells after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Dis* 2019;220(6):1001–7. DOI: 10.1093/infdis/jiz237
17. Hentrich M., Oruzio D., Jäger G. et al. Impact of human herpesvirus-6 after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2005;128(1):66–72. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05254.x
18. Takatsuka H., Wakae T., Mori A. et al. Endothelial damage caused by cytomegalovirus and human herpesvirus-6. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(6):475–9. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703879
19. Pereira C.M., de Almeida O.P., Corra M.E. et al. Detection of human herpesvirus 6 in patients with oral chronic graft-vs-host disease following allogeneic progenitor cell transplantation. *Oral Dis* 2007;13(3):329–34. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2006.01294.x
20. Phan T.L., Pritchett J.C., Leifer C. et al. HHV-6B infection, T-cell reconstitution, and graft-vs-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(12):1508–17. DOI: 10.1038/s41409-018-0225-2
21. Yasukawa M., Inoue Y., Ohnami H. et al. Apoptosis of CD4+ T lymphocytes in human herpesvirus-6 infection. *J Gen Virol* 1998;79(Pt 1):143–7. DOI: 10.1099/0022-1317-79-1-143
22. Lusso P. HHV-6 and the immune system: mechanisms of immunomodulation and viral escape. *J Clin Virol* 2006;37(Suppl 1):S4–10. DOI: 10.1016/S1386-6532(06)70004-X
23. Wang F., Yao K., Yin Q.Z. et al. Human herpesvirus-6-specific interleukin 10-producing CD4+ T cells suppress the CD4+ T-cell response in infected individuals. *Microbiol Immunol* 2006;50(10):787–803. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2006.tb03855.x
24. So T., Lee S.W., Croft M. Immune regulation and control of regulatory T cells by OX40 and 4-1BB. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008;19(3–4):253–62. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2008.04.003
25. Tsukada N., Akiba H., Kobata T. et al. Blockade of CD134 (OX40)-CD134L interaction ameliorates lethal acute graft-versus-host disease in a murine model of allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 2000;95(7):2434–9.
26. Blazar B.R., Sharpe A.H., Chen A.I. et al. Ligation of OX40 (CD134) regulates graft-versus-host disease (GVHD) and graft rejection in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Blood* 2003;101(9):3741–8. DOI: 10.1182/blood-2002-10-3048
27. De Pagter P.J., Schuurman R., Meijer E. et al. Human herpesvirus type 6 reactivation after haematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol* 2008;43(4):361–6. DOI: 10.1016/j.jcv.2008.08.008
28. Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Калугина М.Ю. и др. Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа. *Архив внутренней медицины* 2016;1(27):13–9. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-13-19
29. Melekhina E.V., Muzyka A.D., Kalugina M.Yu. et al. Current understanding of infection caused by human herpes virus type 6. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = Archive of Internal Medicine* 2016; 1(27):13–9. (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-13-19
30. Appleton A.L., Sviland L., Peiris J.S. et al. Human herpes virus-6 infection in marrow graft recipients: role in pathogenesis of graft-versus-host disease. *Newcastle upon Tyne Bone Marrow Transport Group. Bone Marrow Transplant* 1995;16(6):777–82.
31. Gotoh M., Yoshizawa S., Katagiri S. et al. Human herpesvirus 6 reactivation on the 30th day after allogeneic hematopoietic stem cell

- transplantation can predict grade 2–4 acute graft-versus-host disease. *Transpl Infect Dis* 2014;16(3):440–9. DOI: 10.1111/tid.12229
31. Масликова У.В., Попова Н.Н., Дроков М.Ю., Хамаганова Е.Г. Несостоятельности трансплантата аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: диагностика и лечение. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, врач и здоровье 2023;13(1):114–25. DOI: 10.20340/vmi-rvz.2023.1.TX.1 Maslikova U.V., Popova N.N., Drokov M.Yu., Khamaganova E.G. Graft failure in allogeneic hematopoietic stem cell recipients: diagnosis and treatment. *Vestnik meditsinskogo instituta "REAVIZ". Reabilitatsiya, vrach i zdorov'e* = Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health 2023;13(1):114–25. (In Russ.) DOI: 10.20340/vmi-rvz.2023.1.TX.1 (In Russ.).
 32. Imbert-Marcille B.M., Tang X.W., Lepelletier D. et al. Human herpesvirus 6 infection after autologous or allogeneic stem cell transplantation: a single-center prospective longitudinal study of 92 patients. *Clin Infect Dis* 2000;31(4):881–6. DOI: 10.1086/318142
 33. Антонова Т.В., Ножкин М.С., Побегалова О.Е. и др. Влияние реактивации цитомегаловирусной инфекции и инфекции вируса герпеса человека 6 типа на течение раннего периода после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у онкогематологических пациентов. Журнал инфектологии 2022;14(25):41–50. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-5-41-50 Antonova T.V., Nozhkin M.S., Pobegalova O.E. et al. An impact of CMV and HHV-6 reactivation on the course of early period after hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Zhurnal infektologii* = Journal Infectology 2022;14(25):41–50. (In Russ.) DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-5-41-50
 34. Human herpesvirus 6 (including roseola) and 7. Eds.: D.W. Kimberlin, M.T. Brady, M.A. Jackson, S.S. Long. In: *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 31st edn. American Academy of Pediatrics, Itasca, IL, 2018. Pp. 454–457.
 35. Ogata M., Fukuda T., Teshima T. Human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: what we do and do not know. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(8):1030–6. DOI: 10.1038/bmt.2015.76
 36. Zerr D.M. Human herpesvirus 6 and central nervous system disease in hematopoietic cell transplantation. *J Clin Virol* 2006;37(Suppl 1):S52–6. DOI: 10.1016/S1386-6532(06)70012-9
 37. Ogata M., Kawano R., Satou T. et al. Kinetics and clinical significance of human herpesvirus 6 DNA shedding in saliva after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2021;23(3):e13512. DOI: 10.1111/tid.13512
 38. Shiroshita K., Mori T., Kato J. et al. Clinical characteristics of human herpesvirus-6 myelitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and its favorable outcome by early intervention. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(5):939–45. DOI: 10.1038/s41409-019-0755-2
 39. Seo S., Renaud C., Kuypers J.M. et al. Idiopathic pneumonia syndrome after hematopoietic cell transplantation: evidence of occult infectious etiologies. *Blood* 2015;125(24):3789–97. DOI: 10.1182/blood-2014-12-617035
 40. Ishio T., Endo T., Okada K. et al. Human herpesvirus-6 pneumonitis around the engraftment of cord blood transplantation following foscarnet prophylaxis in a patient with acute leukemia. *Case Rep Hematol* 2015;2015:949265. DOI: 10.1155/2015/949265
 41. Hill J.A., Vande Vusse L.K., Xie H. et al. Human herpesvirus 6B and lower respiratory tract disease after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2019;37(29):2670–81. DOI: 10.1200/JCO.19.00908
 42. Carrigan D.R., Drobyski W.R., Russler S.K. et al. Interstitial pneumonitis associated with human herpesvirus-6 infection after marrow transplantation. *Lancet* 1991;338(8760):147–9. DOI: 10.1016/0140-6736(91)90137-e
 43. Mariotte E., Schnell D., Scieuc C. et al. Significance of herpesvirus 6 in BAL fluid of hematology patients with acute respiratory failure. *Infection* 2011;39(3):225–30. DOI: 10.1007/s15010-011-0114-8
 44. Jouneau S., Poinet J.S., Minjolle S. et al. Which patients should be tested for viruses on bronchoalveolar lavage fluid? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32(5):671–7. DOI: 10.1007/s10096-012-1791-7
 45. Amo K., Tanaka-Taya K., Inagi R. et al. Human herpesvirus 6B infection of the large intestine of patients with diarrhea. *Clin Infect Dis* 2003;36(1):120–3. DOI: 10.1086/345464
 46. Halme L., Arola J., Höckerstedt K., Lautenschlager I. Human herpesvirus 6 infection of the gastroduodenal mucosa. *Clin Infect Dis* 2008;46(3):434–9. DOI: 10.1086/525264.
 47. Humar A., Kumar D., Caliendo A.M. et al. Clinical impact of human herpesvirus 6 infection after liver transplantation. *Transplantation* 2002;73(4):599–604. DOI: 10.1097/00007890-200202270-00021
 48. Mendez J.C., Dockrell D.H., Espy M.J. et al. Human beta-herpesvirus interactions in solid organ transplant recipients. *J Infect Dis* 2001;183(2):179–84. DOI: 10.1086/317929
 49. Rogers J., Rohal S., Carrigan D.R. et al. Human herpesvirus-6 in liver transplant recipients: role in pathogenesis of fungal infections, neurologic complications, and outcome. *Transplantation* 2000;69:2566–73. DOI: 10.1097/00007890-200006270-00016
 50. Dropulic L.K., Jones R.J. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(1):11–8. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705886
 51. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th edn. Eds.: E. Carreras, C. Dufour, M. Mohty, N. Kröger. Cham (CH): Springer; 2019. DOI: 10.1007/978-3-030-02278-5
 52. Васильева В.А., Паровичникова Е.Н., Дроков М.Ю. и др. Этиологические особенности геморрагического цистита после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2018;20(3):232–9. Vasilieva V.A., Parovichnikova E.N., Drokov M.Yu. et al. Etiological features of hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2018;20(3):232–9. (In Russ.).
 53. Tokimasa S., Hara J., Osugi Y. et al. Ganciclovir is effective for prophylaxis and treatment of human herpesvirus-6 in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(7):595–8. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703423
 54. Denes E., Magy L., Pradeau K. et al. Successful treatment of human herpesvirus 6 encephalomyelitis in immunocompetent patient. *Emerg Infect Dis* 2004;10(4):729–31. DOI: 10.3201/eid1004.030587
 55. Ishiyama K., Katagiri T., Hoshino T. et al. Preemptive therapy of human herpesvirus-6 encephalitis with foscarnet sodium for high-risk patients after hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(6):863–9. DOI: 10.1038/bmt.2010.201
 56. Ward K.N., Hill J.A., Hubacek P. et al. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2019;104(11):2155–63. DOI: 10.3324/haematol.2019.223073
 57. Zerr D.M. Human herpesvirus 6 infection in hematopoietic cell transplant recipients. In: UpToDate. Section eds.: M.S. Hirsch, M. Boeckh. Available at: [uptodate.com/contents/hhv-6-encephalitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/hhv-6-encephalitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
 58. Лобанова Т.И., Паровичникова Е.Н., Тихомиров Д.С. и др. Герпес-вирусные инфекции 6-го типа у больных с заболеваниями системы крови при проведении химиотерапии и после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Гематология и трансфузиология 2017;62(4):211–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-4-211-217> Lobanova T.I., Parovichnikova E.N., Tikhomirov D.S. et al. Herpes viral infections type 6 in patients with diseases of the blood system

- during chemotherapy and after transplantation of autologous hematopoietic stem cells. *Gematologiya i transfuziologiya* = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2017;62(4): 211–7. (In Russ.).
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-4-211-217>
59. Vittayawacharin P., E'Leimat G., Lee B.J. et al. Once-daily foscarnet is effective for human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Cell Ther* 2023;29(6):397.e1–6.
DOI: [10.1016/j.jtct.2023.02.022](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2023.02.022)
60. Hill J.A. Human herpesvirus 6 in transplant recipients: an update on diagnostic and treatment strategies. *Curr Opin Infect Dis* 2019;32(6):584–90. DOI: [10.1097/QCO.0000000000000592](https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000592)
61. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Практическое руководство. Под ред. Е.Н. Паровичниковой, Т.В. Гапоновой, М.Ю. Дрокова. М.: Практика, 2024. С. 279–295, 303–320.
Allogeneic hematopoietic stem cells transplantation. Practical guide. Eds.: E.N. Parovichnikova, T.V. Gaponova, M.Yu. Drokov. Moscow: Praktika, 2024. Pp. 279–295, 303–320. (In Russ.).

Вклад авторов

И.С. Сайдуллаева, Т.А. Туполева, Д.С. Тихомиров, М.Ю. Дроков: разработка дизайна и концепции статьи, сбор данных, подготовка статьи, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

I.S. Saydullayeva, T.A. Tupoleva, D.S. Tikhomirov, M.Yu. Drokov: concept and design development, data collection, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.С. Сайдуллаева / I.S. Saydullayeva: <https://orcid.org/0009-0005-3144-8187>

Т.А. Туполева / T.A. Tupoleva: <https://orcid.org/0000-0003-4668-9379>

Д.С. Тихомиров / D.S. Tikhomirov: <https://orcid.org/0000-0002-2553-6579>

М.Ю. Дроков / M.Yu. Drokov: <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-224-232>

Болевой синдром при множественной миеломе (результаты одноцентрового исследования)

М.В. Соловьева, М.В. Соловьев, Э.З. Иругова, А.А. Старцев, Н.К. Арутюнян, А.А. Крайзман, А.В. Абакумова, Л.П. Менделеева

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

Контакты: Майя Валерьевна Соловьева solomaiia@yandex.ru

Введение. Одним из наиболее частых симптомов множественной миеломы (ММ) является боль. Костные боли наблюдаются у 60–80 % пациентов в дебюте заболевания. Нередко встречается при ММ и нейропатический болевой синдром.

Цель исследования – охарактеризовать болевой синдром при ММ в дебюте заболевания и на различных этапах терапии.

Материалы и методы. С января 2019 г. по октябрь 2021 г. в ретроспективное одноцентровое исследование были включены 105 пациентов (49 мужчин, 56 женщин) с впервые диагностированной симптоматической ММ в возрасте от 26 до 83 лет (медиана 58,5 года). Индукционную терапию всем больным выполняли бортезомибсодержащими схемами. Высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) провели 44 больным. Для анализа таблиц сопряженности применяли критерий Фишера–Фримана.

Результаты. Болевой синдром различной степени выраженности в дебюте ММ отмечался у 83 % больных. Медиана времени от начала боли до диагностики гемобластоза составила 120 дней. У 62,5 % пациентов с поражением почек и болевым синдромом до диагностики ММ применялись обезболивающие препараты (в основном нестероидные противовоспалительные средства). У пациентов с болевым синдромом по сравнению с больными без такового в дебюте ММ достоверно чаще выявляли патологические переломы ($p = 0,01$), костные плазмоцитомы ($p = 0,0001$), гиперкальциемию ($p = 0,03$), диагностировали III стадию по классификации Durie–Salmon ($p = 0,021$). Частота развития периферической токсической полинейропатии составила 35 %. Полная регрессия симптомов полинейропатии отмечена у 19 % больных, значительное их уменьшение – еще в 62 % случаев. Основным проявлением болевого синдрома на этапе ауто-ТГСК были боли в полости рта вследствие мукозита различной степени выраженности.

Заключение. На госпитализацию в НМИЦ гематологии направляются больные преимущественно с III стадией ММ (86 % пациентов). При этом у 83 % из них заболевание сопровождается выраженным болевым синдромом. Более чем у трети больных (35 %) развивалась бортезомибиндуцированная периферическая полинейропатия. Для обезболивания в стационаре применяются опиоидные анальгетики, показания к назначению которых зафиксированы у 45 и 41 % больных ММ во время индукционной терапии и ауто-ТГСК соответственно.

Ключевые слова: множественная миелома, периферическая полинейропатия, плазмоцитома, анальгезия

Для цитирования: Соловьева М.В., Соловьев М.В., Иругова Э.З. и др. Болевой синдром при множественной миеломе (результаты одноцентрового исследования). Онкогематология 2024;19(3):224–32.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-224-232>

Pain syndrome in multiple myeloma (results of a single-center study)

M. V. Soloveva, M. V. Solovev, E. Z. Irugova, A. A. Startsev, N. K. Arutyunyan, A. A. Krayzman, A. V. Abakumova, L. P. Mendeleeva

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

Contacts: Maiia Valerievna Soloveva solomaiia@yandex.ru

Background. One of the most common symptoms of multiple myeloma (MM) is pain. Bone pain is observed in 60–80 % of patients at the disease onset. Neuropathic pain syndrome is also often found in MM.

Aim. To characterize the pain syndrome in MM at the disease onset and various therapy stages.

Materials and methods. From January 2019 to October 2021 a retrospective single-center study included 105 patients with newly diagnosed symptomatic MM (49 men, 56 women) aged from 26 to 83 years (median 58.5). Induction therapy in all patients was performed with bortezomib-containing regimens. High-dose chemotherapy with autologous

hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) was performed in 44 patients. The Fisher–Freeman test was used to analyze contingency tables.

