

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

ONCOGEMATOLOGY

*Совершенствование
программ терапии
острого лимфобластного
лейкоза у детей: акцент
на минимальную
остаточную болезнь*

*Опыт применения
бендамустина (Розустин):
безопасность
и эффективность*

*Лекарственные поражения
печени у онкологических
пациентов*

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

3 2020
Том 15 /
Volume 15

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, клинко-экспериментальных и фундаментальных научных работах, диагностике и лечению онкогематологических заболеваний, а также вспомогательных материалов по всем актуальным проблемам, лежащим в плоскости тематики журнала.

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

3^{ТОМ 15}
'20

ОСНОВАН В 2005 Г.

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

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

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, +7 (965) 319-10-53,
alla@abvpress.ru

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.

ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)
Онкогематология. 2020. Том 15.
№ 3. 1–128
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42167
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»
Тираж 3000 экз.

<http://oncohematology.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н., профессор, заведующая отделением гематологии, Клинический госпиталь «Лепино»; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР

Самочатова Елена Владимировна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный научный сотрудник отдела депрессий кроветворения, миелоидных лейкозов, редких и наследственных болезней ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (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)

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ларионова Вера Борисовна, д.м.н., профессор, старший научный сотрудник отделения 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 (Москва, Россия)

ПОМОЩНИК ОТВЕТСТВЕННОГО СЕКРЕТАРЯ

Петрова Галина Дмитриевна, к.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алейникова Ольга Витальевна, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Республики Беларусь, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Минздрава Республики Беларусь, врач-гематолог высшей квалификационной категории (Минск, Республика Беларусь)

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

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

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

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

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

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

Минков М.Л., д.м.н., доцент, заведующий Клиникой педиатрии и подростковой медицины с отделением неонатологии больницы Rudolfsstiftung (Вена, Австрия)

Мякова Наталья Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением онкогематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

Семенова Анастасия Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения 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 (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 Российской медицинской академии 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, президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист-гематолог/онколог Минздрава России, член правления Союза педиатров (Москва, Россия)

Румянцев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, проректор по стратегическому развитию, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующий кафедрой трансляционной и регенеративной медицины ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)» Минобрнауки России (Москва, Россия)

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

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

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

Managing Editor N.V. Zhukova
Proofreader T.N. Pomiluyko
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

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

The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies, and Mass Media (PI No. FS77-36928 dated 21 July 2009).

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

The editorial board is not responsible for advertising content.

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

3 Vol. 15
'20

ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)
Onkogematologiya. 2020.
Volume 15. No. 3. 1–128
© PH "ABV-Press", 2020

Pressa Rossii catalogue
index: 42167
Printed at the Mediicolor LLC
3,000 copies

<http://oncohematology.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

Zeynalova Pervin A., MD, PhD, Professor in the Department of Oncology, Head of the Department of Hematology at "Lapino" Clinical hospital; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

HONORARY EDITOR

Samochatova Elena V., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Researcher of Hematopoiesis depressions, myeloid leukemia, rare and hereditary diseases department in Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia (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 Hematology Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

EXECUTIVE SECRETARY

Larionova Vera B., MD, PhD, professor, senior researcher at the Hemoblastosis Chemotherapy 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 (Moscow, Russia)

ASSISTANT OF EXECUTIVE SECRETARY

Petrova Galina D., MD, PhD, Head of the Bone Marrow Transplantation Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation Department; Clinical Oncology Research Institute named after N.N. Trapeznikov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Aleynikova Olga V., Associate Member of the National Academy of Science of the Republic of Belarus, Professor, Director of Republican Research and Medical Center for Oncology, Hematology and Immunology, Physician of the Highest Qualification Grade (Minsk, Republic of Belarus)

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

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

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

Minkov M.L., MD, PhD, Vienna Hospital Association Rudolfstiftung Hospital, Clinic of Pediatrics and Adolescent Medicine with Department for Neonatology (Vienna, Austria)

Myakova Natalya V., MD, PhD, Professor, Head of Oncohematology Department of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Nikitin Evgeny A., MD, PhD, Head of the Day Hospital in Hematology Center of S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Parovichenikova Elena N., MD, PhD, Head of Department of Chemotherapy of Hematological Malignancy, Hematopoiesis Depression and Bone Marrow Transplantation in National Research Center for Hematology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

Semyonova Anastasia A., MD, PhD, senior researcher at the Hemoblastosis Chemotherapy 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 (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 at the 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 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, President of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia; Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia, Chief Pediatric Hematologist/Oncologist of Ministry of Health of Russia, Board Member of the Union of Pediatricians of Russia (Moscow, Russia)

Roumiantsev Sergey A., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Strategic Development, Head of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Head of Translational and Regenerative Medicine Department of Moscow Institute of Physics and Technology (State University) of Ministry of Education and Science of Russia (Moscow, Russia)

Talalaev Alexander G., MD, PhD, Professor, Head of Pathology Department in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia based in Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Chief Children's Pathologist of Moscow (Moscow, Russia)



XVII РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ

29–30 ОКТЯБРЯ 2020 | ОНЛАЙН ТРАНСЛЯЦИЯ НА CONFERENCEML.COM

Уважаемые коллеги,

От имени Российского профессионального общества онкогематологов, Европейской гематологической ассоциации и лично академика РАН, профессора И.В. Поддубной мы рады пригласить вас принять участие в предстоящей XVII Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы», которая состоится 29–30 октября 2020 г. в режиме он-лайн на сайте www.conferenceml.com.

В рамках конференции планируются выступления крупнейших отечественных и зарубежных специалистов в области диагностики и лечения злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Тема конференции – последние достижения и текущие проблемы в области диагностики и лечения лимфом, хронического лимфолейкоза и множественной миеломы, их значение и возможность их применения в повседневной практике российского врача. В этом году свое участие в конференции в качестве докладчиков уже подтвердили ведущие иностранные и российские эксперты: Peter Hellman (UK), Stefano Luminari (IT), Marie Maerevoet (BE), Paul J. Bröckelmann (GE), Птушкин В.В., Тумян Г.С., Никитин Е.А., Менделеева Л.П., Семочкин С.В., Ковригина А.М., Луговская С.А., Байков В.В., Паровичникова Е.Н. и другие.

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

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

С уважением,
Организационный Комитет Конференции

Официальный сайт конференции:

www.conferenceml.com

До встречи на конференции!

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОБЛАСТОЗОВ*М.А. Шервашидзе, Т.Т. Валиев***Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь 12***А.А. Семенова, А.В. Аракелян, П.А. Зейналова, Г.С. Тумян, В.Б. Ларионова, Т.Т. Валиев, Ф.М. Аббасбейли, О.Л. Тимофеева, А.С. Антипова, О.А. Лопухова***Опыт применения бендамустина (Розустин®): безопасность и эффективность. 27***Н.В. Скворцова, И.Б. Ковынев, К.В. Хальзов, Т.И. Поспелова***Значение исследования сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов для прогнозирования исхода у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в условиях реальной клинической практики 38***Н.В. Скворцова, И.Б. Ковынев, А.Б. Логинова, К.В. Хальзов, Т.И. Поспелова***Прогностическое значение модифицированного индекса коморбидности множественной миеломы в условиях реальной клинической практики 51***О.Ю. Олисова, Е.Ю. Вертиева, Д.Р. Амишинская, М.Г. Лекайон, Е.В. Грекова***Периферическая Т-клеточная лимфома кожи неуточненная: трудности диагностики. 63****РЕДКИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ***В.И. Один, А.С. Поляков, А.В. Ковалев, С.В. Бондарчук, В.В. Тыренко, А.М. Михайлов, Т.Ю. Боговская***Паранеопластическая эндокринопатия при болезни Кастлемана и POEMS-синдроме 67****АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ***В.Т. Ивашкин, К.Л. Райхельсон, Л.К. Пальгова, М.В. Маевская, О.А. Герасимова, Э.А. Кондрашина, Н.В. Марченко, А.Ю. Барановский***Лекарственные поражения печени у онкологических пациентов 80***Н.А. Романенко, А.Э. Алборов, С.С. Бессмельцев, Е.Р. Шилова, С.В. Волошин, А.В. Четкин***Патогенетическая и заместительная коррекция анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями. 95***В.Б. Ларионова, А.В. Снеговой***Возможности поддерживающей терапии при опухолях системы крови и у пациентов со злокачественными новообразованиями 107****ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 128**

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEMOBLASTOSES*M.A. Shervashidze, T.T. Valiev***Pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment protocols improvement: emphasis on minimal residual disease 12***A.A. Semenova, A.V. Arakelyan, P.A. Zeynalova, G.S. Tumyan, V.B. Larionova, T.T. Valiev, F.M. Abbasbeyli, O.L. Timofeeva, A.S. Antipova, O.A. Lopuhova***Experience with the use of bendamustine (Rozustin®): safety and efficacy. 27***N.V. Skvortsova, I.B. Kovynev, K.V. Halzov, T.I. Pospelova***The importance of serum immunoglobulin free light chain assessment for predicting outcome in patients with newly diagnosed multiple myeloma in real clinical practice 38***N.V. Skvortsova, I.B. Kovynev, A.B. Loginova, K.V. Halzov, T.I. Pospelova***Prognostic value of the modified multiple myeloma comorbidity index in real clinical practice. 51***O.Yu. Olisova, E.Yu. Vertieva, D.R. Amshinskaya, M.G. Lecaillon, E.V. Grekova***Unspecified skin peripheral T-cell lymphoma: diagnostic difficulties 63****RARE HEMATOLOGICAL DISEASES: DIAGNOSTIC DIFFICULTIES***V.I. Odin, A.S. Polyakov, A.V. Kovalev, S.V. Bondarchuk, V.V. Tyrenko, A.M. Mykhailov, T.Yu. Bogovskaya***Paraneoplastic endocrinopathy in Castleman disease and POEMS syndrome. 67****SUPPORTING THERAPY ASPECTS***V.T. Ivashkin, K.L. Raikhelson, L.K. Palgova, M.V. Maevskaya, O.A. Gerasimova, E.A. Kondrashina, N.V. Marchenko, A.Yu. Baranovsky***Drug-induced liver injury in cancer patients 80***N.A. Romanenko, A.E. Alborov, S.S. Bessmeltsev, E.R. Shilova, S.V. Voloshin, A.V. Chechetkin***Pathogenetic and substitution correction of anemia in patients with malignant neoplasms 95***V.B. Larionova, A.V. Snegovoy***Possibilities of supportive therapy in patients with blood system tumors and malignant neoplasms 107****INFORMATION FOR AUTHORS 128**

Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь

М.А. Шервашидзе, Т.Т. Валиев

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

Контакты: Мери Алексеевна Шервашидзе shervashidze85@gmail.com

Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей за последние 50 лет претерпело существенные изменения, что позволило повысить выживаемость больных с 10–15 % в начале 1960-х годов до 80–85 % к середине 2000-х. Подобных результатов удалось добиться благодаря развитию новых режимов полихимиотерапии, введению профилактики нейтролейкоза, усилению стандартной химиотерапии путем увеличения дозы и/или частоты введения химиопрепаратов, а также определению критериев стратификации больных на прогностические группы риска и разработке принципов риск-адаптированной терапии.

Несмотря на общий успех терапии, при отдельных вариантах острого лимфобластного лейкоза прогноз заболевания остается плохим, что особенно показательно при обнаружении BCR-ABL1 и MLL. Кроме этого, длительная персистенция минимальной остаточной болезни также является неблагоприятным прогностическим фактором, требующим интенсификации терапии.

В настоящей статье представлены основные этапы эволюции программной химиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей, большое внимание уделено современным риск-стратифицирующим критериям с акцентом на минимальную остаточную болезнь.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, лечение, минимальная остаточная болезнь, дети

Для цитирования: Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь. Онкогематология 2020;15(3):12–26.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-12-26



Pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment protocols improvement: emphasis on minimal residual disease

M.A. Shervashidze, T.T. Valiev

Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children during the last 50 years has changed significantly, which has increased the survival of patients from 10–15 % in the early 60s to 80–85 % by the mid-2000s. Such results have been achieved through the development of new polychemotherapy regimens, the introduction of neuroleukemia prophylaxis, the strengthening of standard chemotherapy by increasing the dose and/or frequency of chemotherapeutic drugs administration, and the definition of criteria for patient stratification into prognostic risks groups and the development of principles of risk-adopted therapy.

However, inspite of the overall success of pediatric acute lymphoblastic leukemia therapy, some variants of acute lymphoblastic leukemia associated with poor prognosis, especially acute lymphoblastic leukemia with BCR-ABL1 and MLL rearrangements.

Besides the prolonged persistence of minimal residual disease is also an unfavorable prognostic factor requiring therapy intensification.

In the current issue we present the main steps in the evolution of programmed chemotherapy of children with acute lymphoblastic leukemia. Great attention was paid for modern risk-stratifying criteria with an emphasis on minimal residual disease.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, treatment, minimal residual disease, children

For citation: Shervashidze M.A., Valiev T.T. Pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment protocols improvement: emphasis on minimal residual disease. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(3):12–26. (In Russ.).

В 2018 г. в России было зарегистрировано 1840 новых случаев острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) среди взрослого и детского населения. В детском возрасте ОЛЛ является одним из наиболее частых злокачественных новообразований, а среди всех лейкозов на долю ОЛЛ приходится до 80 % случаев.

По мере совершенствования методов исследования ОЛЛ произошло расширение представлений о лейкогенезе, сформировалось более глубокое понимание молекулярно-биологических, цитогенетических и иммунологических механизмов опухолевой трансформации клетки-предшественницы лимфопоэза. Несмотря

на то что точные причины возникновения ОЛЛ пока неизвестны, достижения в области анализа структуры хромосом позволили сделать 2 важных вывода: во-первых, ОЛЛ у детей является результатом многоступенчатого процесса, связанного с возникновением генетических изменений в бластных клетках (например, соматических изменений); во-вторых, ОЛЛ представляет собой биологически и клинически гетерогенное заболевание, при котором множество генетических повреждений приводят к развитию нескольких биологических подтипов лейкоза [1].

Большой интерес представляют работы, указывающие на внутриутробное происхождение ОЛЛ у детей [2–7]. Косвенные данные, подтверждающие этот факт, получены в исследованиях ОЛЛ близнецов раннего возраста, у которых конкордантность составила более 50 %, что позволяет предположить наличие первичного генетического события, произошедшего внутриутробно и не связанного с наследственной предрасположенностью [4, 8].

Первые классификации ОЛЛ основаны на морфоцитохимических характеристиках опухолевой клетки (реакции с миелопероксидазой или суданом черным, а также с неспецифической эстеразой). Франко-американско-британская (FAB) классификация по цитоморфологическим признакам позволила выделить варианты ОЛЛ L1, L2, L3. Однако, бесспорно, выделяемые таким образом варианты ОЛЛ могут быть неточными, например L2-вариант ОЛЛ бывает морфологически неотличим от M1-варианта острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и только цитохимическая реакция бластных клеток с миелопероксидазой (положительной при ОМЛ) уточняет диагноз. При M0- и M7-вариантах ОМЛ активность миелопероксидазы может отсутствовать, что требует проведения иммунофенотипирования бластных клеток. Кроме этого, в практической работе выделяют варианты L1/L2, L2/L1, для уточнения которых ведется подсчет 100 бластных клеток. Если количество микроформ варьирует от 75 до 90 %, диагностируется L1/L2-вариант, при количестве микроформ 50–75 % — L2/L1-вариант. У большинства пациентов встречается именно сочетание морфологических вариантов.

В 1995 г. Европейская группа иммунодиагностики лейкозов предложила иммунологическую классификацию острых лейкозов на основании результатов иммунофенотипирования. В соответствии с данной классификацией были выделены критерии ОМЛ, ОЛЛ (Т- и В-линейного) и бифенотипического лейкоза [9]. Также представлены критерии для дифференциальной диагностики бифенотипического лейкоза и ОМЛ с aberrантной экспрессией лимфоидных антигенов, а также ОЛЛ с aberrантной экспрессией миелоидных антигенов. Тем не менее чисто иммунологическая классификация имеет некоторые недостатки. Например, один и тот же лейкоз из-за трудностей диагностики может попадать сразу в несколько категорий. Так, некоторые случаи ОМЛ FAB M2 с транслокацией t(8;21) одним

исследователем будут классифицироваться как ОМЛ миеломоноцитарной линии, а другой отнесет их к ОЛЛ с экспрессией CD19 в зависимости от наличия или отсутствия aberrантной экспрессии CD19.

Примерно 85 % случаев ОЛЛ имеют В-линейное происхождение, о чем свидетельствует экспрессия HLA-DR, TdT, CD34, CD19, CD20, CD22, CD24 и CD79a. Самые ранние маркеры В-линии — CD19, CD22 (цитоплазма) и CD79a. Положительная реакция на любые 2 из этих 3 маркеров позволяет отнести ОЛЛ к иммунологическому подварианту про-В (пример иммунофенотипа про-В ОЛЛ: HLA-DR⁺, TdT⁺, CD34⁺, CD19⁺, cytCD22⁺, CD79a⁺). Присутствие CD10-антигена (CALLA) определяет common (пре-пре-В) подвариант ОЛЛ. Случаи с дополнительной экспрессией цитоплазматических IgM наряду с HLA-DR, TdT, CD34 (редко), CD10, CD19, CD20 (редко), CD22, CD79a характерны для пре-В ОЛЛ.

Т-линейный ОЛЛ составляет примерно 15 % всех случаев ОЛЛ и характеризуется экспрессией CD1a, CD2, CD3 (мембрана и цитоплазма), CD4, CD5, CD7 и CD8. К наиболее ранним маркерам, свидетельствующим о Т-линейной дифференцировке, относятся CD2, CD5 и CD7, но ни один из них не является абсолютно специфичным, поэтому однозначный диагноз Т-линейного ОЛЛ основывается на определении мембранного/цитоплазматического CD3.

У 5 % больных ОЛЛ либо бифенотипические, либо недифференцированные. В случаях недифференцированных лейкозов отсутствует экспрессия поверхностных и цитоплазматических антигенов, ассоциированных с В-, Т- и миелоидной дифференцировкой. Возможна экспрессия бластными клетками CD9, CD34, CD38, CD45, CD71, HLA-DR.

Полученные данные об иммунологической гетерогенности ОЛЛ позволили выделить факторы, определяющие прогноз заболевания. Так, долгое время считалось, что Т-линейный ОЛЛ прогностически менее благоприятный, чем В-линейный, но разработанный группой BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) дифференцированный подход в лечении (больные Т-линейным ОЛЛ в протоколе М получают метотрексат в дозе 5000 мг/м², а В-линейным — 2000 мг/м²) позволил нивелировать неблагоприятное влияние Т-линейного иммунофенотипа на выживаемость пациентов. Более детальные характеристики иммунофенотипа ОЛЛ (пре-пре-В, пре-В, про-В, пре-Т и про-Т) в настоящее время не являются достоверно подтвержденными факторами прогноза и не вошли в современные риск-стратифицирующие критерии.

Всемирная организация здравоохранения в 2016 г. предложила комплексный подход в диагностике ОЛЛ, учитывающий морфоцитохимические, иммунологические и цитогенетические особенности бластных клеток. В соответствии с данной классификацией выделены В-лимфобластные лейкозы/лимфомы из клеток-предшественников неспецифицированные, В-лимфобластные

лейкозы/лимфомы с неслучайными цитогенетическими аномалиями и Т-лимфобластные лейкозы/лимфомы из клеток-предшественников. К неслучайным цитогенетическим аномалиям при В-лимфобластных лейкозах/лимфомах из клеток-предшественников относят:

- t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1;
- t(v;11q23.3); KMT2A(MLL)-rearranged;
- t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1;
- t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1;
- t(5;14)(q31.1;q32.1); IGH-IL3;
- iAMP21;
- BCR-ABL1-like;
- гиподиплоидия;
- гипердиплоидия.

Определяемые цитогенетические aberrации при ОЛЛ являются прогностически значимыми и входят в критерии групп риска современных протоколов лечения (ALL-IC BFM 2002/2009, COG AALL 08B1, DCOG ALL-10, SJCRH Total Therapy XVI). При анализе числа хромосом в бластных клетках было показано, что в 42 % случаев определяется псевдодиплоидия, при которой при нормальном количестве хромосом (46) определяются различные аномалии. Группа больных с количеством хромосом >50 (высокая гипердиплоидия) составляет 27 %. Только 8 % пациентов имеют диплоидный набор хромосом без каких-либо других аномалий. В 15 % случаев число хромосом составляет от 47 до 50 (гипердиплоидный набор). У 6 % больных в бластных клетках определяется гиподиплоидный кариотип (<46 хромосом).