Results. Pain syndrome of varying severity at the onset of MM was observed in 83 % of patients. The median time from the onset of pain to the diagnosis of MM was 120 days. In 62.5 % of patients with kidney damage and pain, analgesics (mainly nonsteroidal anti-inflammatory drugs) were used before the diagnosis of MM. In patients with pain syndrome, compared with patients without it, at the onset of MM, pathological fractures ($p = 0.01$), bone plasmacytomas ($p = 0.0001$), hypercalcemia ($p = 0.03$) were significantly more often detected, and stage III was diagnosed according to Durie–Salmon ($p = 0.021$). The incidence of peripheral toxic polyneuropathy was 35 %. Complete regression of polyneuropathy symptoms was observed in 19 % of patients, and a significant decrease – in another 62 % of cases. The main manifestation of pain syndrome during auto-HSCT was pain in the oral cavity due to mucositis of varying severity.

Conclusion. Our study showed that MM patients mainly with stage III (86 % of cases) are referred for hospitalization to the National Medical Research Center for Hematology. Moreover, in 83 % of them the disease is accompanied by severe pain. More than a third of patients (35 %) developed bortezomib-induced peripheral polyneuropathy. Opioid analgesics are used for pain relief in the hospital, the indications for which were recorded in 45 % and 41 % of patients with MM during induction therapy and auto-HSCT, respectively.

Keywords: multiple myeloma, peripheral polyneuropathy, plasmacytoma, analgesia

For citation: Soloveva M.V., Solovev M.V., Irugova E.Z. et al. Pain syndrome in multiple myeloma (results of a single-center study). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3):224–32. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-224-232>

Введение

Одним из наиболее частых симптомов множественной миеломы (ММ) является боль. Патогенетически различаются 2 вида боли — ноцицептивная, возникающая вследствие стимуляции тканевых рецепторов, и нейропатическая, ассоциированная с вовлечением центральной или периферической нервной системы.

При ММ наиболее распространенным примером ноцицептивного болевого синдрома служат костные боли, возникающие у 60–80 % больных в дебюте и практически во всех случаях прогрессирования заболевания [1–3]. В американском исследовании, опубликованном в 2003 г., авторы проанализировали частоту клинических признаков у 1027 пациентов с впервые диагностированной ММ [2]. Исследователи показали, что частота развития болевого синдрома в костях составила 58 %. По данным F. Coluzzi и соавт., костные боли встречаются у 70–80 % пациентов с ММ, переломы — у 50–60 %, гиперкальциемия — у 15 % [1].

Нейропатические болевые синдромы также нередки при ММ — это и периферическая полинейропатия (лекарственно-индуцированная или парапротеин-ассоциированная), и постгерпетическая невралгия [1]. Очевидно, что ранняя диагностика парапротеинемического гемобластоza может способствовать снижению частоты болевого синдрома в дебюте ММ, костных осложнений и паранеопластических проявлений.

Применение современных противоопухолевых препаратов в сочетании с высокодозными методами привело к значимому улучшению результатов лечения ММ. В США за последние десятилетия 5-летняя общая выживаемость больных ММ достигла 50 %, что сопоставимо с данными Российского регистра [4, 5]. В многоцентровом проспективном российском исследовании, в которое были включены более чем 3200 пациентов с ММ за 3-летний период (с 2015 по 2018 г.), 5-летняя общая выживаемость больных ММ составила 49 % [5].

Вместе с тем побочные эффекты противоопухолевой терапии снижают качество жизни. Так, более чем у трети пациентов с ММ отмечается бортезомиб-индуцированная периферическая полинейропатия [6–9]. Иммуносупрессия, вызванная противоопухолевым лечением, приводит к реактивации герпетической инфекции, и в ряде случаев развивается хронический болевой синдром вследствие постгерпетической невралгии. Пациенты на активном этапе лечения, а также при динамическом наблюдении подвергаются различным медицинским манипуляциям, вызывающим боль, степень выраженности которой варьирует от особенностей индивидуума.

В связи с увеличением продолжительности жизни пациентов с онкологическими заболеваниями в научной литературе появилось понятие «синдром cancer survivor», характеризующийся хронической болью, усталостью, нарушением сна, депрессией, когнитивной дисфункцией [10]. Все больше внимания в мире уделяется оценке качества жизни больных ММ. Безусловно, наряду с противоопухолевой терапией должна осуществляться адекватная сопроводительная терапия, в частности анальгезия. Подбор обезболивающей терапии при ММ зависит от причин, лежащих в основе развития болевого синдрома. Патогенез костных поражений при ММ обусловлен нарушениями в лиганд-рецепторной системе RANK/RANKL/OPG. Сегодня в рутинной клинической практике используются 2 класса препаратов таргетного действия, способствующих улучшению метаболизма кости (бисфосфонаты, моноклональные антитела). Для обезболивания широко применяются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), однако ввиду нефротоксичности и других побочных эффектов их использование при ММ нецелесообразно. Основными препаратами для купирования костных болей являются опиоидные средства. Для терапии нейропатической боли используются

адьювантные анальгетики (антиконвульсанты, трициклические антидепрессанты, бензодиазепины). В условиях реальной практики у пациента с ММ может одновременно присутствовать болевой синдром различного генеза и интенсивности, что требует комплексного мультидисциплинарного подхода к обеспечению адекватной анальгезии. Так, в лечении пациента с ММ для коррекции болевого синдрома целесообразно прибегать к консультации ортопеда, невролога, психиатра.

Таким образом, исследование различных проявлений болевого синдрома при ММ является актуальной проблемой.

Цель исследования — охарактеризовать болевой синдром при ММ в дебюте заболевания и на различных этапах терапии.

Материалы и методы

В ретроспективное одноцентровое исследование были включены 105 пациентов (49 мужчин, 56 женщин) с впервые диагностированной симптоматической ММ в возрасте от 26 до 83 лет (медиана 58,5 года), получавших лечение в отделении гематологии и химиотерапии парапротеинемических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ гематологии в период с января 2019 г. по октябрь 2021 г.

Диагноз устанавливали в соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG, 2014). Всем пациентам выполняли полный комплекс лабораторных исследований, необходимых для диагностики ММ. В целях оценки распространенности остеодеструктивного процесса проводили низкодозную компьютерную томографию костей скелета. Индукционную терапию всем больным выполняли бортезомибсодержащими схемами. Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) проведена 44 больным. Для анализа таблиц сопряженности применяли критерий Фишера—Фримана.

Результаты

Наличие костных плазмцитом констатировано у 64 % пациентов, патологические переломы определялись в 50,5 % случаев. У 19 % больных отмечено поражение почек. Заместительная почечная терапия потребовалась 6,7 % (7 из 105) больных. Анемия (концентрация гемоглобина <100 г/л) диагностирована у 38 % больных. Частота гиперкальциемии в дебюте заболевания составила 17 %. Диагноз большинству пациентов устанавливали на продвинутых стадиях заболевания (III стадия по Международной системе стадирования (International Staging System, ISS) и классификации Durie—Salmon — 41 и 86 % больных соответственно).

Болевой синдром различной степени выраженности в дебюте ММ отмечался у 83 % (87 из 105) больных.

Наиболее часто боли локализовались одновременно в нескольких отделах позвоночника (30 % больных), пояснично-крестцовом (29 % случаев), грудном (23 % отделах (рис. 1).

Из анамнеза известно, что время от начала боли до установления диагноза ММ варьировало от 20 дней до 3,5 года, медиана составила 120 дней. Более половины больных самостоятельно принимали анальгетики (как правило, НПВС) на этапе, предшествующем диагностике гемобластоза. НПВС в монорежиме применяли 58 % больных, другие 42 % пациентов получали сочетанную терапию по назначению врачей амбулаторного звена (НПВС в комбинации с антиконвульсантами или наркотическими анальгетиками). Медиана длительности обезболивающей терапии до установления диагноза ММ также составила 120 дней.

Отдельно обращено внимание на болевой синдром и необходимость обезболивания у больных ММ с поражением почек. Так, у 80 % (16 из 20) пациентов с миеломной нефропатией в дебюте ММ отмечался болевой синдром различной интенсивности. Применение НПВС самостоятельно или по назначению врачей амбулаторной службы зафиксировано в 62,5 % случаев. Медиана длительности анальгезии до диагностики ММ составила 90 дней.

Нами проанализированы некоторые клиничко-лабораторные параметры при госпитализации пациентов в НМИЦ гематологии в зависимости от наличия болевого синдрома в дебюте ММ (табл. 1). У пациентов с болевым синдромом по сравнению с больными без такового в дебюте ММ достоверно чаще выявляли патологические переломы ($p = 0,01$), костные плазмцитомы ($p = 0,0001$), гиперкальциемию ($p = 0,03$), диагностировали III стадию по классификации Durie—Salmon ($p = 0,021$).

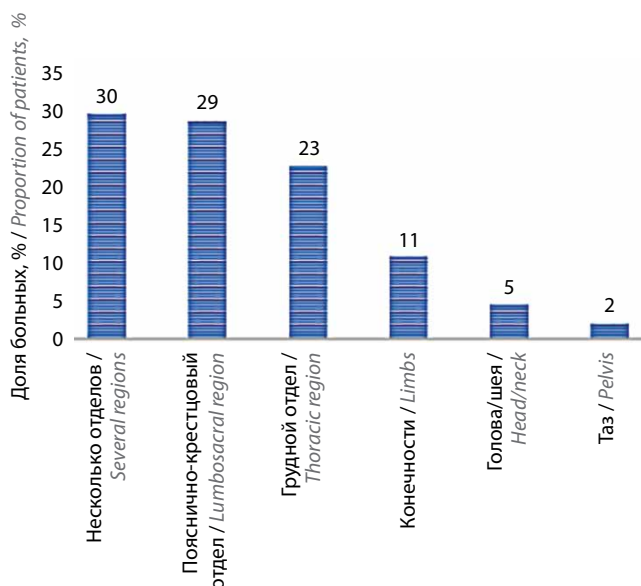


Рис. 1. Частота болевого синдрома различной локализации в дебюте множественной миеломы

Fig. 1. Frequency of pain in various localizations at the multiple myeloma onset

Таблица 1. Взаимосвязь болевого синдрома при множественной миеломе с некоторыми клинико-лабораторными параметрами
Table 1. Relationship between pain syndrome in multiple myeloma and some clinical and laboratory parameters

Параметр Parameter	Частота патологических симптомов у больных множественной миеломой, n (%) Frequency of pathological symptoms in patients with multiple myeloma, n (%)		p
	с болевым синдромом (n = 87) with pain syndrome (n = 87)	без болевого синдрома (n = 18) without pain syndrome (n = 18)	
Патологические переломы Pathological fractures	49 (56)	4 (22)	0,01
Плазмоцитомы Plasmacytomas	63 (72)	4 (22)	0,0001
Гиперкальциемия Hypercalcemia	18 (21)	0	0,03
III стадия по классификации Durie–Salmon Stage III according to Durie–Salmon	78 (90)	12 (67)	0,021
Анемия Anemia	33 (38)	7 (39)	1
Повышение активности лактатдегидрогеназы Increased lactate dehydrogenase level	42 (48)	10 (56)	0,613

На индукционном этапе 45 % пациентов с болевым синдромом нуждались в анальгезирующей терапии. С учетом побочных эффектов НПВС в стационаре назначались наркотические анальгетики. На рис. 2 представлена частота применения тех или иных анальгетических препаратов во время индукционной терапии при ММ. Так, половине пациентов в целях обезболивания выполнялась аппликация трансдермальной системы, содержащей фентанил. Введение промедола потребовалось 11 % больных, в единичных случаях применялся трамадол. Сочетание различных наркотических анальгетиков назначалось в 38 % случаев (чаще всего применялась комбинация фентанил + промедол). Длительность анальгезии не превышала 12 дней, медиана составила 2 дня. Таким образом, обезболивающая терапия наркотическими анальгетиками проводилась только в течение первого индукционного курса.

Мы попытались проанализировать, от чего зависела необходимость в назначении опиоидов. Больных ММ с болевым синдромом, в медицинских документах которых были доступны данные о проводимой анальгетической терапии (n = 83), разделили на 2 подгруппы: получавших (n = 25) или не получавших (n = 58) наркотические анальгетики. У пациентов обеих подгрупп были сопоставлены такие клинико-лабораторные параметры, как наличие патологических переломов, плазмоцитом, гиперкальциемии.

Предполагалось, что у пациентов, которым требовались наркотические анальгетики, будут достоверно чаще обнаружены переломы, плазмоцитомы или гиперкальциемия — параметры, отражающие большую опухолевую нагрузку и сопровождающиеся сильной болью. Однако эта гипотеза не подтвердилась — досто-

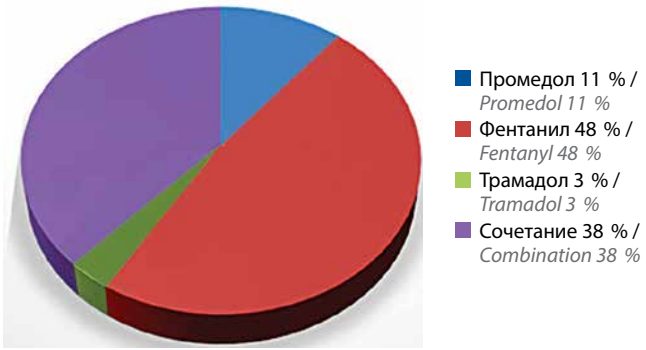


Рис. 2. Частота назначения анальгетических препаратов больным множественной миеломой на этапе индукционной терапии
Fig. 2. Frequency of analgesic drugs use in patients with multiple myeloma during induction therapy

верной разницы между 2 подгруппами не обнаружено (табл. 2).

Далее больные с показаниями к назначению наркотических обезболивающих средств (n = 25) были разделены на 2 подгруппы в зависимости от того, получали они один опиоидный анальгетик (n = 15) или их сочетание (n = 10). В подгруппах исследовались те же клинико-лабораторные параметры: наличие патологических переломов, плазмоцитом, гиперкальциемии. Достоверной разницы между подгруппами также не обнаружено — у пациентов обеих подгрупп с одинаковой частотой наблюдались патологические симптомы. Таким образом, закономерной взаимосвязи между тяжестью патологического процесса, развившегося при ММ, и необходимостью в назначении опиоидов не выявлено.

Другой вид боли, с которым часто сталкиваются пациенты с ММ, ассоциирован с токсической

периферической полинейропатией вследствие терапии бортезомибом. По данным настоящего исследования частота развития периферической полинейропатии составила 35 % (37 из 105 больных). У 30, 62 и 8 % больных зафиксирована I, II и III степень полинейропатии соответственно. В случае развития полинейропатии II и III степеней снижали дозу бортезомиба (65 %) или заменяли его препаратом 2-й линии (35 %). Более чем у половины пациентов (57 %) потребовалась комплексная терапия нейропатической боли, включающая препараты из группы антиконвульсантов, витаминов, метаболитических средств. Более чем у трети пациентов (35 %) назначение витаминов группы В в сочетании с тиоктовой кислотой позволило купировать симптомы. Монотерапия антиконвульсантами (прегабалин/габапентин) проводилась 8 % пациентов.

На рис. 3 указаны исходы периферической токсической полинейропатии у больных ММ.

У большинства пациентов (62 %) отмечалось уменьшение болевого синдрома и парестезий, полная регрессия проявлений полинейропатии отмечалась у 19 % больных. Сохранение симптомов, несмотря на специфическую терапию и прекращение лечения бортезомибом, наблюдалось в 6 % случаев.

Высокодозный этап лечения (предтрансплантационное кондиционирование мелфаланом в дозе 200 мг/м² с последующей ауто-ТГСК) выполнен 44 пациентам с ММ. Основным проявлением болевого синдрома на трансплантационном этапе были боли в полости рта вследствие мукозита. Мукозит I–II степеней отмечался у 75 % больных, III–IV степеней – у 25 %. При этом показания к назначению анальгетических препаратов отмечены у 41 % больных, которым выполнена ауто-ТГСК, т. е. несмотря на развитие мукозита II степени, часть пациентов получали обезболивающие средства ввиду крайне неудовлетворительного качества жизни, интенсивных жалоб на болевой синдром. Аппликация трансдермальной системы с фентанилом выполнена в 81 % случаев, введение промедола – в 19 %. Анальгетический препарат назна-

чался однократно 57 % больным, двукратно (2 аппликации системы с фентанилом или 2 инъекции промедола) – 43 %.

Далее мы провели сопоставление применения опиоидов у одних и тех же больных на этапах индукции и трансплантации (рис. 4). Оказалось, что большинству больных (63 %), которым не потребовалось назначение опиоидных анальгетиков на индукционном этапе лечения, также не вводились наркотические препараты и во время трансплантации. В то же время пациентам, получавшим наркотические анальгетики во время индукции, в половине случаев (56 %) назначались обезболивающие средства и на этапе ауто-ТГСК. Это наблюдение, безусловно, требует дальнейшего анализа на большей выборке пациентов. Тем не менее закономерность отражает многогранность феномена боли с наличием не только сенсорного, физиологического, но и когнитивного, поведенческого ее компонентов. Не случайно Международная ассоциация по изучению боли (IASP) акцентирует внимание как на физической, так и на эмоциональной ее природе [11].