Цитогенетический анализ основан на выдвинутой Vowei гипотезе, в соответствии с которой за злокачественный фенотип опухолевых клеток ответственен аномальный хромосомный кариотип [10, 11]. У больных с иммуноподвариантом ОЛЛ пре-В или пре-пре-В наиболее часто встречается транслокация t(12;21) с участием гена *TEL-AML-1* (22 %). Эта транслокация приводит к «слиянию» транскрипта между ETV6 и RUNX1. Важно отметить, что t(12;21) является прогностически благоприятной.

Дети с ОЛЛ в возрасте до года имеют достаточно плохой прогноз, в 80 % случаев у них обнаруживается транслокация с участием гена *MLL*, расположенного в 11q23. *MLL* может участвовать во множестве других генных aberrаций, но t(4;11) (*MLL*-AF4) является наиболее распространенной у больных ОЛЛ в младенческом возрасте. Наиболее значимые цитогенетические аномалии представлены в табл. 1.

В 2000-х годах применение иматиниба мезилата позволило значительно увеличить выживаемость больных с Ph⁺ ОЛЛ. Использование новых методов стратификации больных (иммунологические и цитогенетические характеристики бластных клеток, ответ на лечение и определение уровня минимальной остаточной болезни (МОБ)) позволило максимально оптимизировать терапию для каждого больного [12].

Пилотная версия протокола AIEOP-BFM ALL 2000 была запущена летом 2000 г. Ключевым вопросом исследования была оценка возможности стратификации больных на прогностические группы риска с учетом ответа на терапию, а также уменьшение токсичности путем регулирования интенсивности лечения. Ввиду того что исследование предполагало длительный сбор информации, другие члены I-BFM-SG разработали пробную версию ALL-IC BFM 2002 с аналогичной системой групп риска.

Таблица 1. Прогностическое значение цитогенетических аномалий при остром лимфобластном лейкозе

Table 1. Prognostic value of cytogenetic abnormalities in acute lymphoblastic leukemia

Цитогенетическое изменение Cytogenetic abnormality	Больные Patients	Прогноз Prognosis
t(12;21)(p13.2;q22.1) ETV6-RUNX1	Дети Children	Хороший Good
t(v;11q23.3) KMT2A (MLL)	Дети, взрослые Children, adults	Плохой Poor
t(4;11)(q21;q23)	Новорожденные Neonate	Очень плохой Extremely poor
t(1;19)(q23; p13.3) TCF3-PBX1	Дети Children	Промежуточный, выше риск рецидива в центральной нервной системе Intermediate, higher risk of central nervous system relapse
t(9;22)(q34;q21) BCR-ABL1	Дети, взрослые Children, adults	Плохой Poor
iAMP21	Дети, взрослые Children, adults	Плохой Poor
t(17;19)(q22;p13.3) (TCF3-HLF)	Дети, взрослые Children, adults	Плохой Poor
t(12;p13) ZNF384		Неизвестен Unknown
Гипердиплоидность (>50 хромосом) Hyperdiploidy (>50 chromosomes)	Дети Children	Хороший Good
Гиподиплоидность (<46 хромосом) Hypodiploidy (<46 chromosomes)	Дети, взрослые Children, adults	Очень плохой Extremely poor

Наиболее изученной структурной хромосомной аномалией при ОЛЛ является t(9;22), при которой ABL-протоонкоген переносится с хромосомы 9 на 22 в район гена *BCR*, в результате чего образуется ген *BCR-ABL*. Эта транслокация определяется у 5 % детей с ОЛЛ. Исторически сложилось так, что наличие филадельфийской хромосомы ассоциировалось с плохим прогнозом. Несмотря на агрессивную химиотерапию,

выживаемость больных не превышала 40 %. С включением в программную полихимиотерапию иматиниба мезилата общая выживаемость пациентов с Ph⁺ ОЛЛ превысила 65 %.

Если возникновение транслокации t(9;22) лежит в основе развития Ph⁺ ОЛЛ, то существуют инициальные генетические синдромы у детей, способствующие развитию ОЛЛ. Например, синдром Дауна ассоциирован с повышенным риском развития В-линейного ОЛЛ; результаты лечения больных с данным синдромом несколько хуже таковых при терапии стандартного ОЛЛ, однако благодаря современному лечению удалось увеличить выживаемость пациентов до 75 % [3, 13].

Для того чтобы в настоящее время показатели выживаемости детей с ОЛЛ превысили 90 %, должна была пройти длительная эволюция терапевтических подходов.

История лечения ОЛЛ началась в конце 40-х годов XX века, когда по мере изучения биологии лейкоза ученые инициировали интенсивный поиск путей улучшения состояния больных. В 1948 г. S. Farber и L.K. Diamond описали «временную ремиссию», вызванную аминокпертином, антагонистом фолиевой кислоты, у 5 детей с острым лейкозом [14]. В 1951 г. J.H. Burchenal и соавт. продемонстрировали противолейкемический эффект 6-меркаптопурина [15]. Это открытие было подтверждено в 1961 г., когда E. Frei и соавт., используя комбинацию меркаптопурина и метотрексата, смогли добиться общей 2-летней выживаемости у 20 % больных [16]. Противоопухолевое действие гидрокортизона и адренкортикотропного гормона при ОЛЛ у детей было убедительно показано в 1950-х годах в работах Pearson и Farber. Однако, несмотря на введение нескольких новых химиопрепаратов, ОЛЛ для большинства пациентов по-прежнему приводил к летальному исходу. Для того чтобы справиться с этой задачей, D. Pinkel и соавт. в клинике St. Jude в 1962 г. предложили новый подход («тотальная терапия») к лечению ОЛЛ: индукцию ремиссии, облучение центральной нервной системы (ЦНС) и интратекальное введение метотрексата, интенсификационную (консолидационную) и поддерживающую терапию [17, 18]. Ответ на одну из этих схем лечения (Total Therapy Study V, 1967–1968) был значительным, излечения достигли около половины из 35 пациентов, включенных в исследование. Полученный успех стимулировал проведение аналогичных клинических работ во всем мире.

Группа BFM разработала программу, которая представляла собой фазу повторной индукции, так называемый протокол II (по существу, повторение начальной индукционной терапии). В это же время S.E. Sallan и соавт. в онкологическом центре Dana-Farber в индукционный курс включили L-аспарагиназу [19].

Большое количество осложнений лучевой терапии вызвало необходимость поиска альтернативных методов профилактики и лечения нейролейкоза, в результате чего был разработан триплет для интратекально-

го введения (метотрексат, гидрокортизон и цитарабин), а также применялось внутривенное введение метотрексата. В 1980-х годах P. Littman и соавт. в своих работах показали необходимость дозирования препаратов для эндолумбального введения на основании возраста, а не площади поверхности тела [20]. Интратекальная терапия наряду с высокодозным метотрексатом, проникающим через гематоэнцефалический барьер, позволила снизить суммарные очаговые дозы лучевой терапии и обеспечить эффективную профилактику ЦНС-поражения при ОЛЛ у детей, а также снизить частоту комбинированных и изолированных рецидивов ОЛЛ [21–23].

Еще одним ключевым этапом в эволюции терапии ОЛЛ стало обнаружение дозозависимого эффекта метотрексата, который коррелировал с результатами лечения. Это открытие стало основой рандомизированного исследования, результаты которого показали, что индивидуальное назначение высоких доз метотрексата, тенипозиды и цитарабина, основанное на переносимости лечения, может увеличить выживаемость, что явилось доказательством принципа «персонализированной дозировки» в лечении ОЛЛ. Полученные данные убедительно продемонстрировали, что некоторые пациенты не были излечены не из-за первичной резистентности опухоли, а в связи с воздействием на лейкозные клетки субоптимальных концентраций химиопрепаратов. Не менее важным условием достижения выздоровления больных ОЛЛ стало строгое соблюдение интервалов введения химиопрепаратов. Тайминг терапии препятствует формированию резистентных к лечению опухолевых субклонов и направлен на максимально быструю редукцию опухоли.

Создание мультицентровых кооперированных групп по лечению ОЛЛ у детей в 1980-х годах позволило обобщать и анализировать данные большого числа больных, что делало выводы, получаемые в ходе исследования, более достоверными. Кроме этого, внедрение единых подходов способствовало созданию единых условий в организации лечебного процесса и стандартизации исследования. Все это привело к повышению выживаемости детей с ОЛЛ в 1980-е годы и достижению общей выживаемости в 70 % случаев.

Протоколы одной из ведущих мировых исследовательских групп по лечению ОЛЛ у детей — BFM — в числе первых стали использоваться в нашей стране с начала 90-х годов XX века. Основная стратегия программы BFM — скорейшая редукция популяции бластных клеток для предупреждения развития лекарственной резистентности. Результаты исследований группы BFM показали, что ранний ответ на лечение, в частности преднизолоном (абсолютное число бластных клеток периферической крови на 8-й день, после 7 дней приема преднизолона и 1 интратекального введения метотрексата), является важным прогностическим фактором [10, 24]. Из-за высокой доступности анализа определение снижения количества бластных клеток

в периферической крови большинство групп ввели в свои системы стратификации. Полученные достижения в терапии ОЛЛ у детей заставили задуматься о возможности снижения интенсивности лечения с учетом прогностической группы риска. Так, в протоколе ALL-BFM 90 оказалось оправданным снижение суммарной очаговой дозы краниального облучения до 12 Гр при условии терапии метотрексатом в высоких дозах. Модификации программного лечения наряду с совершенствованием сопроводительной терапии позволили в 1990-е годы получить у детей с ОЛЛ бессобытийную выживаемость (БСВ) 79,6 %.

Следующим этапом в разработке риск-стратифицирующих критериев стало определение числа бластных клеток в костном мозге на 15-й, а затем 33–36-й дни терапии.

В 1991 г. исследовательские группы AIEOP, BFM, DCLSG, EORTC начали оценивать ответ на терапию, измеренный с помощью более чувствительных методов: обнаружение реаранжировок генов *TCR* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Результаты показали, что уровень МОБ на определенных этапах терапевтического протокола может обеспечить весьма специфическую прогностическую информацию [25]. Основным недостатком такого подхода была существенная материально-техническая нагрузка при использовании у большого числа пациентов.

Протоколы групп AIEOP и BFM в 1998 г. стратифицировали больных на прогностические группы риска с учетом ответа на преднизолон на 8-й день терапии и уровня МОБ на 5-й и 12-й неделях лечения, при этом не принимая во внимание группы риска, основанные на инициальных факторах (возраст, лейкоцитоз, иммунофенотип). С течением времени ряд инициальных факторов риска, таких как пол, расовая принадлежность, поражение ЦНС, Т-линейный иммунофенотип, утратил самостоятельное прогностическое значение благодаря дифференцированной риск-адаптированной терапии [1].

Пробная версия AIEOP-BFM ALL 2000 была запущена летом 2000 г. Ключевой вопрос этого исследования, может ли новая базирующаяся на ответе на терапию стратификация улучшить общий результат, а также уменьшить токсичность путем регулирования интенсивности лечения. Во всех группах риска модификации лечения были введены на контролируемой основе. Ввиду того что данное исследование предполагало длительный сбор информации, другие члены I-BFM-SG разработали пробную версию, ALL-IC BFM 2002, с аналогичной стратификацией и распределением групп риска на основании ответа на лечение, но без необходимости использования дорогостоящих методов определения МОБ. Одним из выводов в ходе проведения исследования стало положение о том, что сочетание оценки ответа на 8, 15 и 33-й дни может быть стратифицирующим критерием, определяющим интенсивность лечения. Такой подход позволил комби-

нировать полученные по 2 программам (AIEOP-BFM ALL 2000 и ALL-IC BFM 2002) результаты [26]. Основные достижения в лечении ОЛЛ у детей приведены в табл. 2.

Несмотря на значительный прогресс в понимании биологии ОЛЛ, за последние 40 лет к стандартной химиотерапии не было добавлено практически ни одного уникального, принципиально нового лекарственного средства. В основном клинические исследования были сфокусированы на совершенствовании лечения ОЛЛ с использованием уже известных химиотерапевтических агентов и подборе оптимальной риск-ориентированной терапии для различных групп больных. Полученные результаты демонстрируют, что применение большинства современных программ позволяет добиться высокого уровня выживаемости детей, больных ОЛЛ (табл. 3).

Следовательно, большинство современных протоколов лечения позволяют получить высокие показатели многолетней выживаемости больных. Несмотря на существование различных терапевтических программ и большой прогресс в лечении ОЛЛ, цель всех протоколов одна — снижение токсичности и максимальная редукция опухолевого клона [27]. В настоящее время проводится поиск новых стратифицирующих критериев, основанных на МОБ, что позволяет продолжать разработку индивидуализирующих стратегий терапии. Примером МОБ-ориентированного стратифицирующего терапевтического подхода является протокол ALL-IC BFM 2009, в котором оценка ответа на лечение проводится на основании результатов уровня МОБ на 15-й и 33-й дни в сочетании с морфологической оценкой пунктата костного мозга.

Оценка МОБ — мировой стандарт при определении ответа на лечение и прогноза заболевания. В связи с тем, что морфологически бластные клетки могут быть неотличимы от нормальных гемопоэтических клеток-предшественников, необходимо выделение опухолевой популяции клеток на основании aberrантного иммунофенотипа и/или обнаружения опухолеспецифических транскриптов (*BCR-ABL1*, *ETV6-RUNX1*, *TCF3-PBX1*). Основными методами определения МОБ являются проточная цитометрия и ПЦР. Ключевые характеристики этих методов представлены в табл. 4.

Химерный транскрипт *BCR-ABL* — важный диагностический маркер Ph^+ ОЛЛ. Обнаружение *BCR-ABL* с помощью ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) имеет значение не только для диагностических целей, но и для количественного мониторинга МОБ [28]. В ряде исследований было показано, что оценка уровня МОБ в костном мозге пациентов с Ph^+ ОЛЛ с помощью ПЦР-РВ после индукции и консолидации является важным индикатором прогноза.

Преимущества использования ПЦР-РВ для оценки МОБ при Ph^+ ОЛЛ включают высокую чувствительность, быстроту выполнения анализа, а также его относительно низкую стоимость. Тем не менее есть

Таблица 2. Успехи в терапии ОЛЛ у детей

Table 2. Advances in childhood ALL treatment

Год Year	Достижение терапии Therapy advances
1948	«Временная ремиссия», вызванная аминоптерином “Temporary remission” caused by aminopterin
1971	Комбинированная химиотерапия и эффективная ЦНС-направленная терапия излечивают приблизительно 50 % больных Approximately 50 % of patients are cured with combination chemotherapy and effective CNS-targeted therapy
1981	Введение протокола реиндукции увеличивает выживаемость Introduction of the re-induction protocol increases survival
1982	Инtrateкальное применение триплетов (метотрексат, гидрокортизон и цитарабин) способно эффективно заменить краниальное облучение у некоторых групп больных Intrathecal administration of triplets (methotrexate, hydrocortisone and cytarabine) can effectively replace cranial irradiation for some patients subgroups
1983	Еженедельное введение L-аспарагиназы после достижения ремиссии увеличивает выживаемость Weekly L-asparaginase administration after remission improves survival
1991	Дексаметазон более эффективен, чем преднизолон, в предотвращении ЦНС-рецидивов Dexamethasone is more effective in preventing CNS relapse than prednisone
1990–е 1990s	Применение метотрексата в дозе 5000 мг/м ² и L-аспарагиназы на этапе консолидации улучшает результаты лечения при Т-линейном ОЛЛ The use of 5000 mg/m ² methotrexate and L-asparaginase during consolidation improves the treatment results in T-ALL
2000–е 2000s	Интенсивная риск-адаптированная терапия позволяет излечить около 90 % детей с ОЛЛ. Нивелировано неблагоприятное прогностическое значение Т-клеточного иммунофенотипа на прогноз ОЛЛ Intensive risk-adapted therapy can cure about 90 % of children with ALL. The unfavorable prognostic value of T-cell immunophenotype has been eliminated
2009	Иматиниб улучшает результаты лечения при Ph ⁺ ОЛЛ. Эффективная системная и инtrateкальная химиотерапия может быть альтернативой профилактическому облучению ЦНС у некоторых групп пациентов Imatinib improves treatment results for Ph ⁺ -ALL. Effective systemic and intrathecal chemotherapy may be an alternative to prophylactic CNS irradiation in some patients subgroups
2005– 2010	Минимальная остаточная болезнь как фактор стратификации на прогностические группы риска Minimal residual disease as a factor of risk groups stratification
2015	Использование блинатумаба в лечении В-линейного ОЛЛ у детей The use of blinatumomab in the treatment of B-cell-precursor ALL in children

Примечание. ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз;

ЦНС — центральная нервная система.

Note. ALL — acute lymphoblastic leukemia; CNS — central nervous system.

Таблица 3. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза по современным протоколам терапии [10, 26, 29–33]

Table 3. Treatment results of acute lymphoblastic leukemia according to modern therapy protocols [10, 26, 29–33]

Протокол Protocol	Бессобытийная выживаемость, % Event-free survival, %
CCSG L 95-14	78,5
DFCI ALL 95-01	79,0
AIEOP-2000	75,9
POG 2001	73,0
ALL-MB-2002	78,3
CCG 2002	76,0
ALL-IC BFM 2002	82,5
UKALL 2003	87,3
COALL 07	83,5
NOPHO ALL 2008	85,1
DCLSG	82,6

Примечание. Срок наблюдения от 5 до 10 лет.

Note. 5–10 years follow-up.

различные технические проблемы, которые могут повлиять на результаты ПЦР-РВ-анализа транскриптов BCR-ABL. Для данной методики особое значение имеет качество образца. Так, недостаточное количество клеток и/или длительная транспортировка могут значительно повлиять на результат. С клинической точки зрения, максимально возможная чувствительность имеет первостепенное значение, но, как и любой ПЦР-метод, несет в себе риск ложноположительных результатов, возникающих, например, из-за перекрестного загрязнения образцов [34]. Несмотря на то что ПЦР — высокочувствительный метод для определения химерного транскрипта BCR-ABL, главным ограничением является отсутствие этой мишени в большинстве случаев ОЛЛ [35]. Следовательно, подобная техника неприменима при необходимости стратификации большого числа пациентов. Однако для больных с наличием данной хромосомной аберрации ПЦР-анализ транскриптов BCR-ABL — наиболее предпочтительный метод диагностики уровня МОБ. Кроме мониторинга BCR-ABL1, при ОЛЛ методом ПЦР возможен мониторинг MLL-AFF1, TCF3-PBX1 и ETV6-RUNX1.

Значительно чаще ПЦР проводится для определения реаранжировок генов *Ig* и *TCR*. Узловые области перестроенных генов *Ig* и *TCR* сродни отпечатку пальца и могут использоваться в качестве клон-специфических мишеней в большинстве случаев для В-линейных ОЛЛ [34, 36–38]. Клон-специфическая *Ig/TCR* ПЦР достигает чувствительности 10^{-4} – 10^{-5} , что требует высокой точности в стандартизации метода по иден-

Таблица 4. Основные характеристики методов проточной цитометрии и ПЦР при оценке минимальной остаточной болезни

Table 4. Main characteristics of flow cytometry and PCR methods in the minimal residual disease assessment