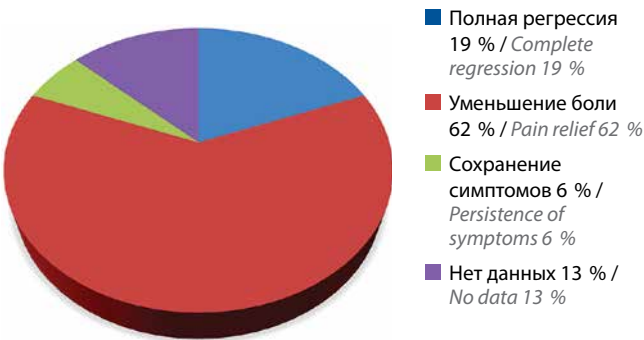


Рис. 3. Исходы периферической токсической полинейропатии при множественной миеломе
Fig. 3. Outcomes of peripheral toxic polyneuropathy in multiple myeloma

Таблица 2. Сопоставление клинико-лабораторных параметров с частотой применения наркотических анальгетиков
Table 2. Comparison of clinical and laboratory parameters with the frequency of narcotic analgesics use

Параметр Parameter	Частота патологических симптомов у больных множественной миеломой (n = 83), n (%) Frequency of pathological symptoms in patients with multiple myeloma (n = 83), n (%)		p
	с применением наркотических анальгетиков (n = 25) with narcotic analgesics (n = 25)	без применения наркотических анальгетиков (n = 58) without narcotic analgesics (n = 58)	
Патологические переломы Pathological fractures	17 (68)	29 (50)	0,15
Плазмочитомы Plasmacytomas	18 (72)	42 (72)	1
Гиперкальциемия Hypercalcemia	8 (32)	9 (16)	0,13

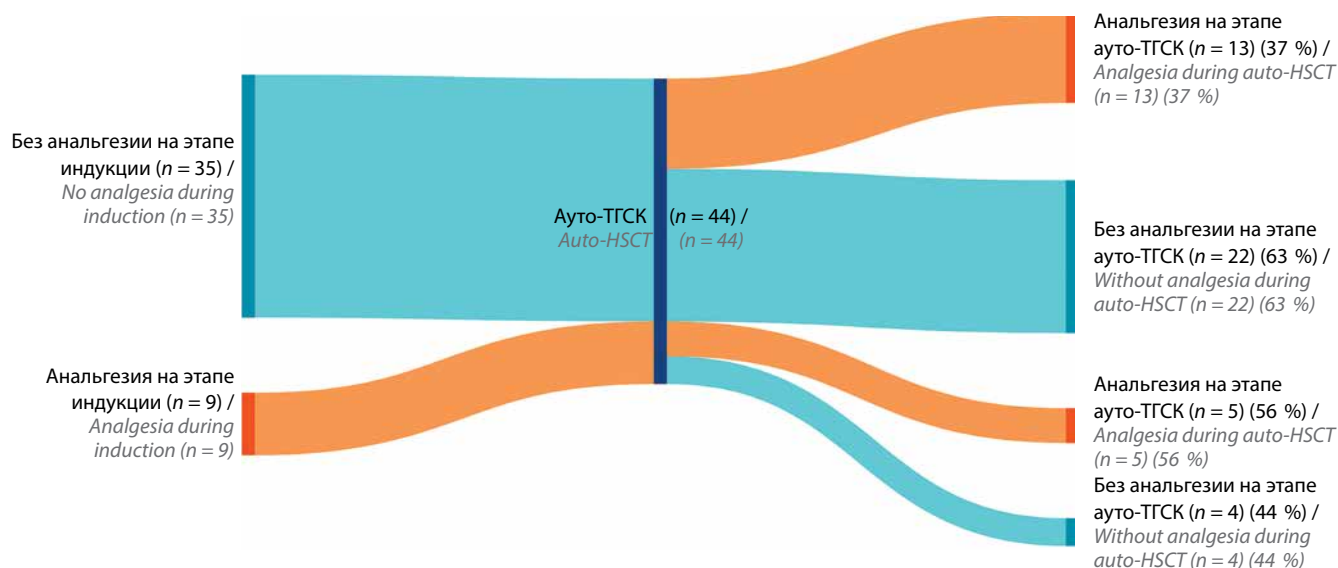


Рис. 4. Сопоставление назначения опиоидных анальгетиков на различных этапах терапии при множественной миеломе. Ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Fig. 4. Comparison of opioid analgesics use at different therapy stages in multiple myeloma. Auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation

Обсуждение

По данным исследования 2016 г., в котором проанализирована медицинская документация 4997 пациентов с ММ из 7 стран Европы, частота развития болевого синдрома в костях составила 61 % [3]. Эти значения согласуются с результатами другого крупного исследования из клиники Мейо, в котором представлено, что у 58 % больных в дебюте ММ отмечались костные боли различной степени выраженности [2]. По данным проведенного нами исследования, этот показатель выше – частота костных болей в дебюте ММ составила 83 %. У большинства больных заболевание диагностировано на продвинутых стадиях – в 86 % случаев определена III стадия по классификации Durie–Salmon, II и III стадии по ISS зафиксированы у 63 % больных. Согласно метаанализу в реальной клинической практике Европы также имеет место поздняя диагностика ММ – II и III стадии по классификации ISS установлены в 84 % случаев [3].

В литературе представлено, что гиперкальциемия отмечается у 10–19 % больных ММ, что согласуется с полученными нами данными (17 %) [2, 3]. Частота поражения почек (19 %) также сопоставима с результатами, представленными в зарубежных публикациях [11–14]. Мы обратили внимание на различия в частоте анемии, диагностируемой в дебюте ММ. Так, по данным литературы, опубликованным 20 лет назад, анемия фиксировалась у 70 % больных, однако в настоящей работе ее частота ниже – 38 % [2, 15]. Анализ более поздних источников литературы показал, что в настоящее время частота диагностики анемии в дебюте ММ – 39–45 %, что согласуется с полученными нами результатами [3, 16].

Высокие показатели частоты болевого синдрома, представленные в настоящей работе, указывают на

факт поздней диагностики ММ. Мы проанализировали длительность боли до установки диагноза ММ. Оказалось, что медиана времени болевого синдрома и анальгетической терапии составила 120 дней. В некоторых случаях пациенты с болью неясного генеза наблюдались у различных специалистов более 3 лет. Важно, что у 62,5 % пациентов с поражением почек и болевым синдромом до установления диагноза ММ применялись обезболивающие средства, при этом медиана длительности анальгезии составила 90 дней. В качестве обезболивающих препаратов в основном использовались НПВС. Вероятно, применение препаратов этой группы ввиду нефротоксичного действия усугубляло почечное повреждение. С учетом поздней диагностики ММ и длительного анамнеза болевого синдрома становится очевидной необходимость повышения онконастороженности у врачей первичного звена.

Закономерно, что болевой синдром достоверно чаще развивался у пациентов с патологическими переломами ($p = 0,01$), плазмоцитомами ($p = 0,0001$), гиперкальциемией ($p = 0,03$), III стадией по классификации Durie–Salmon ($p = 0,021$). Показания к обезболиванию на этапе индукционной терапии зафиксированы у 45 % пациентов. Ввиду побочных явлений НПВС препаратами выбора терапии болевого синдрома в гематологическом стационаре являются опиоидные анальгетики. Алгоритм обезбоживания при парапротеинемических гемобластозах предполагает назначение фентанила в виде трансдермальной системы в монорежиме или в сочетании с другими наркотическими препаратами. На фоне специфической противоопухолевой терапии уже ко 2-му курсу необходимость в назначении опиоидов исчезала ввиду снижения интенсивности болевого синдрома. По данным

научной литературы, в последние годы выявлен ряд многообещающих терапевтических мишеней, связанных с патогенезом остеодеструктивного синдрома при ММ (система RANK/RANKL/OPG). Тем не менее в рутинной клинической практике подходы к лечению болевого синдрома при ММ остаются прежними — специфическая противоопухолевая терапия, бисфосфонаты, моноклональные антитела, наркотические анальгетики [17].

В настоящей работе оценивалось, от чего зависит необходимость в обезболивании наркотическими препаратами на этапе индукционной терапии. Мы полагали, что у больных с показаниями к назначению опиатов будут чаще обнаружены признаки развернутого патологического процесса (переломы, плазмоцитомы или гиперкальциемия) по сравнению с пациентами с болью, но без необходимости в назначении наркотических средств. Такой закономерности не выявлено, как и не обнаружено достоверных различий в частоте развития переломов, плазмоцитом и гиперкальциемии между подгруппами больных, получавших наркотические анальгетики в монорежиме или в сочетании. Это заставляет задуматься об эмоциональном восприятии болевых раздражителей, болевом поведении конкретного человека. Важным положением является тот факт, что боль всегда субъективна. Вопросы восприятия боли у пациентов с ММ и ее связь с психоэмоциональным состоянием активно изучаются в настоящее время. Так, в 2020 г. опубликован метаанализ, включивший 11 исследований и 2432 пациента с ММ [18]. Авторы убедительно показали, что существует связь ощущения боли и усталости с состоянием депрессии у пациентов с ММ. В исследовании сделан вывод о том, что различные вмешательства при психологическом стрессе (как лекарственное воздействие, так и когнитивно-поведенческие методы) можно рассматривать как адъювантную стратегию терапии боли у этой категории больных.

По данным литературы, бортезомибиндуцированная полинейропатия — осложнение терапии, возникающее более чем у 30 % больных ММ. Так, по результатам рандомизированных исследований, частота развития полинейропатии всех степеней на этапе индукции составила 37 и 34,2 % у кандидатов и не кандидатов на ауто-ТГСК соответственно [7, 8]. Данные, полученные в настоящем исследовании, согласуются с общемировыми тенденциями — частота развития

полинейропатии составила 35 %. Бортезомибиндуцированная полинейропатия носит обратимый характер у большинства больных, однако симптомы могут сохраняться длительное время [19]. По результатам нашей работы полная регрессия симптомов отмечена у 19 % больных, значительное их уменьшение — у 62 %. При лечении бортезомибом появление первых симптомов полинейропатии диктует необходимость коррекции режима дозирования. Вместе с тем сегодня с учетом доступности не обладающих нейротоксичностью новых препаратов следует рассмотреть возможность замены бортезомиба на препараты 2-й линии при развитии полинейропатии с болевым синдромом [20].

Основная причина боли на этапе высокодозного трансплантационного лечения при ММ связана с развитием оральных мукозитов. Частота развития мукозита III–IV степеней составила 25 %, что согласуется с результатами, представленными в литературе [21]. В настоящем исследовании необходимость в назначении обезболивающих средств отмечена у 41 % больных на фоне миелотоксического агранулоцитоза после ауто-ТГСК. В условиях стационара в раннем посттрансплантационном периоде в качестве анальгетиков рассматриваются только опиоидные препараты. НПВС помимо своего нефротоксического действия обладают антиагрегантными свойствами, а также тормозят синтез простагландинов в очаге воспаления, что на фоне миелотоксического агранулоцитоза может привести к фатальным осложнениям — кровотечениям, прорывным инфекциям [22–25].

Заключение

Результаты проведенного нами исследования показали, что на госпитализацию в НМИЦ гематологии направляются больные преимущественно с III стадией ММ (86 % пациентов). При этом у 83 % из них заболевание сопровождается выраженным болевым синдромом. Более чем у трети больных (35 %) развивалась бортезомибиндуцированная периферическая полинейропатия. Основной причиной болевого синдрома в раннем посттрансплантационном периоде является развитие мукозита различной степени выраженности. Для обезболивания в стационаре применяются опиоидные анальгетики, показания к назначению которых зафиксированы у 45 и 41 % больных ММ во время индукционной терапии и ауто-ТГСК соответственно.

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

1. Coluzzi F., Rolke R., Mercadante S. Pain management in patients with multiple myeloma: an update. *Cancers (Basel)* 2019;11(12):2037. DOI: 10.3390/cancers11122037
2. Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E. et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78(1):21–33. DOI: 10.4065/78.1.21
3. Yong K., Delforge M., Driessen C. et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol* 2016;175(2): 252–64. DOI: 10.1111/bjh.14213
4. Kanas G., Clark O., Keeven K. et al. Estimate of multiple myeloma patients by line of therapy in the USA: population-level projections 2020–2025. *Future Oncol* 2021;17(8):921–30. DOI: 10.2217/fon-2020-0970
5. Соловьев М.В., Менделеева Л.П., Алексеева А.Н. и др. Эффективность терапии множественной миеломы в России (результаты многоцентрового проспективного исследования). *Гематология и трансфузиология* 2020;65(S1):103–4. Solovyev M.V., Mendeleva L.P., Alekseeva A.N. et al. The effectiveness of therapy for multiple myeloma in Russia (results of a multicenter prospective study). *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2020;65(S1):103–4. (In Russ.).
6. Dimopoulos M.A., Moreau P., Palumbo A. et al. Carfilzomib and dexamethasone *versus* bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17(1):27–38. DOI: 10.1016/S14702045(15)004647
7. Sonneveld P., SchmidtWolf I., van der Holt B. et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON65/GMMGHD4 trial. *J Clin Oncol* 2012;30(24):2946–55. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.6820
8. Mateos M.V., Dimopoulos M.A., Cavo M. et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2018;378(6):518–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1714678
9. Семочкин С.В., Соловьев М.В., Менделеева Л.П. Профилактика и лечение бортезоминдуцированной нейропатии у пациентов с множественной миеломой. *Онкогематология* 2022;17(2):141–50. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-141-150 Semochkin S.V., Solovyev M.V., Mendeleva L.P. Prevention and management of bortezomib-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(2):141–50. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-141-150
10. Marzorati C., Riva S., Pravettoni G. Who is a cancer survivor? A systematic review of published definitions. *J Cancer Educ* 2017;32(2):228–37. DOI: 10.1007/s13187-016-0997-2
11. Raja S.N., Carr D.B., Cohen M. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* 2020;161(9):1976–82. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001939
12. Dimopoulos M.A., Sonneveld P., Leung N. et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1544–57. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.0044
13. Knudsen L.M., Hjorth M., Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. *Nordic Myeloma Study Group. Eur J Haematol* 2000;65(3):175–81. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2000.90221.x
14. Cowan A.J., Green D.J., Kwok M. et al. Diagnosis and management of multiple myeloma: a review. *JAMA* 2022;327(5):464–77. DOI: 10.1001/jama.2022.0003
15. Birgegård G., Gascón P., Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY. *Eur J Haematol* 2006;77(5):378–86. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2006.00739.x
16. Rifkin R.M., Abonour R., Terebello H. et al. Connect MM Registry: the importance of establishing baseline disease characteristics. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15(6):368–76. DOI: 10.1016/j.clml.2014.12.002
17. Davies M.P., Fingas S., Chantry A. Mechanisms and treatment of bone pain in multiple myeloma. *Curr Opin Support Palliat Care* 2019;13(4):408–16. DOI: 10.1097/SPC.0000000000000467
18. Wilson Rogers L.P., Rennoldson M. Are pain and fatigue in multiple myeloma related to psychosocial factors? A systematic review. *Cancer Nurs* 2020;43(3):E121–31. DOI: 10.1097/NCC.0000000000000786
19. Miceli T.S., Gonsalves W.I., Buadi F.K. Supportive care in multiple myeloma: current practices and advances. *Cancer Treat Res Commun* 2021;29:100476. DOI: 10.1016/J.CTARC.2021.100476
20. Соловьев М.В., Соловьева М.В., Менделеева Л.П. Сопроводительная терапия при множественной миеломе: практические рекомендации. *Клиническая онкогематология* 2024;16(4): 426–48. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-426-448 Solovyev M.V., Soloveva M.V., Mendeleva L.P. Supportive therapy in multiple myeloma: practical recommendations. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2023;16(4):426–48 (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-426-448
21. Moreau P., Facon T., Attal M. et al. Intergroupe Francophone du Myélome. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood* 2002;99(3):731–5. DOI: 10.1182/blood.v99.3.731
22. Chen H., Hu B., Lv X. et al. Prostaglandin E2 mediates sensory nerve regulation of bone homeostasis. *Nat Commun* 2019;10(1):181. DOI: 10.1038/s41467-018-08097-7
23. Johnstone C., Rich S.E. Bleeding in cancer patients and its treatment: a review. *Ann Palliat Med* 2018;7(2):265–73. DOI: 10.21037/apm.2017.11.01
24. Fallon M., Giusti R., Aielli F. et al. ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018;29:iv166–91. DOI: 10.1093/annonc/mdy152
25. Le Turnier P., Boutoille D., Joyau C. et al. Bacterial infections and NSAIDs exposure? Seek septic complications. *Eur J Intern Med* 2017;41:e33–4. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.03.004

Вклад авторов

М.В. Соловьева: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций, анализ данных, написание текста статьи;
М.В. Соловьев: анализ и интерпретация данных, подготовка и редактирование статьи;
Э.З. Иругова: обработка данных для анализа, подготовка статьи;
А.А. Старцев, Н.К. Арутюнян, А.А. Крайзман, А.В. Абакумова: получение данных для анализа, окончательное одобрение рукописи;
Л.П. Менделеева: разработка концепции исследования, редактирование и окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

M.V. Soloveva: concept and design development, review of publications, data analysis, article writing;
M.V. Solovev: data analysis and interpretation, article writing and editing;
E.Z. Irugova: data processing for analysis, article writing;
A.A. Startsev, N.K. Arutyunyan, A.A. Krayzman, A.V. Abakumova: obtaining data for analysis, final article approval;
L.P. Mendeleva: concept and design development, article editing and final approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Соловьева / M.V. Soloveva: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>
М.В. Соловьев / M.V. Solovev: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>
Э.З. Иругова / E.Z. Irugova: <https://orcid.org/0000-0002-2013-9507>
А.А. Старцев / A.A. Startsev: <https://orcid.org/0000-0002-6236-7137>
Н.К. Арутюнян / N.K. Arutyunyan: <https://orcid.org/0000-0001-5952-0244>
А.А. Крайзман / A.A. Krayzman: <https://orcid.org/0000-0003-1934-8800>
А.В. Абакумова / A.V. Abakumova: <https://orcid.org/0000-0003-1035-8762>
Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

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.



Нутритивная недостаточность у пациентов с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Распространенность и подходы к коррекции

О.А. Обухова¹, И.А. Курмуков¹, А.А. Семенова¹, А.В. Лебедева¹, А.С. Иванова², Н.Ю. Шагина³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России; Россия, 123423 Москва, ул. Салая Адиля, 2;

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

Контакты: Ольга Аркадьевна Обухова obukhova0404@yandex.ru

Введение. Оценка нутритивного статуса к моменту начала специфической терапии у пациентов, страдающих диффузной В-крупноклеточной лимфомой, позволяет планировать адекватное сопроводительное лечение с целью улучшения непосредственных и отдаленных результатов противоопухолевой терапии.

Цель исследования – оценить распространенность нутритивной недостаточности, изучить особенности энергетического и белкового состава рациона питания больных, страдающих диффузной В-крупноклеточной лимфомой, до начала противоопухолевой терапии.

Материалы и методы. В исследование включены 96 пациентов (61 мужчина) с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой различной локализации и распространенности. Всем пациентам до начала противоопухолевой терапии дополнительно проведены лабораторный скрининг (определение уровня общего белка, альбумина, С-реактивного белка (СРБ), общего холестерина, триглицеридов, суточной экскреции мочевины), антропометрические измерения (рост, масса тела (МТ), снижение МТ за 6 мес, индекс массы тела), анкетирование (с учетом поступления нутриентов в течение 3 предыдущих суток, расчетом поступления белка и энергии); рассчитан баланс азота. Для диагностики белково-энергетической недостаточности (БЭН) применены критерии GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition, Глобальный консенсус по проблемам неполноценного питания).

Результаты. У пациентов исследованной когорты поступление энергии составило $27,92 \pm 6,47$ ккал/кг МТ в сутки, белка – $0,91 \pm 0,18$ г/кг МТ в сутки, баланс азота был $-3,57 \pm 2,94$ г/сут. БЭН средней степени тяжести диагностирована у 37 (38,5 %) больных. Выявлены различия некоторых лабораторных показателей у пациентов с БЭН и без нарушений питания: концентрации СРБ ($20,38 \pm 14,69$ мг/л против $12,52 \pm 5,66$ мг/л; $p = 0,0004$), уровня глюкозы ($5,07 \pm 1,09$ ммоль/л против $4,57 \pm 0,62$ ммоль/л; $p = 0,005$), общего холестерина ($4,35 \pm 1,27$ ммоль/л против $5,36 \pm 1,45$ ммоль/л; $p = 0,0008$), триглицеридов ($1,22 \pm 0,51$ ммоль/л против $2,02 \pm 0,78$ ммоль/л; $p = 0,001$).

Заключение. БЭН средней степени тяжести обнаружена более чем у трети пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, начинающих противоопухолевое лечение. Ведущим симптомом при этом является непреднамеренное снижение МТ за последние полгода. Для БЭН в этой когорте пациентов характерны повышенный уровень СРБ, умеренная гипергликемия, более низкая концентрация общего холестерина и триглицеридов крови. При достаточной обеспеченности энергией, количество белка в рационе естественного питания пациентов с БЭН оказалось невысоким, а баланс азота – отрицательным, что в перспективе может привести к развитию саркопении и требует проведения нутритивной поддержки.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, белково-энергетическая недостаточность, нутритивная поддержка

Для цитирования: Обухова О.А., Курмуков И.А., Семенова А.А. и др. Нутритивная недостаточность у пациентов с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Распространенность и подходы к коррекции. Онкогематология 2024;19(3):233–42.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-233-242>

Nutritional deficiency in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma Prevalence and approaches to correction

O.A. Obukhova¹, I.A. Kurmukov¹, A.A. Semenova¹, A.V. Lebedeva¹, A.S. Ivanova², N.Yu. Shagina³

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh, Ministry of Health of Russia; 2 Salyama Adilya St., Moscow 123423, Russia;

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

Contacts: Olga Arkadievna Obukhova obukhova0404@yandex.ru

Background. Assessing nutritional status at the start of treatment for patients with diffuse large B-cell lymphoma allows us to plan adequate accompanying treatment for patients in whom early nutritional support can improve the results of antitumor treatment.

Aim. To assess the prevalence of nutritional deficiency, features of usual diet energy and protein composition in patients with diffuse large B-cell lymphoma who are starting antitumor treatment.

Materials and methods. The study included 96 adult patients ($m = 61$), average age 38.9 ± 16.8 years, with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma of various localization and prevalence. Additional laboratory screening (total protein, albumin, C-reactive protein (CRP), total cholesterol, triglycerides, daily urea excretion), anthropometric measurements (height, body weight (BW), weight loss over 6 months, body mass index), questionnaire (considering the intake of nutrients during the previous 3 days, calculating the intake of protein and energy, nitrogen balance) were performed in all patients before the first course of antitumor treatment. GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition) criteria were used to diagnose protein-energy malnutrition (PEM).

Results. In studied patients, energy intake was 27.92 ± 6.47 kcal/kg BW per day, protein 0.91 ± 0.18 g/kg BW per day, and nitrogen balance was -3.57 ± 2.94 g/day. Moderate PEM was diagnosed in 37 (38.5 %) patients. Differences in some laboratory parameters were revealed in patients with PEM and without nutritional disorders: CRP level (20.38 ± 14.69 mg/L versus 12.52 ± 5.66 mg/L; $p = 0.0004$), glucose (5.07 ± 1.09 mmol/L versus 4.57 ± 0.62 mmol/L; $p = 0.005$), total cholesterol (4.35 ± 1.27 mmol/L versus 5.36 ± 1.45 mmol/L), triglycerides (1.22 ± 0.51 mmol/L versus 2.02 ± 0.78 mmol/L; $p = 0.001$).

Conclusion. Moderate PEM is detected in more than a third of patients with diffuse large B-cell lymphoma who begin antitumor treatment. The leading symptom in this case is unintentional weight loss over the past 6 months. An increased CRP level, moderate hyperglycemia, and lower concentrations of total cholesterol and blood triglycerides also characterize PEM in this cohort of patients. With sufficient energy supply, the amount of protein in the natural diet of patients with PEM turned out to be low, and the nitrogen balance was negative, which in the future can lead to the development of sarcopenia and requires nutritional support.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, malnutrition, nutritional support

For citation: Obukhova O.A., Kurmukov I.A., Semenova A.A. et al. Nutritional deficiency in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. Prevalence and approaches to correction. Onkogematologiya = Oncohematology 2024;19(3):233–42. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-233-242>

Введение

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее распространенным вариантом неходжкинских лимфом и объединяет гетерогенную группу лимфатических опухолей с различными клиническими, морфологическими проявлениями и разным ответом на терапию. Заболеваемость ДВКЛ составляет 4–5 случаев на 100 тыс. населения в год, что примерно около 1/3 всех неходжкинских лимфом в западных странах и 40 % В-клеточных опухолей во всем мире [1].

Несмотря на очевидные успехи противоопухолевой терапии, токсичность лечения по-прежнему ограничивает его возможности. В связи с этим выявление дополнительных изменяемых факторов, обладающих

прямым влиянием на частоту и выраженность проявлений лекарственной токсичности и, соответственно, на результаты противоопухолевой терапии, у пациентов, страдающих ДВКЛ, представляется важной составляющей частью лечения.

Известно, что недостаточность питания рассматривается как один из важных неблагоприятных факторов прогноза противоопухолевого лечения, однако исследований, изучавших нутритивный статус пациентов онкогематологического профиля, немного и они в основном посвящены недостаточности питания, возникающей после проведения трансплантации костного мозга [2]. В этих работах показано влияние нутритивной поддержки на увеличение выживаемости, остроту реакции «трансплантат против хозяина», риск

развития мукозитов тяжелой степени и скорость восстановления нейтрофилов [3, 4].

Тем не менее нутритивная недостаточность у пациентов с различными лимфопролиферативными заболеваниями, получающих стандартные режимы иммунохимиотерапии, также выступает как независимый прогностический фактор [5–7]. Оценка питания таких больных в дебюте заболевания может выявить группу пациентов, нуждающихся в нутритивной поддержке [8]. К сожалению, уже во время проведения иммунохимиотерапии более чем у половины пациентов развивается белково-энергетическая недостаточность (БЭН), поэтому своевременная коррекция нутритивного статуса представляется крайне актуальной задачей, так как может улучшить результаты терапии и качество жизни больных [9–11].

Цель исследования — оценить распространенность нутритивной недостаточности у больных, страдающих ДВКЛ, перед началом специфической терапии, а также изучить особенности энергетического и белкового обеспечения на фоне привычного рациона питания.

Задачи исследования:

- оценить распространенность нутритивной недостаточности на основе критериев Глобального консенсуса по проблемам неполноценного питания (Global Leadership Initiative on Malnutrition, GLIM) в когорте больных, страдающих ДВКЛ, до начала противоопухолевой терапии;
- оценить нутритивный статус больных на основе антропометрических и лабораторных критериев;
- оценить показатели энергетического, белкового, липидного и углеводного обмена.

Материалы и методы

Дизайн исследования — проспективное наблюдательное/обсервационное когортное поперечное одноцентровое исследование.

Критерии включения. В исследование включены пациенты старше 18 лет с впервые диагностированной ДВКЛ различной локализации и распространенности до начала противоопухолевого лечения, со статусом по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака) ≤ 2 , индексом Карновского ≥ 50 –60 %, которым были выполнены лабораторные исследования, оценка антропометрических данных и анкетирование в первые сутки госпитализации в специализированный стационар.

Условия проведения. Работа выполнена в отделении медицинской реабилитации НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В анализ вошли пациенты с впервые диагностированной ДВКЛ, госпитализированные в отделение химиотерапии гемобластозов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2007 по 2017 г.

Методы исследования. Для анализа демографических и клинических данных была проведена оценка функционального статуса с использованием шкалы состояния и производительности ECOG на основании

способности больного заботиться о себе, его повседневной активности и физических возможностей [12].

Для диагностики БЭН использовали фенотипические (непроизвольное снижение массы тела (МТ), низкий индекс массы тела (ИМТ) или уменьшение мышечной массы) и этиологические (снижение потребления/ассимиляции пищи или наличие воспаления/тяжелого заболевания) критерии GLIM [13].

Непроизвольное снижение МТ определяли как ее уменьшение более чем на 5 % от исходной за последние полгода или более чем на 10 % за более длительный период. Низким ИМТ считали значение < 20 кг/м² для пациентов моложе 70 лет или < 22 кг/м² для лиц старше 70 лет. Объем мышечной массы, снижение потребления/ассимиляции пищи не фиксировали. Наличие хронического воспаления считали верифицированным как характерное для онкологического заболевания и обусловленное паранеопластическими процессами [14].

Наличие БЭН считали доказанным, если выявляли присутствие одного или более фенотипического критерия GLIM с учетом пороговых значений:

- средняя степень тяжести БЭН — снижение МТ на 5–10 % от исходной за последние 6 мес или на 10–20 % за более длительный срок; ИМТ < 20 кг/м² для лиц моложе 70 лет и < 22 кг/м² для пациентов старше 70 лет;
- тяжелая степень БЭН — снижение МТ более чем на 10 % от исходной за последние 6 мес или более чем на 20 % за более длительный срок; ИМТ $< 18,5$ кг/м² для лиц моложе 70 лет или < 20 кг/м² для пациентов старше 70 лет.

Антропометрические измерения проводили стандартными методами: МТ измеряли с точностью до 0,1 кг на калиброванных весах утром, натощак, в легкой одежде, после опорожнения мочевого пузыря; рост — с точностью до 0,5 см на калиброванном ростомере. Непреднамеренное снижение МТ за 6 мес, предшествовавших включению в исследование, рассчитывали в процентном отношении к исходной МТ [13].

Лабораторные показатели. Оценивали маркеры воспаления (С-реактивный белок (СРБ)), белковый (общий белок, альбумин) и липидный (общий холестерин, триглицериды) профили, а также суточную экскрецию мочевины. Для определения уровня общего белка и альбумина применяли метод колориметрии, концентрации мочевины суточной мочи — фотометрии, уровня СРБ — метод имунотурбидиметрии, сывороточной концентрации общего холестерина, триглицеридов — ферментативный колориметрический метод на анализаторе Cobas 6000 (Roche diagnostics, Швейцария).

Расчетные показатели. Расчет суточных потерь азота проводили по формуле: потери азота (г/сут) = уровень мочевины суточной мочи (г) $\times 0,466 + 4$.

Среднее потери мочевины в суточной моче фиксировали в течение предшествующих 3 сут. Баланс азота оценивали как разницу между поступлением азота и его экскрецией (г/сут).

Количество азота рассчитывали по формуле: количество азота = количество белка (г)/6,25 [15].

Пациенты находились на естественном питании. Для оценки состава дневного рациона учитывали поступление нутриентов в течение 3 предыдущих суток, затем с помощью таблиц химического состава пищевых продуктов рассчитывали поступление белка и энергии [16].

Статистический анализ выполняли с использованием пакета стандартных программ статистического анализа Statistica v.12. Значения представляли как среднее $\pm$ стандартное отклонение. Статистически значимым считали $p < 0,05$. Снижение МТ представлено в процентах. Анализ клинического значения полученных результатов проведен авторами настоящей публикации.

Результаты

В период с 2007 по 2017 г. в анализ вошли 112 пациентов с первичным диагнозом ДВКЛ, госпитализированных в отделение химиотерапии гемобластозов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для начала

противоопухолевой терапии. Из окончательного анализа были исключены 16 пациентов в связи с недостающими данными. В итоговый анализ включены 96 пациентов (61 (63,5 %) мужчина и 35 (36,5 %) женщин), средний возраст которых составил $38,9 \pm 16,8$ года (5 пациентов были старше 70 лет).

Оценку нутритивного статуса проводили в день поступления больных в стационар (табл. 1).

Среднее значение МТ составило $73,58 \pm 18,44$ кг, ИМТ был равен $24,68 \pm 4,74$ кг/м². Средние значения сывороточной концентрации общего белка составили $68,19 \pm 6,71$ г/л, альбумина – $40,23 \pm 5,97$ г/л, СРБ – $15,55 \pm 10,78$ мг/л, общего холестерина – $4,97 \pm 1,47$ ммоль/л, триглицеридов – $1,71 \pm 0,79$ ммоль/л, баланса азота – $(-)3,57 \pm 2,94$ г/сут, глюкозы – $4,77 \pm 0,86$ ммоль/л. Среднее обеспечение энергией составило $27,92 \pm 6,47$ ккал/кг МТ в сутки, углеводами – $3,73 \pm 1,25$ г/кг МТ в сутки, жирами – $1,02 \pm 0,36$ г/кг МТ в сутки, белком – $0,91 \pm 0,18$ г/кг МТ в сутки (см. табл. 1).