Характеристика Characteristic	ПЦР-анализ реаранжировок генов Ig и TCR PCR analysis of Ig and TCR gene rearrangements	ПЦР-анализ транскриптов BCR-ABL PCR analysis of BCR-ABL transcripts	Проточная цитометрия Flow cytometry
Чувствительность Sensitivity	ПЦР в режиме реального времени: 10^{-4} – 10^{-5} Real-time PCR: 10^{-4} – 10^{-5}	10^{-4} – 10^{-6}	3–4-цветная: 10^{-3} – 10^{-4} 6–9-цветная: 10^{-4} – 10^{-5} (зависит от клеточности материала) 3–4-color: 10^{-3} – 10^{-4} 6–9-color: 10^{-4} – 10^{-5} (depending on the material cellularity)
Применение Application	В-линейный ОЛЛ: 90–95 % Т-линейный ОЛЛ: 90–95 % В-precursor ALL: 90–95 % Т-ALL: 90–95 %	Ph ⁺ ОЛЛ (5–8 % случаев среди детей с В-линейным ОЛЛ, 30–35 % случаев среди взрослых с В-линейным ОЛЛ) Ph ⁺ ОЛЛ (5–8 % of cases among children with B-precursor ALL, 30–35 % of cases among adults with B-precursor ALL)	В-линейный ОЛЛ: 80–95 % Т-линейный ОЛЛ: 90–95 % (зависит также от количества цветов) В-precursor ALL: 80–95 % Т-ALL: 90–95 % (also depends on the colors number)
Преимущества Advantage	- Высокая чувствительность - Достигнут высокий уровень стандартизации - Признанный метод стратификации в различных протоколах - Наибольшее количество опубликованных данных, на которые можно опираться в выборе тактики лечения - Применение в большинстве случаев ОЛЛ - Стабильность ДНК - High sensitivity - A high standardization level has been achieved - Recognized method of stratification in various protocols - Most published data to rely on in the treatment choice - Use in most ALL cases - DNA stability	- Высокая чувствительность - Стабильность мишени на протяжении всего курса лечения - Быстрота выполнения - Относительная дешевизна - High sensitivity - Target stability throughout the treatment course - Fast execution - Relatively low cost	- Применение в большинстве случаев ОЛЛ - Быстрота выполнения - Количественный метод - Дополнительная информация о доброкачественной популяции клеток - Дополнительная информация о злокачественных клетках - Все более стандартизируется в Европе - Use in most ALL cases - Fast execution - Quantitative method - Additional information about benign cell population - Additional information about malignant cells - More and more standardized in Europe
Недостатки Disadvantages	- Длительность выполнения - На этапе первичной диагностики требуется выделение пациент-специфического диагностического клона - Потенциальная нестабильность мишеней (феномен клональной эволюции) - Для интерпретации результатов требуется высокая квалификация - Относительная дороговизна - Long-term execution - At primary diagnosis, selection of patient-specific diagnostic clone is required - Potential target instability (clonal evolution phenomenon) - High qualifications are required to interpret the results - Relative high cost	- Применяем только к Ph⁺ ОЛЛ - Нестабильность РНК - Необходимость стандартизации - Риск ложноположительного результата из-за примесей - Only in Ph⁺ ALL - RNA instability - Need of standardization - The risk of false positive results due to impurities	- Изменения иммунофенотипа - Увеличение пула предшественников В-клеток в процессе регенерации - Низкая клеточность исследуемых образцов во время/после индукции - Относительная дороговизна (зависит от количества маркеров/цветов) - Ограниченная чувствительность/применимость при использовании 3–4-цветного аппарата - При использовании ≥6-цветного аппарата для интерпретации требуются высокая квалификация и опыт по чувствительности и стандартизации анализа - Changes in immunophenotype - Increase of B-cell precursors during regeneration - Low cellularity of the test samples during/after induction - Relative high cost (depends on the number of markers/colors) - Limited sensitivity/applicability when using a 3–4 color cytometer - When using a ≥6-color cytometer, interpretation requires high qualifications and experience in sensitivity and assay standardization

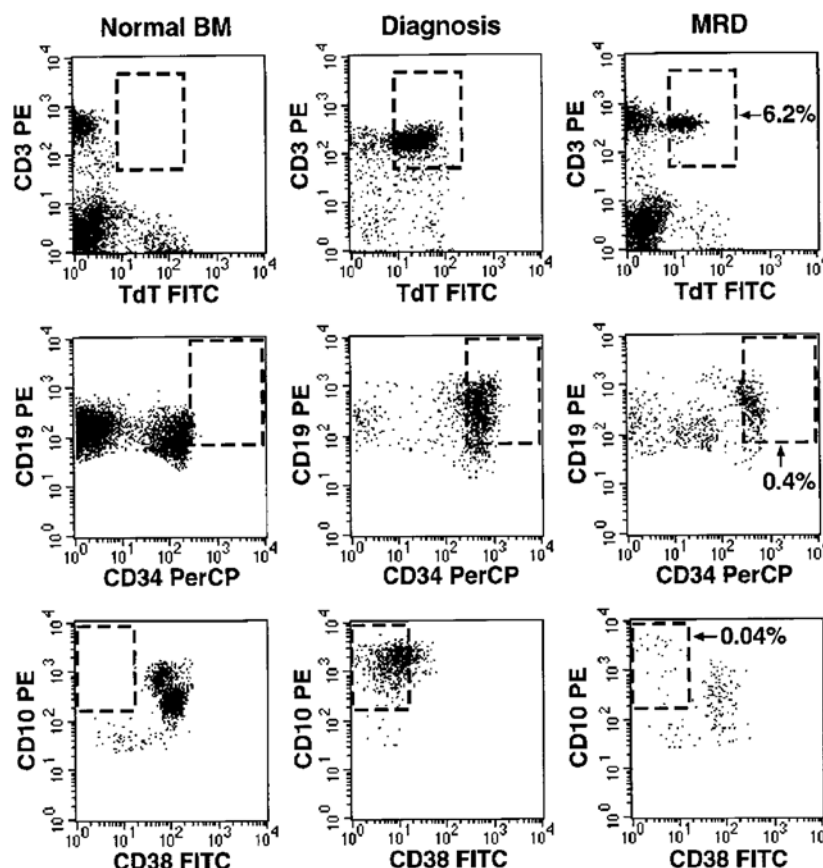
Примечание. Здесь и в табл. 5: ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Note. Here and in the table 5: PCR — polymerase chain reaction.

тификации последовательностей соединительных областей генов *Ig* и *TCR* в каждом случае ОЛЛ, так как эти последовательности необходимы для разработки клонов специфических олигонуклеотидов. К сожалению, подобная точность часто недостижима вне крупных исследовательских центров [8]. Одно из основных преимуществ метода количественной ПЦР-РВ — использование в качестве аналитического образца ДНК, которая чрезвычайно устойчива даже в случае длительного времени доставки. Кроме этого, данный метод применим для подавляющего большинства Т- и В-линейных ОЛЛ [32]. Чувствительность метода может быть точно определена для каждой целевой области (участка гена) и в настоящее время, как правило, несколько выше, чем при использовании проточной цитометрии для оценки МОБ. Однако и эта методика имеет свои недостатки, главным из которых является возникновение дополнительных генетических событий в ходе клональной эволюции ОЛЛ, развивающейся на фоне лечения опухоли. Возможны варианты клональной эволюции, при которой минимальный опухолевый субклон, существовавший в дебюте заболевания, становится преобладающим в ходе проводимой терапии. Данный факт может лежать в основе ложноотрицательных результатов ПЦР [32, 34, 39]. Кроме этого, сохранение субклонов, существующих на этапе первичной диагно-

стики, может привести к завышению или занижению значений МОБ [40]. Поэтому предпочтительно иметь 2 генные мишени *Ig/TCR* для надежного обнаружения МОБ. Также в большинстве исследований рекомендуется параллельно проводить контроль уровня МОБ методом проточной цитометрии для получения более достоверных результатов, поскольку нельзя полностью исключить ложноположительный результат (массовое восстановление нормальных лимфоидных клеток-предшественников может привести к очень низкому уровню неспецифической амплификации) [34].

Определение МОБ методом проточной цитометрии в настоящее время имеет наибольшее распространение в нашей стране. Как известно, лейкоэмические лимфобласты отличаются от физиологических лимфоидных предшественников по качественному и количественному характеру экспрессии антигенов. Кроме этого, появление незрелых фенотипов вне их нормальных тканей (например, вилочковой железы) может быть использовано, в частности, при диагностике Т-линейного ОЛЛ. Такие связанные с лейкозом иммунофенотипы присутствуют при подавляющем большинстве лейкозов и обнаруживаются при проточной цитометрии с применением по крайней мере 6–8 маркеров. Различия в экспрессии антигена между нормальными и лейкоэмическими клетками при проточной цитометрии показаны на рисунке.



Различия в экспрессии антигенов между нормальными и лейкоэмическими клетками (Campana, Coustan-Smith 2000). Описание в тексте
Antigen expression differences between normal and leukemic cells (Campana, Coustan-Smith 2000). Description in text

Точечные диаграммы иллюстрируют окрашивание нормальных мононуклеаров костного мозга (ВМ) и клеток от пациентов с Т-линейным (верхняя панель) и В-линейным (средняя и нижняя панели) ОЛЛ с CD3 PE и anti-TdT FITC, CD19 PE и CD34 PerCP, и CD10 PE и CD38 FITC соответственно. В пунктирных прямоугольниках заключены области, которые чисты в нормальных образцах костного мозга. В 3 случаях ОЛЛ на момент постановки диагноза большинство бластных клеток попали в эти области. Остаточные лейкозные клетки были обнаружены у всех 3 пациентов во время клинико-гематологической ремиссии, через 6 нед после установления диагноза (панель справа).

Использование данной методики насчитывает более 20 лет, когда на ранних этапах развития применялись 2- и 3-цветные техники. Такой подход в настоящее время достигает чувствительности 10^{-3} – 10^{-4} , что примерно на 1 порядок меньше, чем у молекулярных методов. Проточная цитометрия не может определить МОБ-статус на уровне одной клетки, и для того чтобы результат был однозначным, необходим анализ достаточного количества клеток с аналогичной лейкозной характеристикой [6, 41–44]. Затем при анализе образца лейкозные клетки сравнивают напрямую с другими клетками в пробе без необходимости использования внешних калибраторов. Внедрение 4-, а затем и 8-цветных исследований увеличило специфичность и чувствительность метода и позволило одновременное определение расширенных фенотипов на уровне одной клетки [6, 45]. Дальнейшее появление новых панелей антител, инновации в области флуорохромии, а также новые программные средства, позволяющие оптимизировать сбор данных и автоматическое распознавание образцов, привели к тому, что в настоящее время многоцветная проточная цитометрия занимает важное место среди методик определения МОБ [2, 6, 41, 44, 46]. Главное достоинство проточной цитометрии – быстрая выполнения и получение результата в течение 1 дня, что чрезвычайно важно, когда результаты МОБ требуются для быстрой коррекции плана терапии [47, 48]. Кроме этого, проточная цитометрия позволяет провести оценку мишени для использования таргетных препаратов (CD19, CD20, CD22) [4, 5, 18, 39]. Наиболее актуальной задачей в области проточно-цитометрической иммунодиагностики МОБ представляется необходимость применения стандартизованных международных критериев [49, 50].

При включении оценки МОБ в прогностические критерии каждого конкретного протокола необходимо определение порогового значения МОБ с учетом метода ее оценки (проточная цитометрия и/или ПЦР), схемы терапии, прогностической стратификации пациентов и целей протокола лечения [39, 51]. Пороговое значение, используемое в большинстве исследований для определения положительности МОБ, составляет 0,01 % [38, 39, 52]. В исследовании D. Bhojwani и соавт. проведен анализ показателей выживаемости 2143 па-

циентов с В-линейным ОЛЛ в зависимости от уровня МОБ в периферической крови на 8-й день терапии. В группе пациентов с уровнем МОБ $\leq 0,01$ % 5-летняя БСВ составила 90 ± 2 %, а при уровне МОБ > 10 % – 54 ± 7 % [53].