Таблица 1. Демографические и клинические данные больных (n = 96)

Table 1. Demographic and clinical data of patients (n = 96)

Параметр Parameter	M $\pm$ SD	Me	Min	Max
Возраст, лет Age, years	38,9 $\pm$ 16,8	34	17	70
МТ, кг BW, kg	73,58 $\pm$ 18,44	68	50	109
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	24,68 $\pm$ 4,74	23,1	18,4	31,85
Общий белок, г/л Total protein, g/L	68,19 $\pm$ 6,71	68,5	49,9	80,1
Альбумин, г/л Albumin, g/L	40,23 $\pm$ 5,97	41,1	27,2	49
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	15,55 $\pm$ 10,78	12,5	0,5	40,2
Баланс азота, г/сут Nitrogen balance, g/day	–3,57 $\pm$ 2,94	–3,82	–8,4	3,88
Глюкоза сыворотки крови, ммоль/л Serum glucose, mmol/L	4,77 $\pm$ 0,86	4,5	3,69	7,44
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	4,97 $\pm$ 1,47	5,16	1,52	7,93
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	1,71 $\pm$ 0,79	1,51	0,63	3,91
Энергетическое обеспечение, ккал/кг МТ в сутки Energy intake, kcal/kg BW per day	27,92 $\pm$ 6,47	28,69	16,94	42,71
Поступление углеводов, г/кг МТ в сутки Carbohydrate intake, g/kg BW per day	3,73 $\pm$ 1,25	3,69	1,58	6,01
Поступление жиров, г/кг МТ в сутки Fat intake, g/kg BW per day	1,02 $\pm$ 0,36	0,92	0,47	1,88
Поступление белка, г/кг МТ в сутки Protein intake, g/kg BW per day	0,91 $\pm$ 0,18	0,98	0,62	1,21

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: $m \pm SD$ – среднее значение $\pm$ стандартное отклонение; Me – медиана; min, max – минимальное и максимальное значения соответственно; МТ – масса тела.

Note. Here and in tables 2, 3: $m \pm SD$ – mean value $\pm$ standard deviation; Me – median; min, max – minimum and maximum values, respectively; BW – body weight.

В исследованной когорте снижение МТ более чем на 5 % за полгода зафиксировано у 37 (38,5 %) больных, из них ИМТ <20 кг/м² был у 27 (28,5 %) пациентов. Таким образом, согласно критериям GLIM, 38,5 % пациентов имели БЭН средней степени тяжести (см. табл. 1). У этих больных средние значения сывороточной концентрации общего белка были равны 67,1 ± 7,33 г/л, альбумина — 40,88 ± 7,11 г/л, СРБ — 20,38 ± 14,69 мг/л, баланса азота — (–)4,23 ± 3,88 г/сут, глюкозы — 5,07 ± 1,09 ммоль/л, общего холестерина — 4,35 ± 1,27 ммоль/л, триглицеридов — 1,22 ± 0,51 ммоль/л (табл. 2).

У пациентов без признаков БЭН средние значения сывороточной концентрации общего белка составили 68,87 ± 6,27 г/л, альбумина — 39,82 ± 5,16 г/л, СРБ — 12,52 ± 5,66 мг/л, баланса азота — (–)3,16 ± 2,09 г/сут, глюкозы — 4,57 ± 0,62 ммоль/л, общего холестерина — 5,36 ± 1,45 ммоль/л, триглицеридов — 2,02 ± 0,78 ммоль/л. Уровень СРБ и глюкозы у пациентов с БЭН был статистически значимо выше, чем у больных с достаточным питанием ($p < 0,01$), а концентрация общего холестерина и триглицеридов статистически значимо ниже ($p < 0,01$) (см. табл. 2).

Таблица 2. Сравнение лабораторных показателей пациентов с нормальным питанием и белково-энергетической недостаточностью (БЭН)

Table 2. Comparison of laboratory parameters in patients with normal nutrition and protein-energy malnutrition (PEM)

Параметр Parameter	M ± SD	Me	Min	Max	p
Общий белок, г/л Total protein, g/L: при БЭН with PEM без БЭН without PEM	67,1 ± 7,33 68,87 ± 6,27	69,7 68,5	49,9 54,8	74,5 80,1	0,21
Альбумин, г/л: Albumin, g/L: при БЭН with PEM без БЭН without PEM	40,88 ± 7,11 39,82 ± 5,16	42,1 41,1	27,2 30,3	49,0 47,2	0,39
С-реактивный белок, мг/л: C-reactive protein, mg/L: при БЭН with PEM без БЭН without PEM	20,38 ± 14,69 12,52 ± 5,66	24 10,5	0,5 5,7	40,2 24,9	0,0004
Баланс азота, г/сут: Nitrogen balance, g/day: при БЭН with PEM без БЭН without PEM	–4,23 ± 3,88 –3,16 ± 2,09	–4,73 –2,78	–8,4 –7,27	3,88 0,2	0,08
Глюкоза сыворотки крови, ммоль/л: Serum glucose, mmol/L: при БЭН with PEM без БЭН without PEM	5,07 ± 1,09 4,57 ± 0,62	4,67 4,5	3,99 3,69	7,44 5,6	0,005
Общий холестерин, ммоль/л: Total cholesterol, mmol/L: при БЭН with PEM без БЭН without PEM	4,35 ± 1,27 5,36 ± 1,45	4,44 5,54	1,52 1,52	5,8 7,93	0,0008
Триглицериды, ммоль/л: Triglycerides, mmol/L: при БЭН with PEM без БЭН without PEM	1,22 ± 0,51 2,02 ± 0,78	1,26 1,81	0,63 1,32	2,24 3,91	0,001

Таблица 3. Сравнение субстратного обеспечения пациентов с нормальным питанием и белково-энергетической недостаточностью (БЭН)
Table 3. Comparison of the substrate supply in patients with normal nutrition and protein-energy malnutrition (PEM)

Параметр Parameter	M ± SD	Me	Min	Max	p
Энергетическое обеспечение, ккал/кг МТ в сутки: Energy intake, kcal/kg BW per day:					
при БЭН with PEM	29,19 ± 7,42	28,69	18,11	42,71	0,13
без БЭН without PEM	27,12 ± 5,71	29,12	16,95	37,65	
Поступление углеводов, г/кг МТ в сутки: Carbohydrate intake, g/kg BW per day:					
при БЭН with PEM	4,08 ± 1,04	4,04	2,34	5,82	0,029
без БЭН without PEM	3,51 ± 1,33	3,68	1,58	6,01	
Поступление жиров, г/кг МТ в сутки: Fat intake, g/kg BW per day:					
при БЭН with PEM	1,01 ± 0,4	0,92	0,57	1,88	0,91
без БЭН without PEM	1,02 ± 0,33	1,05	0,47	1,55	
Поступление белка, г/кг МТ в сутки: Protein intake, g/kg BW per day:					
при БЭН with PEM	0,92 ± 0,18	0,99	0,63	1,17	0,46
без БЭН without PEM	0,89 ± 0,18	0,87	0,62	1,21	

Энергетическое обеспечение, поступление белка и жиров у пациентов с БЭН и без нее статистически значимо не различались, составляя у пациентов с БЭН 29,19 ± 7,42 ккал/кг МТ, 0,92 ± 0,18 г/кг МТ в сутки и 1,01 ± 0,4 г/кг МТ в сутки, а у пациентов без БЭН (с достаточным питанием) — 27,12 ± 5,71 ккал/кг МТ, 0,89 ± 0,18 г/кг МТ в сутки и 1,02 ± 0,33 г/кг МТ в сутки соответственно. При этом поступление углеводов было несколько выше у пациентов с БЭН — 4,08 ± 1,04 г/кг МТ в сутки против 3,51 ± 1,33 г/кг МТ в сутки у пациентов без БЭН (табл. 3).

Обсуждение

По данным литературы, факт корреляции нутритивного статуса пациента с результатами противоопухолевого лечения неоспорим. Тем не менее, в силу ряда причин, в реальной клинической практике, проблема адекватной нутритивной поддержки у онкологических больных по-прежнему не является приоритетной. Информированность и настороженность клиницистов в отношении возможных нарушений питания является одной из важных и актуальных задач.

Необходимость проведения дополнительных антропометрических, лабораторных и инструментальных методов диагностики остается лимитирующим фактором, сказывающимся на выявлении нутритивной недостаточности. Однако в реальной практике мы можем

ограничиться самыми простыми и быстрыми в реализации методами — сбором анамнестических данных и проведением антропометрических измерений. Более сложные и трудоемкие способы оценки нутритивного статуса (компьютерная томография, биоимпедансный анализ, углубленная лабораторная диагностика и др.) в большинстве случаев представляют академический интерес.

Исследования, посвященные комплексной оценке нутритивного статуса в различных когортах онкогематологических пациентов, немногочисленны, что обусловлено неоднородностью популяции. В процессе химиотерапии нутритивный статус пациентов значительно ухудшается, оказывая отрицательное влияние на результаты противоопухолевого лечения [10, 11, 17–19]. Показано, что распространенность нутритивной недостаточности среди пациентов с онкогематологическими заболеваниями может достигать 40 % [20]. Поэтому оценка статуса питания с помощью простых инструментов диагностики до начала лечения представляется актуальной, позволяя провести своевременную коррекцию.

В нашем исследовании мы представили анализ распространенности БЭН на основе критериев GLIM и изучения параметров нутритивного статуса до начала противоопухолевого лечения у 96 первичных пациентов, страдающих ДВКЛ.

Для оценки распространенности БЭН, согласно консенсусу GLIM, применяются 2 типа критериев: фенотипические и этиологические. В нашем исследовании снижение МТ более чем на 5 % от исходной за полгода была ведущим симптомом ($n = 38,5; 37 \%$), с которым коррелировал более высокий уровень СРБ ($20,38 \pm 14,69$ мг/л при БЭН против $12,52 \pm 5,66$ мг/л без признаков БЭН; $p < 0,001$). Следует отметить, что все пациенты с низким ИМТ (< 20 кг/м²) и снижением МТ более чем на 5 % от исходной имели БЭН, тяжесть которой соответствовала средней степени. Схожие данные были получены М. Yilmaz и соавт. [18].

Известно, что компенсаторные механизмы человеческого организма велики. Этим, возможно, объясняется отсутствие различий между концентрациями общего белка и альбумина у пациентов с БЭН и без нее (см. табл. 2) [17]. Баланс азота был отрицательным у всех больных, однако статистически значимых различий между больными с БЭН и пациентами с достаточным питанием не обнаружено. При этом поступление белка было низким и не превышало 1 г/кг МТ в сутки как у больных с нутритивной недостаточностью, так и у больных с достаточным питанием ($0,92 \pm 0,18$ г/кг МТ в сутки против $0,89 \pm 0,18$ г/кг МТ в сутки; $p > 0,05$). Такая ситуация возникает в результате специфического воздействия опухоли на организм, укладывается в рамки паранеопластического синдрома и чревата развитием саркопении [14].

Интересно, что средняя калорийность рациона в исследуемой популяции больных соответствовала клиническим рекомендациям Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN), а именно $27,92 \pm 6,47$ ккал/кг МТ в сутки, и не различалась у пациентов с недостаточным и достаточным питанием [21]. При этом доля углеводов в дневном рационе значительно превосходила объем жиров у всех больных и была выше у пациентов с недостаточным питанием ($4,08 \pm 1,04$ г/кг МТ в сутки против $3,51 \pm 1,33$ г/кг МТ в сутки; $p = 0,029$). Большая углеводная нагрузка и нарушение толерантности к глюкозе, обусловленное паранеопластическими процессами, привели к относительно более высокому сывороточному уровню глюкозы у больных с нутритивной недостаточностью ($5,07 \pm 1,09$ ммоль/л против $4,57 \pm 0,62$ ммоль/л; $p < 0,01$). Кроме того, при нутритивной недостаточности концентрация общего холестерина и триглицеридов была ниже, чем при достаточном питании, что, вероятно, обусловлено более высокой скоростью липолиза, характерной для кахексии (см. табл. 2) [22].

Таким образом, по результатам проведенной работы отмечено, что более чем треть пациентов, страдающих ДВКЛ, до начала противоопухолевой терапии имели признаки белковой недостаточности. Согласно рекомендациям ESPEN, на первом этапе коррекции таких метаболических расстройств рассматривается консультация диетолога, по результатам которой

пациент должен самостоятельно изменить свою диету. На практике подобная тактика позволяет достичь целевых значений по энергии и белку менее чем у половины больных [23]. Как правило, пациенты самостоятельно не могут поддерживать достаточное обеспечение белком как в силу сложившихся пищевых предпочтений, так и в результате нарушения хемосенсорного аппарата, обусловленного воздействием цитокинов.

Дисгевзия, возникающая на фоне химиотерапии, отрицательно влияет на состояние нутритивного статуса. Противоопухолевые препараты и/или метаболиты, выделяемые в слюну и/или жидкость десневых бороздок, могут приводить к нарушениям вкуса за счет прямого повреждения вкусовых рецепторов, а также нарушения пролиферации и восстановления клеток вкусовых сосочков в полости рта, что может лежать в основе изменений вкуса во время лечения [24]. Показано, что более 60 % больных лимфомой, получающих противоопухолевое лечение, страдают от этого [25]. В зависимости от схемы лечения может меняться восприятие любого вкуса [26, 27]. Наиболее стойкое неприятие у больных вызывают слова «мясо», «говядина», «курица» [28]. В то же время отсутствие возможности адекватно питаться приводит к развитию психологического дистресса, и назначение нутритивной поддержки воспринимается пациентами как спасательный круг для поддержания физического благополучия, что значительно снижает тревогу [29].

Адекватное поступление белка является основой для поддержания или увеличения объема мышечной массы. Питание же является мощным анаболическим стимулом [30]. Дополнительное назначение 36–37 г белка и 500–700 ккал в сутки улучшает результаты лечения в общей популяции онкологических больных [31, 32].

Важным компонентом лечебного питания в онкогематологии являются омега-3 жирные кислоты. Еще в 2013 г. Z. Svetković и соавт. обнаружили корреляцию изначального уровня сывороточной концентрации омега-3 жирных кислот с результатами противоопухолевого лечения больных неходжкинскими лимфомами. Авторы анализировали профиль жирных кислот в начале лечения, через 3 цикла терапии и после ее окончания. Обнаружилось, что концентрация омега-3 жирных кислот была намного выше у больных, получивших полный курс противоопухолевой терапии, и у больных в ремиссии по сравнению с больными, которым терапия была прекращена по причине тяжелой токсичности или смерти, а также с больными, у которых после окончания лечения было зафиксировано прогрессирование заболевания [33]. Кроме этого, показано, что обогащение рациона взрослых больных гемобластомами омега-3 жирными кислотами 2 г/сут в течение 3 мес приводит к снижению риска развития инфекционных осложнений и увеличивает общую выживаемость [34]. Возможно, это связано с быстрой инкорпорацией омега-3 жирных кислот в мембранные фосфолипиды сарколеммы и внутриклеточных

органелл, последующим ускорением синтеза мышечного белка, уменьшением экспрессии факторов его распада и улучшением кинетики митохондриального дыхания [35]. Описанные физиологические процессы приводят к стойкому замедлению снижения мышечной массы, уменьшают степень кардио- и гепатотоксичности [36–38].

В связи с этим дополнительное энтеральное питание должно обладать определенными свойствами, а именно иметь разнообразные вкусы, содержать высокое количество белка, омега-3 жирных кислот, будучи, по возможности, низкоуглеводным. Этим требованиям отвечает энтеральное питание «Суппортан напиток» (Фрезениус Каби, Германия), в 100 мл которого содержится 10 г белка, 11,6 г углеводов и 6,7 г жиров, из которых полиненасыщенные жирные кислоты составляют 2,3 г, омега-3 жирные кислоты – 0,74 г; калорийность напитка равна 1,5 ккал/мл. У смеси имеется 2 вкуса (капучино и тропические фрукты), она хорошо переносится, при употреблении порциями по 50–100 мл/ч не провоцирует развитие диспепсических явлений, а за счет относительно низкого содержания углеводов не вызывает отторжения.

Заключение

В нашей когорте больных, страдающих ДВКЛ, нутритивная недостаточность средней степени тяжести, согласно критериям GLIM, выявлена у 38,5 % пациентов. Ведущим симптомом было непреднамеренное снижение МТ за последние полгода, с которой ассоциирован более высокий уровень СРБ.

При достаточной обеспеченности энергией (в основном за счет углеводов) количество белка в естественном рационе питания было невысоким, баланс азота оказался отрицательным, что в перспективе чревато развитием саркопении. Косвенными признаками синдрома анорексии-кахексии у больных с выявленной нутритивной недостаточностью были умеренная гипергликемия и более низкая концентрация общего холестерина и триглицеридов крови.