В работе L. B. Silverman и соавт. сравнивались результаты анализа МОБ в костном мозге на 15-й день (данные проточной цитометрии) с результатами цитоморфологии и ПЦР-анализа МОБ в конце индукционной терапии (33-й день) и на этапе консолидации (78-й день). Уровень МОБ на 15-й день терапии достоверно коррелировал с риском рецидива. Так, при МОБ $< 0,1$ % на 15-й день терапии рецидивы отмечены у $8 \pm 1,7$ % больных В-линейным ОЛЛ и у $3,3 \pm 3,3$ % больных Т-линейным ОЛЛ [24]. Достижение раннего МОБ-отрицательного статуса выявлено в 43,0–45,5 % случаев В-линейного ОЛЛ, в 34 % случаев Т-линейного ОЛЛ и ассоциировалось с хорошим прогнозом в дальнейшем, что отражает высокую чувствительность лейкоэмических клеток к проводимому лечению [54, 55]. В обоих вариантах ОЛЛ была установлена отдельная группа высокого риска с уровнем МОБ ≥ 10 % на 15-й день, в которой рецидив в первые 5 лет развился у $45,5 \pm 6,8$ % пациентов с В-линейным ОЛЛ и у $55,6 \pm 11,7$ % с Т-линейным ОЛЛ. В исследовании I-BFM вероятность развития рецидива при МОБ $> 0,1$ % как на 15-й, так и на 33-й день терапии составила 75 % [56].

В ходе проведения корреляционного анализа между сроками достижения МОБ-отрицательного статуса (МОБ $< 0,01$ %) и выявляемыми цитогенетическими aberrациями ОЛЛ было показано, что в 55–65 % случаев МОБ-отрицательный статус к 15-му дню терапии возможно получить у больных ОЛЛ с гипердиплоидией (> 50 хромосом), ETV6-RUNX1, TCF3-PBX1. Практически не было больных ОЛЛ с ранним МОБ-отрицательным статусом при обнаружении BCR-ABL, ETP-ALL, IKZF1 del. К 6-й неделе терапии МОБ-отрицательный статус был отмечен в 80–90 % случаев ОЛЛ с гипердиплоидией, ETV6-RUNX1, TCF3-PBX1, тогда как при наличии BCR-ABL, ETP-ALL – в 15–30 % [54].

Пражская исследовательская группа представила данные о специфическом прогностическом значении уровня МОБ в периферической крови у больных В-линейным ОЛЛ на 15-й день терапии по протоколам BFM. Оценка уровня МОБ проводили методом ПЦР. У 35 (44,9 %) из 78 больных был получен МОБ-отрицательный статус (менее 10^{-4}) в периферической крови на 15-й день, и безрецидивная выживаемость составила 100 %. На 8-й день терапии такой же низкий уровень МОБ также был соотнесен с отсутствием рецидива, однако эта группа пациентов была значительно меньше. По этой причине 15-й день был установлен в качестве контрольной точки в плане информативности уровня МОБ при проведении терапии по протоколам BFM [2, 24, 34, 57].

В объединенном исследовании с участием пациентов с впервые диагностированным ОЛЛ группы AIEOP

и BFM использовали уровень МОБ для стратификации групп риска, проведя ПЦР-диагностику 3184 пациентам с В-линейным ОЛЛ и 464 пациентам с Т-линейным ОЛЛ. Все пациенты получали одинаковую химиотерапию в первые 9 нед лечения. Была установлена большая разница в уровнях БСВ в зависимости от МОБ-статуса на 33-й и 78-й дни терапии. При В-линейном ОЛЛ 5-летняя БСВ составила $92,3 \pm 0,9$ % для группы стандартного риска, $77,6 \pm 1,3$ % для группы среднего риска и $50,1 \pm 4,1$ % для группы высокого риска; при Т-линейном ОЛЛ — $93,0 \pm 3,0$; $80,6 \pm 2,3$ и $49,8 \pm 5,1$ % соответственно. Было показано, что при Т-линейном ОЛЛ из ранних клеток-предшественников достижение МОБ-отрицательного статуса происходило медленнее, что стало основанием для перевода таких больных в группу с максимально интенсивной программой терапии. Среди пациентов с В-линейным ОЛЛ неблагоприятное значение персистенции МОБ отмечено даже при наличии таких факторов, как TEL/AML1⁺ и гиперплоидный набор хромосом. В рамках данного исследования сделаны важные выводы: 1) МОБ-статус на 33-й день терапии является более информативным фактором для В-линейного ОЛЛ и на 78-й день — для Т-линейного; 2) персистенция МОБ при В-линейном ОЛЛ коррелировала с риском костномозгового рецидива, тогда как при Т-линейном ОЛЛ — костномозгового и экстрамедуллярного; 3) все пациенты с уровнем МОБ >10 % (по данным проточной цитометрии) на 15-й день терапии должны быть отнесены к группе высокого риска; 4) все больные В-линейным ОЛЛ с уровнем МОБ $>0,1$ % на 33-й день терапии и с МОБ-положительным статусом на 78-й день лечения должны продолжить терапию по программе группы высокого риска; 5) все пациенты с В-линейным ОЛЛ при уровне МОБ $<0,1$ % на 15-й день переводятся в группу стандартного риска, если по данным ПЦР (при наличии хотя бы 1 высокоинформативной мишени) результат составляет менее 10^{-4} на 33-й день и отрицательный на 78-й день.

В исследовании Aghia Sophia' Children's Hospital (Афины, Греция) были ретроспективно проанализированы результаты оценки МОБ методом проточной цитометрии у 133 детей с ОЛЛ на 15-й и 33-й дни терапии. Для всей группы 5-летняя безрецидивная выживаемость составила $87,4 \pm 3,2$ %. При этом у пациентов с уровнем МОБ $>0,1$ % на 15-й день — $79,6 \pm 5,2$ %, тогда как у пациентов с низким или отрицательным уровнем МОБ ($<0,1$ %) — $97,3 \pm 2,7$ % ($p = 0,004$). На 33-й день терапии пациенты с уровнем МОБ $>0,1$ % демонстрировали 5-летнюю БСВ $60,0 \pm 12,8$ % по сравнению с $91,3 \pm 3,0$ % у больных с уровнем МОБ $<0,1$ % ($p < 0,001$). Если МОБ-положительный статус отмечался на 15-й день, но к 33-му дню индукционного лечения становился отрицательным, то 5-летняя БСВ была $85,8 \pm 5,5$ %, тогда как при МОБ-положительном статусе и на 15-й, и на 33-й дни — $65,9 \pm 10,6$ % (МОБ-положительным считалось значение $>0,01$ %) [58].

Доказанное влияние МОБ на показатели выживаемости больных стало основанием для рестратификаций групп риска и раннего перевода больного в группу более высокого риска. В ряде исследований подтверждено, что у больных, рестратифицированных в группу высокого риска, при МОБ $\geq 10^{-4}$ в конце индукционной терапии 5-летние БСВ и ОВ были выше, чем в стандартной группе (89,6 % против 82,8 % и 92,9 % против 88,9 % соответственно). Предполагается, что при сохранении МОБ-положительного статуса (≥ 1 %) к 42-му дню терапии увеличение показателей выживаемости возможно при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

В то же время МОБ является значимым критерием для выявления больных с низким риском развития рецидива, которые могут получать менее интенсивную терапию в целях снижения токсичности. При ранней элиминации опухолевого клона и достижении МОБ-отрицательного статуса возможно снижение интенсивности последующей терапии без ухудшения выживаемости больных. Так, в исследовании UKALL 2003 были случайным образом отобраны пациенты с неопределяемой МОБ на 11-й неделе, которым в дальнейшем проводились 1 ($n = 260$) или 2 ($n = 261$) курса отсроченной интенсификации. Не отмечено значимых различий в показателях 5-летней БСВ между группами пациентов, получавших 1 (94,5 %) или 2 (95,5 %) курса отсроченной интенсификации ($p = 0,99$). Результатом исследования стал важный вывод о возможности деэскалации терапии при ранней элиминации МОБ без снижения БСВ [2, 58–60].

В работах V. Conter и соавт. (группа COG) было убедительно показано, что МОБ-отрицательный статус к окончанию индукционного этапа лечения является независимым благоприятным прогностическим фактором. Дополнительное определение уровня МОБ после выхода в ремиссию проводилось в нескольких клинических исследованиях (в том числе AIEOP-BFM ALL 2000), в которых все пациенты с уровнем МОБ $\geq 10^{-3}$ на 78-й день были отнесены к группе высокого риска [61].

В связи с доказанной прогностической ролью МОБ ее использование в стратификации групп риска и определении дальнейшей интенсивности терапии в настоящее время изучается в мультицентровых протоколах во всем мире. Модификации прогностических групп риска с учетом МОБ-статуса в соответствии с критериями ведущих исследовательских групп представлены в табл. 5.

Следует отметить, что к факторам группы высокого риска в протоколе AIEOP-BFM ALL 2009 относят плохой ответ на преднизолон, отсутствие морфологической ремиссии на 33-й день терапии, наличие MLL-AF4, t(4;11) или гиподиплоидии <46 хромосом.