По-видимому, больным В-крупноклеточной лимфомой в дебюте заболевания желательна консультация диетолога. При неэффективности самостоятельных попыток коррекции пищевого рациона в целях предотвращения развития саркопении необходимо дополнительное назначение энтерального питания в виде сиппинга.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: NHL – diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). 2020. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/dlbcl.html>
2. Иванова А.С., Обухова О.А., Курмуков И.А., Вольф Л.Я. Обзор практических рекомендаций ESPEN-2021 для онкологических больных. Часть 1. Клиническое питание и метаболизм 2022;3(3):140–52. DOI: 10.17816/clinutr111900
3. Ivanova A.S., Obukhova O.A., Kurmukov I.A., Volf L.Ya. Review of ESPEN-2021 practice guidelines for cancer patients. Part 1. Klinicheskoe pitaniye i metabolizm = Clinical Nutrition and Metabolism 2022;3(3):140–52. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr111900>
4. Baumgartner A., Bargetzi A., Zueger N. et al. Revisiting nutritional support for allogeneic hematologic stem cell transplantation – a systematic review. Bone Marrow Transplant. 2017;52(4):506–13. DOI: 10.1038/bmt.2016.310
5. Волченков С.А., Филатова Л.В., Зюзгин И.С. и др. Влияние энтерального питания на восстановление пациентов с лимфомой Ходжкина во время проведения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови. Вопросы онкологии 2023;69(4):722–31. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-722-731
6. Volchenkov S.A., Filatova L.V., Zyuzgin I.S. et al. The role of nutritional support on the recovery of patients with Hodgkin's lymphoma during high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2023;69(4):722–31. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-722-731
7. Saglam B., Albayrak M., Yildiz A. et al. The prognostic impact of comorbidity, nutritional and performance status on patients with diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Transfus Cell Ther 2020;42(Suppl 1):21. DOI: 10.1016/j.htct.2020.09.040
8. Lee J.H., Oh S.Y., Lee H.S. et al. Pretreatment nutritional status and cardiovascular risk factors affect survival of diffuse large B-cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy. Blood 2017;130(Suppl 1):2856. DOI: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.2856.2856
9. He J., Yin H., Xia Y. et al. Prognostic nutritional index, a novel biomarker which predicts worse prognosis in diffuse large B-cell lymphoma. Leukemia Res 2021;110:106664. DOI: 10.1016/j.leukres.2021.106664
10. Djurasinovic V.T., Jelicic J., Bila J. et al. Nutritional status of lymphoma patients – does it matter? Ann Oncol 2014; 25(Suppl. 4):iv535. DOI: 10.1093/annonc/mdl356.58
11. Mancuso S., Mattana M., Santoro M. et al. Host-related factors and cancer: malnutrition and non-Hodgkin lymphoma. Hematol Oncol 2022;40(3):320–31. DOI: 10.1002/hon.3002
12. Иванчей О.С. Нутритивный статус больных лимфомами и возможности его пищевой коррекции. Дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2011. 23 с.
13. Ivanchey O.S. Nutritional status of patients with lymphoma and the possibility of its nutritional correction. Dis. ... candidate of medical sciences. Novosibirsk, 2011. 23 p. (In Russ.).
14. Обухова О.А., Кашия Ш.Р., Курмуков И.А. и др. Применение дополнительного орального питания при проведении противоопухолевой химиотерапии. Проспективное рандомизированное контролируемое исследование. Вестник интенсивной терапии 2009;(3):47–52.
15. Obukhova O.A., Kashiya Sh.R., Kurmukov I.A. et al. The use of additional oral nutrition during antitumor chemotherapy. Prospective randomized controlled trial. Vestnik intensivnoy terapii = Bulletin of Intensive Care 2009;(3):47–52. (In Russ.).
16. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5(6):649–55.
17. Cederholm T., Jensen G.L., Correia M.I.T.D. et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – a consensus report from the global clinical nutrition community. Clin Nutr 2019;38(1):1–9. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.002

14. Обухова О.А., Курмуков И.А., Рык А.А. Влияние нутритивной поддержки на питательный статус, качество жизни и выживаемость у онкологических больных, получающих системное лекарственное противоопухолевое лечение. Клиническое питание и метаболизм 2022;3(1):50–61. DOI: 10.17816/clinutr104771
- Obukhova O.A., Kurmukov I.A., Ryk A.A. The influence of nutritional support on nutritional status, quality of life and survival in cancer patients receiving systemic drug antitumor treatment. *Klinicheskoe pitaniye i metabolizm = Clinical Nutrition and Metabolism* 2022;3(1):50–61. (In Russ.). DOI: 10.17816/clinutr104771
15. Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство. Под ред.: С.С. Петрикова, М.Ш. Хубутия, Т.С. Поповой. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 1168 с. DOI: 10.33029/9704-7277-4-PAR-2023-1-1168
- Parenteral and enteral nutrition: national guidelines. Eds.: S.S. Petrikov, M.Sh. Khubutia, T.S. Popova. 2nd edn., revised and additional. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 1168 p. DOI: 10.33029/9704-7277-4-PAR-2023-1-1168
16. Диетология. Под ред. А.Ю. Барановского. 5-е изд. СПб.: Питер, 2017. 1104 с.
- Dietetics. Ed.: A.Yu. Baranovsky. 5th edn. Saint Petersburg: Peter, 2017. 1104 p.
17. Szeja N., Grosicki S. Nutritional status of patients with lymphoproliferative neoplasms before and after the first-line treatment. *Expert Rev Hematol* 2022;15(1):83–91. DOI: 10.1080/17474086.2022.2035717
18. Yilmaz M., Atilla F.D., Sahin F., Saydam G. The effect of malnutrition on mortality in hospitalized patients with hematologic malignancy. *Support Care Cancer* 2020;28(3):1441–8. DOI: 10.1007/s00520-019-04952-5
19. Park S., Han B., Cho J.W. et al. Effect of nutritional status on survival outcome of diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab-CHOP. *Nutr Cancer* 2014;66(2):225–33. DOI: 10.1080/01635581.2014.867065.
20. Hébuterne X., Lemarié E., Michallet M. et al. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(2):196–204. DOI: 10.1177/0148607113502674
21. Иванова А.С., Обухова О.А., Курмуков И.А., Вольф Л.Я. Обзор практических рекомендаций ESPEN-2021 для онкологических больных. Часть 2: частные вопросы нутритивной поддержки. Клиническое питание и метаболизм 2022;3(4):193–206. DOI: 10.17816/clinutr119059
- Ivanova A.S., Obukhova O.A., Kurmukov I.A., Volf L.Ya. Review of ESPEN-2021 Practice guidelines for patients with cancer. Part 2: interventions relevant to specific patient categories. *Klinicheskoe pitaniye i metabolizm = Clinical Nutrition and Metabolism* 2022;3(4):193–206. (In Russ.). DOI: 10.17816/clinutr119059
22. Agustsson T., Rydén M., Hoffstedt J. et al. Mechanism of increased lipolysis in cancer cachexia. *Cancer Res* 2007;67(11):5531–7. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4585
23. Bourdel-Marchasson I., Blanc-Bisson C., Doussau A. et al. Nutritional advice in older patients at risk of malnutrition during treatment for chemotherapy: a two-year randomized controlled trial. *PLoS One* 2014;9(9):e108687. DOI: 10.1371/journal.pone.0108687
24. Epstein J.B., Barasch A. Taste disorders in cancer patients: pathogenesis, and approach to assessment and management. *Oral Oncol* 2010;46(2):77–81. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.11.008
25. Ponticelli E., Clari M., Frigerio S. et al. Dysgeusia and health-related quality of life of cancer patients receiving chemotherapy: a cross-sectional study. *Eur J Cancer Care* 2017;26(2):e12633. DOI: 10.1111/ecc.12633
26. Ferreira M.H., Bezinelli L.M., de Paula Eduardo F. et al. Association of oral toxicity and taste changes during hematopoietic stem cell transplantation: a preliminary study. *Support Care Cancer* 2020;28(3):1277–87. DOI: 10.1007/s00520-019-04922-x
27. Epstein J.B., de Andrade E., Silva S.M. et al. Taste disorders following cancer treatment: report of a case series. *Support Care Cancer* 2019;27(12):4587–95. DOI: 10.1007/s00520-019-04758-5
28. Hinkelmann J.V., de Oliveira Possa L., de Oliveira C.A. et al. Food preferences and aversions of patients undergoing chemotherapy, radiotherapy and/or hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Nutrition ESPEN* 2021;44:331–6. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.05.023
29. Van Lieshout R., Lize N., Tick L.W. et al. Nutrition-related problems, nutritional support practices and barriers to adherence to nutritional guidelines during intensive treatment for acute myeloid leukemia: patients' and hematology nurses' perspectives and experiences. *Clin Nutr ESPEN* 2021;48:446–55. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.12.029
30. Prado C.M., Purcell S.A., Laviano A. Nutrition interventions to treat low muscle mass in cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020;11(2):366–80. DOI: 10.1002/jcsm.12525
31. Вольф Л.Я., Обухова О.А., Егофаров Н.М. и др. Влияние периоперационной высокобелковой нутритивной поддержки на послеоперационные результаты лечения больных первичным раком легкого: проект российского проспективного многоцентрового сравнительного исследования. Клиническое питание и метаболизм 2023;4(1):5–18. DOI: 10.17816/clinutr139225
- Volf L.Ya., Obukhova O.A., Egofarov N.M. et al. The impact of perioperative high-protein oral nutrition supplements on postoperative outcomes in primary lung cancer: the protocol of Russian prospective, randomised, multicenter study. *Klinicheskoe pitaniye i metabolizm = Clinical Nutrition and Metabolism* 2023;4(1):5–18. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17816/clinutr139225
32. Обухова О.А., Курмуков И.А., Егофаров Н.М. и др. Влияние периоперационной высокобелковой нутритивной поддержки на послеоперационные результаты лечения больных первичным раком легкого: российское проспективное многоцентровое сравнительное исследование (исследование NUTRILUNC). Клиническое питание и метаболизм 2023;4(3):150–64. DOI: 10.17816/clinutr625481
- Obukhova O.A., Kurmukov I.A., Egofarov N.M. et al. Impact of perioperative high-protein nutritional support on postoperative outcomes in the treatment of primary lung cancer: Russian prospective multicenter comparative study (NUTRILUNC-study). *Klinicheskoe pitaniye i metabolizm = Clinical Nutrition and Metabolism* 2023;4(3):150–64. (In Russ.). DOI: 10.17816/clinutr625481
33. Cvetković Z., Vučić V., Cvetković B. et al. Distribution of plasma fatty acids is associated with response to chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma patients. *Med Oncol* 2013;30(4):741. DOI: 10.1007/s12032-013-0741-2
34. Chagas T.R., Borges D.S., de Oliveira P.F. et al. Oral fish oil positively influences nutritional-inflammatory risk in patients with haematological malignancies during chemotherapy with an impact on long-term survival: a randomised clinical trial. *J Hum Nutr Diet* 2017;30(6):681–92. DOI: 10.1111/jhn.12471
35. McGlory C., Calder P.C., Nunes E.A. The influence of omega-3 fatty acids on skeletal muscle protein turnover in health, disease, and disease. *Front Nutr* 2019;6:144. DOI: 10.3389/fnut.2019.00144
36. Barbosa-Cortés L., Martínez-Vieyra X., Mejía-Aranguré J.M. et al. Pilot study on the effect of supplementation with long-chain ω-3 polyunsaturated fatty acids on body composition in children with acute lymphoblastic leukemia: randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2023;42(9):1759–69. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.06.022
37. Amrousy D.El., El-Afify D., Khedr R., Ibrahim A.M. Omega 3 fatty acids can reduce early doxorubicin-induced cardiotoxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2022;69(7):e29496. DOI: 10.1002/pbc.29496
38. Elbarbary N.S., Ismail E.A., Farahat R.K., El-Hamamsy M. Omega-3 fatty acids as an adjuvant therapy ameliorates methotrexate-induced hepatotoxicity in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: a randomized placebo-controlled study. *Nutrition*. 2016;32(1):41–7. DOI: 10.1016/j.nut.2015.06.010

Вклад авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors, Международный комитет редакторов медицинских журналов). Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Наибольший вклад распределен следующим образом:

О.А. Обухова: планирование, разработка концепции исследования, сбор фактического материала, анализ данных литературы, написание текста статьи;

И.А. Курмуков: анализ данных литературы, техническая организация исследования, написание текста статьи;

А.А. Семенова: разработка концепции, техническая организация исследования, анализ данных литературы, написание текста статьи;

А.В. Лебедева: организация выполнения лабораторных исследований, написание и редактирование текста статьи;

А.С. Иванова: обработка результатов исследования, редактирование статьи;

Н.Ю. Шагина: анализ данных литературы, написание текста статьи.

Authors' contributions

All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) criteria. All authors made a significant contribution to the concept development, search and analytical work, and article writing, and read and approved the final version before publication. The largest contributions are distributed as follows:

O.A. Obukhova: planning, research concept development, collection of factual material, analysis of literature data, article writing;

I.A. Kurmukov: analysis of literature data, research organization, article writing;

A.A. Semenova: concept development, research organization, analysis of literature data, article writing;

A.V. Lebedeva: organization of laboratory studies, article writing and editing;

A.S. Ivanova: processing research results, article editing;

N.Yu. Shagina: analysis of literature data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Обухова / O.A. Obukhova: <https://orcid.org/0000-0003-0197-7721>

И.А. Курмуков / I.A. Kurmukov: <https://orcid.org/0000-0001-8463-2600>

А.А. Семенова / A.A. Semenova: <https://orcid.org/0000-0003-4951-3053>

А.В. Лебедева / A.V. Lebedeva: <https://orcid.org/0000-0001-5881-1795>

А.С. Иванова / A.S. Ivanova: <https://orcid.org/0000-0001-7321-4323>

Н.Ю. Шагина / N.Yu. Shagina: <https://orcid.org/0000-0003-2902-077X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Поисково-аналитическая работа и подготовка публикации проведены при поддержке компании «Фрезениус Каби».

Funding. The research and analytical work and publication preparation were carried out with the support of Fresenius Kabi Company.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-243-250>

Эффективность теста тромбодинамики при прогнозировании тромбозмболических осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

С.В. Игнатьев, А.В. Лянгузов, И.В. Парамонов

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

Контакты: Сергей Викторович Игнатьев feb74@yandex.ru

Введение. Пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) подвержены повышенному риску развития венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО). Существующие системы оценки риска ВТЭО (Khorana, Vienna, ThroLy и др.) не обладают достаточной прогностической точностью у этой категории больных. Использование теста тромбодинамики способно повысить эффективность прогноза ВТЭО и оптимизировать показания к назначению профилактической антикоагулянтной терапии у пациентов с ЛПЗ.

Цель исследования – оценить эффективность теста тромбодинамики при определении риска развития ВТЭО у пациентов с ЛПЗ.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные историй болезни 990 больных ЛПЗ, получавших лечение в Кировском научно-исследовательском институте гематологии и переливания крови ФМБА России с 2019 по 2021 г. На момент поступления оценивали коагуляционные показатели (коагулограмма и тромбодинамика), а также риск развития ВТЭО с помощью прогностических шкал Khorana, Vienna, ThroLy, SAVED и Padua. Показатели представляли в виде медианы и интерквартильного размаха. Для сравнения 2 независимых групп использовали критерий Манна–Уитни. Корреляцию определяли с помощью критерия Спирмена. Для определения зависимостей переменных применяли логистическую регрессию. Диагностическую ценность лабораторных тестов устанавливали с помощью ROC-анализа.

Результаты. В общей когорте пациентов с ЛПЗ частота развития ВТЭО во время госпитализации составила 2,1 %. Показатели скрининговых коагулограмм у больных ЛПЗ не превышали референсных значений. У больных ЛПЗ с реализацией ВТЭО инициально выявлено значимое увеличение скорости, начальной скорости роста и размера сгустка. Установлено, что при наличии спонтанных сгустков шансы развития тромботического события значимо повышаются (отношение шансов 3,99; 95 % доверительный интервал 1,56–10,22; $p = 0,004$). Определено, что показатель скорости роста сгустка является независимым предиктором развития ВТЭО (скорректированное отношение шансов 1,053; 95 % доверительный интервал 1,016–1,090; $p = 0,0046$). Установленная посредством ROC-анализа площадь под кривой для показателя скорости роста сгустка составила 0,722 (пороговое значение 30,7 мкм/мин, чувствительность 81 %, специфичность 57,4 %).

Заключение. Скорость роста сгустка является наиболее информативным параметром тромбодинамики при прогнозировании ВТЭО.

Ключевые слова: лимфопролиферативное заболевание, венозное тромбозмболическое осложнение, тромбодинамика

Для цитирования: Игнатьев С.В., Лянгузов А.В., Парамонов И.В. Эффективность теста тромбодинамики при прогнозировании тромбозмболических осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Онкогематология 2024;19(3):243–50.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-243-250>

Thrombodynamics test efficacy in predicting thromboembolic complications in patients with lymphoproliferative disorders

S. V. Ignatyev, A. V. Lyanguzov, I. V. Paramonov

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

Contacts: Sergey Viktorovich Ignatiev feb74@yandex.ru

Background. Patients with lymphoproliferative disorders (LPD) are at increased risk of developing venous thromboembolic complications (VTEC). Existing risk assessment systems for VTEC (Khorana, Vienna, ThroLy, etc.) do not have sufficient prognostic accuracy in this patient population. The thrombodynamics test may improve the prognosis of VTEC and optimize the prophylactic use of anticoagulants in these patients.

Aim. To evaluate thrombodynamics test efficacy in assessing the risk of venous VTEC in LPD patients.

Materials and methods. Medical data of 990 patients with LPD who received treatment at the Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion from 2019 to 2021 were analyzed. Coagulation parameters were evaluated at admission, as well as the risk of developing VTEC by prognostic scales Khorana, Vienna, ThroLy, SAVED, and Padua. Data are presented as median and interquartile range. Mann–Whitney U test was used to compare two independent groups. Correlation was determined using Spearman's rank correlation. Logistic regression was used to determine dependencies. The diagnostic value of laboratory tests was established through ROC analysis.

Results. In the overall cohort of LPD patients, the incidence of VTEC was 2.1 %. Screening coagulogram parameters in these patients did not exceed reference values. Patients with LPD who developed VTEC initially showed a significant increase in clot velocity (V), initial growth velocity (Vi), and clot size (Cs). It was found that the presence of spontaneous clots significantly increased the chances of developing a thrombotic event (odds ratio 3.99; 95 % confidence interval 1.56–10.22; $p = 0.004$). It was also determined that V velocity is an independent predictor of VTEC (adjusted odds ratio 1.053; 95 % confidence interval 1.016–1.090; $p = 0.0046$). The AUC determined by ROC analysis for the V parameter was 0.722 (threshold value 30.7 $\mu\text{m}/\text{min}$ sensitivity 81 %, specificity 57.4 %).

Conclusion. Clot growth velocity is the most informative parameter of thrombodynamics test in predicting VTEC.

Keywords: lymphoproliferative disorder, venous thromboembolic complication, thrombodynamics

For citation: Ignatyev S.V., Lyanguzov A.V., Paramonov I.V. Thrombodynamics test efficacy in predicting thromboembolic complications in patients with lymphoproliferative disorders. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3):243–50. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-243-250>

Введение

Известно, что онкологические заболевания сопровождаются высоким риском тромбоэмболических осложнений. Впервые феномен развития тромбозов при злокачественных новообразованиях описан Ж.-Б. Буйо в 1823 г., а связь с рецидивирующими венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО) установлена А. Труссо в 1865 г. [1]. Течение лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) часто сопровождается ВТЭО, что представляет собой серьезную проблему здравоохранения на фоне неуклонного роста заболеваемости лимфомами. В настоящее время частота ВТЭО в первый год лечения агрессивных форм ЛПЗ достигает 10–15 %, а при вовлечении в опухолевый процесс центральной нервной системы или средостения — 30 % [2]. Описано увеличение частоты ВТЭО после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, применяемой при рецидивирующем или рефрактерном течении ЛПЗ, что может быть связано с повреждениями эндотелия и реакцией «трансплантат против хозяина» при аллогенной трансплантации [3, 4]. ВТЭО ведут к вынужденным перерывам программного лечения, росту летальности и значительному увеличению расходов системы здравоохранения [5, 6].

Для профилактики ВТЭО у пациентов с неопластическими процессами назначается антикоагулянтная терапия. Поскольку ее использование у больных ЛПЗ с сопутствующей тромбоцитопенией и/или коагулопатией связано со значительным риском тяжелых кровотечений [7–9], для назначения профилактического лечения требуется дифференцированный подход.

Принятые скоринговые системы выявления риска развития ВТЭО, такие как шкалы Khorana [10], Vienna [11], ThroLy [12] и другие [13–16], не обладают достаточной прогностической точностью [2, 17–21]. По нашему мнению, причиной этого является отсутствие оценки коагуляционных показателей при определении риска ВТЭО [22].

В последние годы в целях определения гемостатического потенциала крови все шире используются интегральные тесты оценки гемостаза, такие как тест генерации тромбина, тромбоэластография, тромбодинамика. Результаты исследований последних лет показали значимость тромбодинамики в определении гиперкоагуляционных сдвигов [23–25] и предупреждении ВТЭО у больных со злокачественными новообразованиями [26].

Цель исследования — оценить эффективность теста тромбодинамики при определении риска ВТЭО у пациентов с ЛПЗ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных медицинских карт 990 пациентов с ЛПЗ, получавших лечение в клинике Кировского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови ФМБА России с 2019 по 2021 г. Критерии включения в исследование: больные ЛПЗ старше 18 лет со средним или высоким риском развития ВТЭО, поступившие в клинику института для проведения химиотерапии. Критерии исключения из исследования: лица моложе 18 лет, пациенты, получавшие антикоагулянтную терапию.

Риск развития ВТЭО оценивался лечащим врачом на момент поступления пациентов в стационар. При наличии высокого риска ВТЭО и отсутствии противопоказаний проводилась их медикаментозная профилактика. Проанализированы данные медицинских карт, в результате чего риск ВТЭО пересмотрен в соответствии с прогностическими шкалами: у больных лимфомами использовали шкалы Khorana, Vienna и ThroLy, множественной миеломой — шкалы SAVED (у лиц, получавших иммуномодуляторы) и Padua. Поскольку шкалы классифицируют пациентов на группы риска по-разному, в нашем исследовании в группу повышенного риска были включены лица со средним и высоким риском ВТЭО при оценке по шкалам Khorana, Vienna и ThroLy.

Группу сравнения составили 207 доноров крови и ее компонентов.

Оценку гемостатического потенциала крови проводили путем определения количества тромбоцитов, изменений показателей коагулограммы и теста тромбодинамики.

Анализ периферической крови выполняли на гематологическом анализаторе Sysmex XT-4000i (Sysmex Corporation, Япония). При исследовании коагулограммы с использованием коагулологического анализатора STA Compact Max (Stago, Франция) определяли уровень фибриногена (по Клаусу), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), концентрацию растворимых фибрин-мономерных комплексов, D-димера, а также оценивали фибринолитическую активность плазмы. Пространственную регистрацию роста сгустка исследовали с помощью лабораторной диагностической системы «Регистратор тромбодинамики», оценивали время задержки роста сгустка (Tlag), скорость (V) и начальную скорость (Vi) роста сгустка, размер сгустка (CS), оптическую плотность сгустка (D) и наличие спонтанных сгустков (Tsp).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы MedCalc. Нормальность распределения количественных показателей определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели представляли в виде медианы и интервального диапазона, для сравнения признаков использовали U-критерий Манна–Уитни. Достоверность различий категориальных переменных оценивали с помощью χ^2 -критерия. Корреляционные связи устанавливали с использованием критерия Спирмена. Для выявления зависимостей переменных применяли логистическую регрессию. Диагностическую ценность определяли с помощью ROC-анализа. Статистическую значимость результатов устанавливали при $p < 0,05$.

Результаты

У 21 (2,1 %) из 990 пациентов с ЛПЗ выявлены ВТЭО. Медиана возраста — 52 года. В группу повышенного риска вошли 169 больных ЛПЗ, из них мно-

жественная миелома диагностирована у 60 (35,5 %) пациентов, неходжкинская лимфома — у 66 (39 %), лимфома Ходжкина — у 43 (25,5 %) (рис. 1).

Частота тромботических событий в группах пациентов с повышенным риском и различными нозологическими формами ЛПЗ составила: при множественной миеломе — 8,3 % (5 из 60), при неходжкинских лимфомах — 12,1 % (8 из 66), при лимфоме Ходжкина — 18 % (8 из 43); различия статистически незначимы ($\chi^2 = 2,39$; $p = 0,302$). Кроме этого, не определено значимых различий в гемостазиологических показателях коагулограммы и тромбодинамики в зависимости от диагноза, что позволило объединить данные. При сравнительной оценке показателей коагулограммы и теста тромбодинамики у больных ЛПЗ повышенного риска ВТЭО и доноров выявлены значимые различия (табл. 1).

Развитие спонтанных сгустков определено у 25,4 % (43 из 169) пациентов с ЛПЗ, медиана времени их образования (Tsp) составила 20,9 (15,5–23,1) мин. У лиц группы сравнения образования спонтанных сгустков не обнаружено. При сравнительном анализе коагуляционных показателей у больных с развитием ВТЭО и без таковых выявлены значимые различия основных показателей тромбодинамики (табл. 2).

Установлено, что развитие спонтанного образования сгустков в тесте тромбодинамики значимо повышало шансы развития ВТЭО (отношение шансов (ОШ) 3,99; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,56–10,22; $p = 0,004$).

В однофакторном анализе предиктивная роль определена у всех показателей теста тромбодинамики, кроме D. При селекции предикторов выявлена высокая

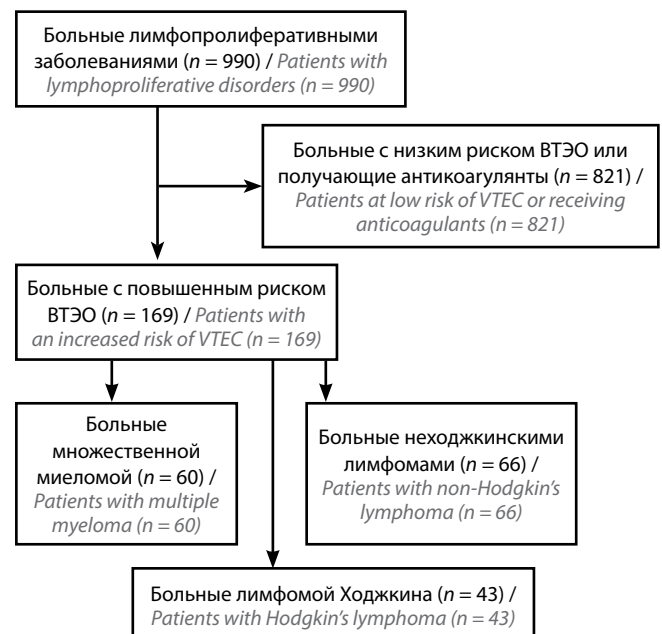


Рис. 1. Схема распределения пациентов. ВТЭО — венозное тромбоз-м-болическое осложнение

Fig. 1. Patient distribution scheme. VTEC — venous thromboembolic complication

Таблица 1. Сравнительный анализ показателей гемостаза у больных лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) с повышенным риском венозных тромбозмболических осложнений и доноров крови

Table 1. Comparative analysis of hemostasis in high thrombotic risk patients with lymphoproliferative disorders (LPD) and donors

Показатель Parameter	Референсное значение Reference value	Больные ЛПЗ (n = 169) LPD patients (n = 169)	Доноры крови (n = 207) Blood donors (n = 207)	p
Активированное парциальное тромбопластиновое время, с Activated partial thromboplastin time, s	26–40	34,2 (30,3–38,8)	36,3 (34,3–37,9)	0,021
Протромбиновое время по Квику, % Quick prothrombin time, %	70–120	89 (77–100)	88 (82–96)	0,78
Протромбиновое время, с Prothrombin time, s	13,2–16,2	14,4 (13,7–15,8)	14,5 (13,8–15,2)	0,55
Международное нормализованное отношение International normalized ratio	0,9–1,22	1,06 (1,0–1,15)	1,07 (1,02–1,11)	0,81
Тромбиновое время, с Thrombin time, s	14–21	16,4 (15,7–17,7)	17,0 (16,3–17,9)	0,008
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	2–4	3,7 (2,9–4,5)	2,9 (2,6–3,4)	<0,001
Фибринолитическая активность плазмы, мин Plasma fibrinolytic activity, min	4–10	17,0 (11,0–37,3)	13,4 (10,0–16,9)	<0,001
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мкг/мл Soluble fibrin-monomer complexes, µg/mL	30–40	72,5 (45,0–120,0)	40,0 (35,7–44,0)	<0,001
D-димер, мкг/мл D-dimer, µg/mL	0–0,5	0,9 (0,4–1,3)	0,3 (0,2–0,3)	<0,001
Tlag, мин Tlag, min	0,6–1,5	1,2 (1,0–1,5)	1,2 (1,1–1,3)	0,28
Vi, мкм/мин Vi, µm/min	38–56	53,7 (49,7–58,3)	48,8 (45,3–51,7)	<0,001
V, мкм/мин V, µm/min	20–29	30,1 (26,3–34,8)	25,9 (24,0–27,4)	<0,001
CS, мкм CS, µm	800–1200	1178 (1092–1353)	1062 (1012–1108)	<0,001
D, усл. ед. D, CU	15000–32000	23939 (21278–26978)	25841 (22614–28345)	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: Tlag – время задержки роста сгустка; Vi – начальная скорость роста сгустка; V – скорость роста сгустка; CS – размер сгустка; D – оптическая плотность сгустка.

Note. Here and in the tables 2, 3: Tlag – clot growth delay time; Vi – initial growth velocity; V – clot velocity; CS – clot size; D – clot optical density.

степень корреляции параметра CS с V (ρ 0,79; p < 0,001) и Vi (ρ 0,96; p < 0,001), что повлекло его исключение из многофакторного анализа для предотвращения эффекта мультиколлинеарности. Из показателей V и Vi, также коррелировавших между собой (ρ 0,7; p < 0,001), выбран V как наиболее значимый по данным однофакторного анализа. В результате многофакторного анализа показатель V продемонстрировал независимую предиктивную значимость для прогнозирования ВТЭО у больных ЛПЗ (табл. 3).

ROC-анализ показал, что увеличение V предсказывает развитие ВТЭО с чувствительностью 81 % и спе-

цифичностью 57,4 % (площадь под кривой (AUC) 0,722, точка отсечения составила 30,7 мкм/мин) (рис. 2). При этом прогностическая ценность положительного результата оказалась невысокой и составила 21,3 % (95 % ДИ 16,95–26,30), а отрицательного – достигла 95,5 % (95 % ДИ 89,69–98,10) при превалентности ВТЭО у пациентов в исследуемой группе 12,4 %.

Обсуждение

Установлено, что в общей когорте пациентов с ЛПЗ частота реализации ВТЭО составила 2,1 %. В группе повышенного риска ВТЭО, включавшей лиц с ЛПЗ

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей гемостаза у больных лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) с реализацией венозных тромбозмических осложнений (ВТЭО) и без таковых

Table 2. Comparative analysis of hemostasis in LPD patients with and without thrombotic events (VTEC)

Показатель Parameter	Больные ЛПЗ без ВТЭО (n = 148) LPD patients without VTEC (n = 148)	Больные ЛПЗ с ВТЭО (n = 21) LPD patients with VTEC (n = 21)	p
Активированное парциальное тромбопластиновое время, с Activated partial thromboplastin time, s	34,3 (30,45–38,8)	34,9 (29,95–38,95)	0,925
Протромбиновое время по Квику, % Quick prothrombin time, %	88,0 (76,0–99,0)	95,5 (81,5–102,0)	0,133
Протромбиновое время, с Prothrombin time, s	14,5 (13,7–15,9)	14,1 (13,1–14,9)	0,112
Международное нормализованное отношение International normalized ratio	1,07 (1,01–1,16)	1,03 (0,99–1,13)	0,152
Тромбиновое время, с Thrombin time, s	16,5 (15,7–17,7)	15,8 (14,6–17,6)	0,261
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	3,7 (2,9–4,6)	4,0 (3,1–4,5)	0,53
Фибринолитическая активность плазмы, мин Plasma fibrinolytic activity, min	17 (11,0–37,8)	16,5 (12,0–42,0)	0,976
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мкг/мл Soluble fibrin-monomer complexes, µg/mL	75,0 (48,8–120,0)	60,0 (40,0–110,0)	0,415
D-димер, мкг/мл D-dimer, µg/mL	0,95 (0,37–1,30)	0,84 (0,32–1,20)	0,597
Tlag, мин Tlag, min	1,2 (1,0–1,50)	1,4 (1,15–1,75)	0,051
Vi, мкм/мин Vi, µm/min	53,2 (49,0–57,5)	57,5 (51,4–62,3)	0,025
V, мкм/мин V, µm/min	29,4 (26,2–34,3)	37,3 (31,0–50,9)	0,002
CS, мкм CS, µm	1171 (1078–1314)	1451 (1210–1600)	<0,001
D, усл. ед. D, CU	23842 (21057–26903)	24753 (21597–27194)	0,53
Образование спонтанных сгустков, n/N Spontaneous clot formation, n/N	32/148	11/21	0,003*

*Использован χ^2 -критерий.

*The χ^2 test was used.

со средним риском, недооцененным высоким риском или высоким риском с наличием противопоказаний к профилактической терапии (тромбоцитопения и др.), — 12,4 %, что соответствует данным литературы. Метаанализ, проведенный V. Caruso и соавт. (18018 пациентов с ЛПЗ), показал, что частота ВТЭО при неходжкинских лимфомах составила 6,5 %, что значительно превышало таковую у пациентов с лимфомой Ходжкина — 4,7 % [27]. В исследовании A. Khogana и соавт. частота ВТЭО при лимфоме Ходжкина составила 8,6 %, а при неходжкинских лимфомах — 1,5 % [10].