В протоколе COG AALL 08B1 неблагоприятные факторы включают ЦНС-статус 3 (поражение головного мозга/оболочек мозга по данным магнитно-резонансной томографии; клиничко-инструментальные

Таблица 5. Критерии прогностических групп риска в современных протоколах терапии острого лимфобластного лейкоза у детей

Table 5. Risk group criteria in current treatment protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia

Протокол Protocol	Точка контроля Control time points	Группы риска Risk groups		
AIEOP-BFM ALL 2009	15, 33, 78-й дни Days 15, 33, 78	Стандартный риск • МОБ-отрицательный статус на 33-й и 78-й дни (ПЦР) и отсутствие факторов группы высокого риска • МОБ <0,1 % на 15-й день (проточная цитометрия) и не определяется с помощью ПЦР Standard risk • MRD negative status on days 33 and 78 (PCR) and absence of high-risk factors • MRD <0.1 % on day 15 (flow cytometry) and not detected by PCR	Средний риск Все клинические ситуации, не включенные в группы высокого и стандартного риска Medium risk All clinical situations not included in high and standard risk groups	Высокий риск • Факторы группы высокого риска, или МОБ ≥10 % на 15-й день (проточная цитометрия), или МОБ ≥0,05 % на 78-й день (ПЦР) • При В-линейном остром лимфобластном лейкозе на 33-й день МОБ ≥0,05 % и на 78-й день МОБ-положительный статус, но <0,05 % (ПЦР) High risk • High-risk factors, or MRD ≥10 % on day 15 (flow cytometry), or MRD ≥0.05 % on day 78 (PCR) • For B-precursor ALL MRD ≥0.05 % on day 33 and MRD-positivity on day 78, but <0.05 % (PCR)
COG AALL 08B1	8-й, 29-й дни Days 8 and 29	Низкий риск Благоприятная генетика, нет неблагоприятных факторов и МОБ <0,01 % на 8-й день, МОБ <0,01 % на 29-й день Low risk Favorable genetics, no adverse prognostic factors and MRD <0.01 % on day 8, MRD <0.01 % on the day 29	Промежуточный риск • Благоприятная генетика, нет неблагоприятных факторов и МОБ ≥0,01 % на 8-й день, МОБ <0,01 % на 29-й день • Прогностически нейтральная генетика, нет неблагоприятных факторов и МОБ <1 % на 8-й день, МОБ <0,01 % на 29-й день Intermediate risk • Favorable genetics, no adverse prognostic factors and MRD ≥0.01 % on day 8, MRD <0.01 % on day 29. • Prognostically neutral genetics, no adverse prognostic factors and MRD <1 % on day 8, MRD <0.01 % on the day 29	Высокий риск • Благоприятная генетика, нет неблагоприятных факторов и МОБ ≥0,01 % на 29-й день • Нейтральная генетика, нет неблагоприятных факторов и МОБ ≥1 % на 8-й день, МОБ <0,01 % на 29-й день Очень высокий риск • Наличие неблагоприятных факторов, нейтральная генетика, МОБ ≥0,01 % на 29-й день • Возраст 13 лет и старше High risk • Favorable genetics, no adverse prognostic factors and MRD ≥0.01 % on the day 29 • Neutral genetics, no adverse prognostic factors and MRD ≥1 % on day 8, MRD <0.01 % on day 29 Very high risk • Presence of adverse prognostic factors, neutral genetics, MRD ≥0.01 % on the day 29 • Age 13 and older
DCOG ALL-10	33-й, 79-й дни Days 33 and 79	Стандартный риск • Отсутствие неблагоприятных факторов • МОБ на 33-й и 79-й дни не определяется (ПЦР) Standard risk • The absence of unfavorable prognostic factors • MRD on days 33 and 79 not detectable (PCR)	Средний риск Все клинические ситуации, не включенные в группы высокого и стандартного риска Medium risk All clinical situations not included in high and standard risk groups	Высокий риск Наличие неблагоприятных факторов МОБ ≥0,05 % на 33-й и 79-й дни терапии (ПЦР) High risk The presence of unfavorable prognostic factors MRD ≥0.05 % on days 33 and 79 (PCR)
UKALL 2011	29-й день, 14-я неделя Day 29; week 14	Низкий риск МОБ <0,005 % на 29-й день Low risk MRD <0.005 % on day 29	Промежуточный риск Наличие неблагоприятных факторов или МОБ <0,005 % на 29-й день и МОБ <0,5 % на 14-й неделе терапии Intermediate risk The presence of unfavorable prognostic factors or MRD <0.005 % on day 29 and MRD <0.5 % on week 14 of therapy	Высокий риск МОБ ≥0,5 % на 14-й неделе терапии High risk MRD ≥0.5 % on week 14 of therapy

Окончание табл. 5
End of the table 5

Протокол Protocol	Точка контроля Control time points	Группы риска Risk groups		
SJCRH Total Therapy XVI	15-й, 42-й дни, 15-я неделя Days 15 and 42; week 15	Низкий риск Благоприятные факторы, МОБ <1 % на 15-й день и МОБ <0,01 % на 42-й день Low risk Favorable prognostic factors, MRD <1 % on day 15 and MRD <0.01 % on day 42	Средний риск • Благоприятные факторы, МОБ ≥1 % на 15-й день и МОБ <1 % на 42-й день • Неблагоприятные факторы и МОБ <1 % на 42-й день Medium risk • Favorable prognostic factors, MRD ≥1 % on day 15 and MRD <1 % on day 42 • Unfavorable prognostic factors and MRD <1 % on day 42	Высокий риск МОБ ≥1 % на 42-й день, МОБ ≥0,1 % на 15-й неделе терапии High risk MRD ≥1 % on day 42, MRD ≥0.1 % on week 15 of therapy

Примечание. МОБ — минимальная остаточная болезнь.
Note. MRD — minimal residual disease.

изменения, свидетельствующие о поражении черепно-мозговых нервов; цитоз в ликворе >5 кл/мкл и большинство клеток бластные), поражение яичек, гиподиплоидию <46 хромосом, индекс ДНК <0,81, амплификации внутри хромосомы 21, М3-статус костного мозга (>25 % бластных клеток) на 29-й день, BCR-ABL и реаранжировки MLL. К благоприятным генетическим факторам относят сочетания трисомий 4 и 10 хромосом или обнаружение ETV6-RUNX1.

В исследовании DCOG ALL-10 неблагоприятными факторами считались реаранжировки MLL-AF4, плохой ответ на преднизолон, ЦНС-статус 3, поражение яичек и отсутствие полной цитологической ремиссии по костному мозгу на 33-й день терапии.

В протоколе UKALL 2011 к неблагоприятным факторам были отнесены реаранжировки MLL, гиподиплоидия <46 хромосом, t(17;19)(q23;p13) и амплификации внутри хромосомы 21.

Протокол SJCRH Total Therapy XVI определял благоприятными факторами обнаружение ETV6-RUNX1, индекс ДНК ≥1,16, неблагоприятными — ЦНС-статус 3, поражение яичек, BCR-ABL1, E2A-PBX1, реаранжировки MLL и гиподиплоидию <46 хромосом.

Следовательно, по данным современных протоколов, нет единых критериев и методов контроля МОБ. При выявлении BCR-ABL1, E2A-PBX1, MLL большинство исследователей склоняются к использованию ПЦР для определения МОБ, тогда как aberrантный иммунофенотип успешно обнаруживается современными методами проточной цитометрии. Оценка уровня МОБ на 15-й и 33-й дни не вызывает сомнений, тогда как персистенция МОБ на постиндукционном этапе терапии, возможно, станет обоснованием применения блинату-маба или аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [62]. Также оценка МОБ может использоваться в качестве инструмента наблюдения для лучшего контроля за пациентами с высоким риском

рецидива. Однако необходимость оценки МОБ на момент окончания лечения дискуссионна [63, 64].

Таким образом, совершенствование программ терапии ОЛЛ у детей прошло длительный путь от редких частичных ремиссий до выздоровления подавляющего числа больных. Основа успешного лечения ОЛЛ — строгое соблюдение принципов протокола терапии. Несмотря на большое количество высокоэффективных протоколов терапии, все они состоят из индукции ремиссии, консолидации, интенсификации и поддерживающей терапии. Цель любого протокола состоит в том, чтобы с помощью индукционной терапии добиться максимальной эрадикации лейкозных клеток (достичь полной ремиссии), а затем на этапах консолидации и интенсификации сохранить и закрепить это состояние последующей терапией [22, 25, 65]. Реализация принципов протокола строится на основании клинических, молекулярно-биологических, цитогенетических и иммунологических особенностей ОЛЛ [28, 61, 66, 67]. Однако если инициальные характеристики опухолевого клона важны для выбора первичной прогностической группы риска, то мониторинг ответа на лечение лежит в основе рестратификации и перевода больных в терапевтическую группу, требующую более интенсивного лечения. Рестратификация в более высокую группу риска необходима при неудовлетворительном ответе на проводимое лечение, свидетельствующем о признаках рефрактерности ОЛЛ. Определение МОБ позволяет максимально точно оценить персистенцию опухолевого клона и вовремя интенсифицировать терапию [8, 53, 68]. Определение МОБ в настоящее время стало одним из мощных диагностических инструментов для оценки эффективности проводимой терапии ОЛЛ и несет в себе огромный, еще не до конца раскрытый диагностический потенциал, требующий продолжения изучения в клинической практике [69–71].