Патогенез тромбообразования при ЛПЗ включает различные факторы, связанные с развитием гиперкоагуляции в результате продукции опухолевых прокоагулянтов и нарушением регуляции гемостаза, угнетением фибринолитической системы, наличием воспалительных процессов, локальным нарушением кровотока в результате сдавления сосудов опухолью, наличием венозных катетеров. Применение определенных цитостатических препаратов также повышает риск тромбозов [28].

Установлено, что при ЛПЗ значительно угнетается Хагеман-зависимый фибринолиз, но повышается

Таблица 3. Результаты определения предиктивной роли показателей теста тромбодинамики в однофакторном и многофакторном анализах

Table 3. Predictive role of thrombodynamic test parameters in univariate and multivariate analysis

Показатель Parameter	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Однофакторный анализ Univariate analysis			
Tlag	3,856	1,192–12,472	0,024
Vi	1,092	1,023–1,165	0,008
V	1,058	1,023–1,095	0,001
CS	1,004	1,002–1,007	0,001
D	1,0000	0,9999–1,0001	0,594
Многофакторный анализ Multivariate analysis			
Tlag	2,617	0,714–9,587	0,146
V	1,053	1,016–1,090	0,0046

концентрация растворимых фибрин-мономерных комплексов и D-димера по сравнению с группой сравнения, что может свидетельствовать о прокоагулянтном состоянии. Анализ данных коагулограммы выявил различия в показателях АПТВ, ТВ, фибриногена у этих пациентов и доноров, однако полученные результаты не могут считаться информативными, так как они оставались в пределах референсных значений. X. Li и соавт. обнаружили, что АПТВ, ПВ, ТВ, содержание D-димера и фибриногена при лимфомах значимо не различаются в зависимости от наличия или отсутствия ВТЭО [29]. Авторы объяснили это тем, что фибрин как финальный продукт определения тестов АЧТВ и ПВ образуется в присутствии незначительной концентрации тромбина – менее 5 % от количества, генерируемого во время фазы усиления/распространения коагуляции *in vivo* [30]. Таким образом, АЧТВ и ПВ отражают только начальную фазу продукции тромбина, обеспечивая частичное представление о коагуляционном потенциале вообще [31]. Более того, АЧТВ и ПВ нечувствительны к дефициту естественных антикоагулянтов и не меняются при снижении содержания антитромбина III и протеина C [32].

Известно, что гемостаз характеризуется тонким равновесием между прокоагулянтной и антикоагулянтной составляющими. Интегральные тесты оценки гемостаза позволяют проводить комплексное исследование процессов гемокоагуляции, что наиболее эффективно при стратификации риска ВТЭО [33–35]. Изучено применение с этой целью теста генерации тромбина [33–36] и тромбозластографии [37, 38]. Показано, что метод пространственной регистрации

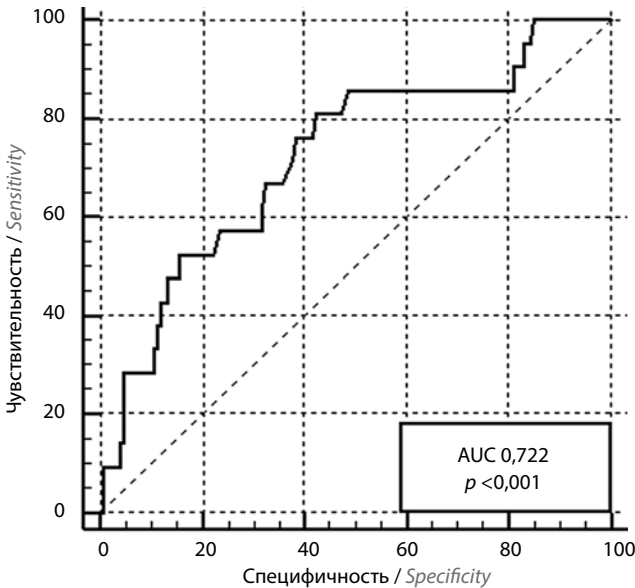


Рис. 2. Диагностическая ценность показателя V теста тромбодинамики (чувствительность 81 %, специфичность 57,4 %, площадь под кривой (AUC) 0,722)

Fig. 2. The diagnostic value of velocity (V) in the thrombodynamic test (sensitivity 81 %, specificity 57.4 %, AUC 0.722)

роста сгустка (тромбодинамика) также является более чувствительным к тромботическим событиям и высокому риску ВТЭО, чем стандартные методики оценки гемостаза [24]. Результаты проведенного исследования подтвердили его эффективность при оценке риска развития ВТЭО при ЛПЗ. Определены значимые различия между показателями V, Vi, CS и D у больных ЛПЗ с повышенным риском ВТЭО и этими показателями у здоровых лиц. Сравнение параметров тромбодинамики у больных группы повышенного риска ВТЭО с реализацией тромботических событий с пациентами без ВТЭО выявило значимые различия в показателях V, Vi и CS. Определено, что наличие спонтанного тромбообразования в тесте тромбодинамики чаще встречается у пациентов с реализацией ВТЭО ($p = 0,003$) и повышает шансы развития ВТЭО у этой категории больных (ОШ 3,99; 95 % ДИ 1,56–10,22; $p = 0,004$).

Эффективность тромбодинамики при оценке протромботического статуса объясняется способностью моделировать тромбообразование, близкое к происходящему в сосудах. При этом оцениваются не только биохимические реакции коагуляционного каскада, но и диффузионные процессы [39]. Как и в работе D. Bertaggia Calderara и соавт., скорость роста сгустка V, относящаяся к фазе распространения, согласно клеточной модели гемостаза, была более значимой в прогнозировании развития ВТЭО, чем начальная скорость Vi [40]. Этот показатель являлся независимым предиктором ВТЭО: скорректированное ОШ 1,053; 95 % ДИ 1,016–1,090; $p = 0,0046$.

При оценке диагностической ценности показателя V посредством ROC-анализа установлено, что при пороговом значении 30,7 мкм/мин определены мак-

симальные чувствительность и специфичность 81 и 57,4 % соответственно (AUC 0,722). Высокая эффективность в прогнозировании отрицательного результата свидетельствует о том, что при скорости роста сгустка меньше порогового значения развитие ВТЭО маловероятно. Для исключения гипердиагностики ВТЭО требуется проведение дополнительных исследований, направленных на уточнение и валидацию этого параметра.

Закключение

Показатели скрининговой коагулограммы у больных ЛПЗ малоинформативны для предсказания развития ВТЭО. Использование теста тромбодинамики выявило его способность прогнозировать тромботические события у этой категории пациентов, а наиболее информативным в этом отношении параметром тромбодинамики является скорость роста сгустка (V).

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

1. Metharom P., Falasca M., Berndt M.C. The history of Armand Trousseau and cancer-associated thrombosis. *Cancers* 2019;11(2):158. DOI: 10.3390/cancers11020158
2. Hohaus S., Bartolomei F., Cuccaro A. et al. Venous thromboembolism in lymphoma: risk stratification and antithrombotic prophylaxis. *Cancers* 2020;12(5):1291. DOI: 10.3390/cancers12051291
3. Gangaraju R., Chen Y., Hageman L. et al. Risk of venous thromboembolism in patients with non-Hodgkin lymphoma surviving blood or marrow transplantation. *Cancer* 2019;125(24):4498–508. DOI: 10.1002/cncr.32488
4. Kekre N., Kim H.T., Ho V.T. et al. Venous thromboembolism is associated with graft-versus-host disease and increased non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2017;102(7):1185–91. DOI: 10.3324/haematol.2017.164012
5. Lyman G.H., Culakova E., Poniewierski M.S., Kuderer N.M. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Thromb Res* 2018;164(Suppl 1):S112–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.028
6. Noble S., Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer* 2010;102(Suppl 1):S2–9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605599
7. Angelini D.E., Radivoyevitch T., McCrae K.R., Khorana A.A. Bleeding incidence and risk factors among cancer patients treated with anticoagulation. *Am J Hematol* 2019;94(7):780–5. DOI: 10.1002/ajh.25494
8. Prandoni P., Lensing A.W.A., Piccioli A. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100(10):3484–8. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0108
9. Callow C.R., Swindell R., Randall W., Chopra R. The frequency of bleeding complications in patients with hematological malignancy following the introduction of a stringent prophylactic platelet transfusion policy. *Br J Haematol* 2002;118(2):677–82. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03616.x
10. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111(10):4902–7. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116327
11. Ay C., Dunkler D., Marosi C. et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116(24):5377–82. DOI: 10.1182/blood-2010-02-270116
12. Antic D., Milic N., Nikolovski S. et al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. *Am J Hematol* 2016;91(10):1014–9. DOI: 10.1002/ajh.24466
13. Barbar S., Noventa F., Rossetto V. et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010;8(11):2450–7. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x
14. Le Gal G., Righini M., Roy P.M. et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Int Med* 2006;144(3):165–71. DOI: 10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00004
15. Palumbo A., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22(2):414–23. DOI: 10.1038/sj.leu.2405062
16. Caprini J.A. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon* 2005;51(2–3):70–8. DOI: 10.1016/j.disamonth.2005.02.003
17. Kekre N., Connors J.M. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies. *Blood Rev* 2019;33:24–32. DOI: 10.1016/j.blre.2018.06.002
18. Santi R.M., Ceccarelli M., Bernocco E. et al. Khorana score and histotype predicts incidence of early venous thromboembolism in non-Hodgkin lymphomas. A pooled-data analysis of 12 clinical trials of Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Thromb Haemost* 2017. DOI: 10.1160/TH16-11-0895
19. George D., Agnelli G., Fisher W. et al. Venous thromboembolism (VTE) prevention with semuloparin in cancer patients initiating chemotherapy: benefit-risk assessment by VTE risk in SAVE-ONCO. 2011. P. 96.
20. Macbeth F., Noble S., Evans J. et al. Randomized phase III trial of standard therapy plus low molecular weight heparin in patients with lung cancer: FRAGMATIC trial. *J Clin Oncol* 2016;34(5):488–94. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.0268
21. Rupa-Matysek J., Brzeźniakiewicz-Janus K., Gil L. et al. Evaluation of the ThroLy score for the prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies in clinical practice. *Cancer Med* 2018;7(7):2868–75. DOI: 10.1002/cam4.1540
22. Игнатъев С.В., Лянгузов А.В., Фокина Е.С. и др. Проблемы прогнозирования риска тромбозомболических осложнений у пациентов с лимфопротиферативными заболеваниями. *Онкогематология* 2022;17(2):134–40. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-134-140
23. Ignatiev S.V., Lyanguzov A.V., Fokina E.S. et al. Issue of predicting the risk of thromboembolic complications in patients with lymphoproliferative diseases. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(2):134–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-134-140
24. Баландина А.Н., Кольцова Е.М., Шибеко А.М. и др. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2018;17(4):114–26. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126
25. Balandina A.N., Koltsova E.M., Shibeko A.M. et al. Thrombodynamics: a new method to the diagnosis of hemostasis system disorders. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2018;17(4):114–26. (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126
26. Soshitova N.P., Karamzin S.S., Balandina A.N. et al. Predicting prothrombotic tendencies in sepsis using spatial clot growth

- dynamics. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23(6):498–507. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328352e90e
25. Грачева М.А., Баландина А.Н., Атауллаханов Ф.И. Сравнение ответов интегральных и скрининговых тестов оценки системы гемостаза на различные коагуляционные состояния в моделях *in vitro*. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2016;(4):64–71. Gracheva M.A., Balandina A.N., Ataullakhanov F.I. Comparison of responses of integrated and screening tests for hemostasis assessment to various coagulation states in models *in vitro*. *Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, Hemostasis and Rheology* 2016;(4):64–71. (In Russ.).
 26. Дудина И.А., Кольцова Е.М., Нигматуллина И.Е. и др. Использование теста тромбодинамики для диагностики состояния гиперкоагуляции и предупреждения тромбоэмболических осложнений у больных злокачественными новообразованиями. *Гематология и трансфузиология* 2024;69(1):20–31. DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-1-20-31 Dudina I.A., Koltsova E.M., Nigmatullina I.E. et al. Using a thrombodynamics test for diagnostics of hypercoagulation and prediction of thromboembolic complications in patients with malignant tumors. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2024;69(1):20–31. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-1-20-31
 27. Caruso V., Di Castelnuovo A., Meschengieser S. et al. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18 018 patients and 1149 events. *Blood* 2010;115(26):5322–8. DOI: 10.1182/blood-2010-01-258624
 28. Grover S.P., Hisada Y.M., Kasthuri R.S. et al. Cancer therapy-associated thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021;41(4):1291–305. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314378
 29. Li X., Hou S.L., Li X. et al. Risk factors of thromboembolism in lymphoma patients undergoing chemotherapy and its clinical significance. *Clin Appl Thromb Hemost* 2021;27:10760296211037923. DOI: 10.1177/10760296211037923
 30. Mann K.G., Brummel K., Butenas S. What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost* 2003;1(7):1504–14. DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00298.x
 31. Lecut C., Peters P., Massion P.B., Gothot A. [Is there a place for thrombin generation assay in routine clinical laboratory?]. *Annal De Biol Clin* 2015;73(2):137–49. DOI: 10.1684/abc.2014.1018
 32. Tripodi A. Thrombin generation assay and its application in the clinical laboratory. *Clin Chem* 2016;62(5):699–707. DOI: 10.1373/clinchem.2015.248625
 33. Duarte R.C.F., Ferreira C.N., Rios D.R.A. et al. Thrombin generation assays for global evaluation of the hemostatic system: perspectives and limitations. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2017;39(3):259–65. DOI: 10.1016/j.bjhh.2017.03.009
 34. Lim H.Y., O'Malley C., Donnan G. et al. A review of global coagulation assays. Is there a role in thrombosis risk prediction? *Thromb Res* 2019;179:45–55. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.04.033
 35. Lipets E.N., Ataullakhanov F.I. Global assays of hemostasis in the diagnostics of hypercoagulation and evaluation of thrombosis risk. *Thromb J* 2015;13(1):4. DOI: 10.1186/s12959-015-0038-0
 36. Hemker H.C., Wielders S., Kessels H., Béguin S. Continuous registration of thrombin generation in plasma, its use for the determination of the thrombin potential. *Thromb Haemost* 1993;70(4):617–64.
 37. Park M.S., Martini W.Z., Dubick M.A. et al. Thromboelastography as a better indicator of hypercoagulable state after injury than prothrombin time or activated partial thromboplastin time. *J Trauma* 2009;67(2):266–75; discussion 275–6. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181ae6f1c
 38. Toukh M., Siemens D.R., Black A. et al. Thromboelastography identifies hypercoagulability and predicts thromboembolic complications in patients with prostate cancer. *Thromb Res* 2014;133(1):88–95. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.10.007
 39. Lipets E., Vlasova O., Margolin O. et al. Circulating contact-pathway-activating microparticles together with factors IXa and XIa induce spontaneous clotting in plasma of hematology and cardiologic patients. *PLoS One* 2014;9(1):e87692. DOI: 10.1371/journal.pone.0087692
 40. Bertaggia Calderara D., Aliotta A., Zermatten M.G. et al. Hypercoagulability in obese patients accurately identified by combinations of global coagulation assay parameters. *Thromb Res* 2020;187:91–102. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.01.012

Вклад авторов

С.В. Игнатьев: разработка концепции и дизайна исследования, сбор клинических данных, статистический анализ, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, составление резюме;

А.В. Лянгузов: обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ, написание текста статьи, составление резюме;

И.В. Парамонов: разработка концепции и дизайна исследования, анализ научного материала, научное редактирование статьи, административная поддержка.

Authors' contributions

S.V. Ignatyev: concept and design development, collection of clinical data, statistical analysis, review of publications on the article topic, analysis of the data obtained, article writing, abstract writing;

A.V. Lyanguzov: review of publications on the article topic, statistical analysis, article writing, abstract writing;

I.V. Paramonov: concept and design development, analysis of scientific material, scientific article editing, administrative support.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Игнатьев / S.V. Ignatyev: <https://orcid.org/0000-0002-8457-2967>

А.В. Лянгузов / A.V. Lyanguzov: <https://orcid.org/0000-0001-5509-5308>

И.В. Парамонов / I.V. Paramonov: <https://orcid.org/0000-0002-7205-912X>

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. Научная работа носила ретроспективный характер. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства».

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The research was retrospective. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological Agency.

Статья поступила: 24.04.2024. **Принята к публикации:** 14.05.2024. **Опубликована онлайн:** 04.09.2024.

Article submitted: 24.04.2024. **Accepted for publication:** 14.05.2024. **Published online:** 04.09.2024.

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.

Для рассмотрения рукописи редакции требуется письменное согласие каждого автора на обработку и распространение персональных данных в печатном и цифровом виде. Скан подписанного согласия необходимо загрузить как дополнительный файл в разделе «описание» при подаче статьи. Печатный подписанный вариант согласия необходимо отправить на адрес редакции.

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

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 подписочными 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 подписочной 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.