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

- Attarbaschi A., Panzer-Grümayer E.R., Mann G. et al. Minimal residual disease-based treatment is adequate for relapse-prone childhood acute lymphoblastic leukemia with an intrachromosomal amplification of chromosome 21: the experience of the ALL-BFM 2000 trial. *Klin Padiatr* 2014;226(6–7):338–43. DOI: 10.1055/s-0034-1387795.
- Brüggemann M., Schrauder A., Raff T. et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18–20 September 2008. *Leukemia* 2010;24(3):521–35. DOI: 10.1038/leu.2009.268.
- Brüggemann M. Standardized MRD monitoring in european all trials. *Annal Hematol* 2013;(92):33–6.
- Buitenkamp T.D., Izraeli S., Zimmermann M. et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood* 2014;123(1):70–7. DOI: 10.1182/blood-2013-06-509463.
- Campana D. Role of minimal residual disease monitoring in adult and pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(5):1083–98. DOI: 10.1016/j.hoc.2009.07.010.
- Campana D. Minimal residual disease monitoring in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Hematol* 2012;19(4):313–8. DOI: 10.1097/MOH.0b013e3283543d5c.
- Chatterjee T., Somasundaram V. Flow cytometric detection of minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia by using “MRD lite” panel. *Med J Armed Forces India* 2017;73(1):54–7. DOI: 10.1016/j.mjafi.2016.10.006.
- Chen X., Wood B.L. Monitoring minimal residual disease in acute leukemia: Technical challenges and interpretive complexities. *Blood Rev* 2017;31(2):63–75. DOI: 10.1016/j.blre.2016.09.006.
- Steinherz P.G. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *Encyclopedia of Cancer*. 2nd edn (vol. 1). Pp.11–18.
- Kliman D., Barnett M., Broady R. et al. Comparison of a pediatric-inspired treatment protocol versus standard-intensity chemotherapy for young adults with standard-risk BCR-ABL negative acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2017;58(4):909–15. DOI: 10.1080/10428194.2016.1222376.
- Zhang R., Yang J.Y., Sun H.Q. et al. Comparison of minimal residual disease(MRD) monitoring by WT1 quantification between childhood acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(14):2679–88.
- Essig S., Li Q., Chen Y. et al. Risk of late effects of treatment in children newly diagnosed with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol* 2014;15(8):841–51. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70265-7.
- Arico M., Ziino O., Valsecchi M.G. et al. Acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome: presenting features and treatment outcome in the experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Cancer* 2008;113(3):515–21. DOI: 10.1002/cncr.23587.
- Farber S., Diamond L.K. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N Engl J Med* 1948;238(23):787–93. DOI: 10.1056/NEJM194806032382301.
- Burchenal J.H., Karnofsky D.A., Kingsley-Pillers E.M. et al. The effects of the folic acid antagonists and 2,6-diaminopurine on neoplastic disease, with special reference to acute leukemia. *Cancer* 1951;4(3):549–69. DOI: 10.1002/1097-0142(195105).
- Frei E., Freireich E.J., Gehan E. et al. Studies of sequential and combination antimetabolite therapy in acute leukemia: 6-mercaptopurine and methotrexate. *Blood* 1961;18:431–54.
- Pigneux A., Montesinos P., Cong Z. et al. Testing for minimal residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia in Europe: a clinician survey. *BMC Cancer* 2018;18(1):1100. DOI: 10.1186/s12885-018-5002-5.
- Pinkel D. Five-year follow-up of “total therapy” of childhood lymphocytic leukemia. *JAMA* 1971;216(4):648–52.
- Sallan S.E., Hitchcock-Bryan S., Gelber R. et al. Influence of intensive asparaginase in the treatment of childhood non-T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res* 1983;43(11):5601–7.
- Littman P., Coccia P., Bleyer W.A. et al. Central nervous system (CNS) prophylaxis in children with low risk acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1987;13:1443–9. DOI: 10.1016/0360-3016(87)90308-7.
- Gupta S., Devidas M., Loh M.L. et al. Flow-cytometric vs. -morphologic assessment of remission in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children’s Oncology Group (COG). *Leukemia* 2018;32(6):1370–9. DOI: 10.1038/s41375-018-0039-7.
- Pui C.H., Pei D., Coustan-Smith E. et al. Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study. *Lancet Oncol* 2015;16(4):465–74. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70082-3.
- Wileto M., Di Giuseppe G., Hitzler J. et al. Treatment of young children with CNS-positive acute lymphoblastic leukemia without cranial radiotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(11):1881–5. DOI: 10.1002/pbc.25620.
- Silverman L.B., Stevenson K.E., O’Brien J.E. et al. Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985–2000). *Leukemia* 2010;24(2):320–34. DOI: 10.1038/leu.2009.253.
- Borowitz M.J., Wood B.L., Devidas M. et al. Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from Children’s Oncology Group study AALL0232. *Blood* 2015;126(8):964–71. DOI: 10.1182/blood-2015-03-633685.
- Schrapppe M., Bleckmann K., Zimmermann M. et al. Reduced-intensity delayed intensification in standard-risk pediatric acute lymphoblastic leukemia defined by undetectable minimal residual disease: results of an international randomized trial (AIEOP-BFM ALL 2000). *J Clin Oncol* 2018;36(3):244–53. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.4946.
- Winkel M.L., Pieters R., Hop W.C. et al. Prospective study on incidence, risk factors, and long-term outcome of osteonecrosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(31):4143–50. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.3217.
- Eckert C., Hagedorn N., Sramkova L. et al. Monitoring minimal residual disease in children with high-risk relapses of acute lymphoblastic leukemia: prognostic relevance of early and late assessment. *Leukemia* 2015;29(8):1648–55. DOI: 10.1038/leu.2015.59.
- Vora A., Goulden N., Wade R. et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(3):199–209. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70600-9.
- Schramm F., Zur Stadt U., Zimmermann M. et al. Results of COALL 07-03 study childhood ALL based on combined risk assessment by in vivo and in vitro pharmacosensitivity. *Blood Adv* 2019;3(22):3688–99. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000576.
- Бойченко Э.Г., Румянцева Ю.В., Пономарева Н.И. и др. Сравнительный анализ результатов химиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей по программам ALL-MB-2002 и coall-st. *Онкогематология* 2010;(2): 25–35. [Boychenko E.G., Rummyantseva Yu.V., Ponomareva N.I. et al. Comparative analysis of therapy results in children with acute lymphoblastic leukemia receiving ALL-MB-2002 and COALL-St.Petersburg-92 protocols.

- Onkogematologiya = Oncohematology 2010;(2):25–35. (In Russ.)).
32. Toft N., Birgens H., Abrahamsson J. et al. Results of NOPHO ALL 2008 treatment for patients aged 1–45 years with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2018;32(3):606–15. DOI: 10.1038/leu.2017.265.
 33. Sancho J.M., Ribera J.M., Xicoy B. et al. Results of the PETHEMA ALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol* 2007;78(2):102–10. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2006.00778.x.
 34. Denys B., van der Sluijs-Gelling A.J., Homburg C. et al. Improved flow cytometric detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2013;27(3):635–41. DOI: 10.1038/leu.2012.231.
 35. Kandeel E., Madney Y., Amin R., Kamel A. Role of Minimal Residual Disease in the Clinical Course of T cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Pediatric Patients. *J Leukemia* 2019;7(1):256.
 36. Bartram C.R., Schrauder A., Köhler R., Schrappe M. Acute lymphoblastic leukemia in children: treatment planning via minimal residual disease assessment. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109(40):652–8. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0652.
 37. Eckert C., von Stackelberg A., Seeger K. et al. Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia – long-term results of trial ALL-REZ BFM 95/96. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1346–55. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.11.010.
 38. Hoelzer D. Monitoring and managing minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013;290–3. DOI: 10.14694/EdBook_AM.2013.33.290.
 39. Cooper S.L., Brown P.A. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2015;62(1):61–73. DOI: 10.1016/j.pcl.2014.09.006.
 40. Van der Velden V.H., Cazzaniga G., Schrauder A. et al. Analysis of minimal residual disease by Ig/TCR gene rearrangements: guidelines for interpretation of real-time quantitative PCR data. *Leukemia* 2007;21(4):604–11. DOI: 10.1038/sj.leu.2404586.
 41. Fielding A.K., Rowe J.M., Buck G. et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;123(6):843–50. DOI: 10.1182/blood-2013-09-529008.
 42. Huang Y.J., Coustan-Smith E., Kao H.W. et al. Concordance of two approaches in monitoring of minimal residual disease in B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Fusion transcripts and leukemia-associated immunophenotypes. *J Formos Med Assoc* 2017;116(10):774–81. DOI: 10.1016/j.jfma.2016.12.002.
 43. Ratei R., Schabath R., Karawajew L. et al. Lineage classification of childhood acute lymphoblastic leukemia according to the EGIL recommendations: results of the ALL-BFM 2000 trial. *Klin Padiatr* 2013;225 Suppl 1:S34–9. DOI: 10.1055/s-0033-1337961.
 44. Schultz K.R., Pullen D.J., Sather H.N. et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood* 2007;109(3):926–35. DOI: 10.1182/blood-2006-01-024729.
 45. Mussolin L., Pillon M., Conter V. et al. Prognostic role of minimal residual disease in mature B-cell acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5254–61. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.3159.
 46. Rocha J.M., Xavier S.G., de Lima Souza M.E. et al. Current strategies for the detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2016;8(1):e2016024. DOI: 10.4084/MJHID.2016.024.
 47. Ikoma M.R., Beltrame M.P., Ferreira S.I. et al. Proposal for the standardization of flow cytometry protocols to detect minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2015;37(6):406–13. DOI: 10.1016/j.bjhh.2015.07.012.
 48. Shaver A.C., Greig B.W., Mosse C.A., Seegmiller A.C. B-ALL minimal residual disease flow cytometry: an application of a novel method for optimization of a single-tube model. *Am J Clin Pathol* 2015;143(5):716–24. DOI: 10.1309/AJCP00JRAVUN75GD.
 49. Coustan-Smith E., Song G., Clark C. et al. New markers for minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011;117(23):6267–76. DOI: 10.1182/blood-2010-12-324004.
 50. Тупицын Н.Н., Гривцова Л.Ю., Купрышина Н.А. Проточная цитометрия в онкогематологии. Часть I. Основы и нововведения в диагностике острых лейкозов. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2012;5(1):42–7. [Tupitsyn N.N., Grivtsova L.Yu., Kupryshina N.A. Flow cytometry in oncohematology. Part I. Fundamentals and innovations in the diagnosis of acute leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2012;5(1):42–7. (In Russ.)].
 51. Roberts K.G., Pei D., Campana D. et al. Outcomes of children with BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukemia treated with risk-directed therapy based on the levels of minimal residual disease. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3012–20. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.4105.
 52. Beldjord K., Chevret S., Asnafi V. et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;123(24):3739–49. DOI: 10.1182/blood-2014-01-547695.
 53. Bhojwani D., Yang J.J., Pui C.H. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2015;62(1):47–60. DOI: 10.1016/j.pcl.2014.09.004.
 54. Campana D. Molecular determinants of treatment response in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008;366–73. DOI: 10.1182/asheducation-2008.1.366.
 55. Panzer-Grümayer E.R., Schneider M., Panzer S. et al. Rapid molecular response during early induction chemotherapy predicts a good outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000;95(3):790–4.
 56. Flohr T., Schrauder A., Cazzaniga G. et al. Minimal residual disease-directed risk stratification using real-time quantitative PCR analysis of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in the international multicenter trial AIEOP-BFM ALL 2000 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2008;22(4):771–82. DOI: 10.1038/leu.2008.5.
 57. Pui C.H., Evans W.E. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2013;50(3):185–96. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2013.06.007.
 58. Ampatzidou M., Paterakis G., Vasdekis V. et al. Prognostic significance of flow cytometry MRD log reduction during induction treatment of childhood ALL. *Leuk Lymphoma* 2019;60(1):258–61. DOI: 10.1080/10428194.2018.1471603.
 59. Schrappe M., Valsecchi M.G., Bartram C.R. et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood* 2011;118(8):2077–84. DOI: 10.1182/blood-2011-03-338707.
 60. van der Velden V.H., Panzer-Grümayer E.R., Cazzaniga G. et al. Optimization of PCR-based minimal residual disease diagnostics for childhood acute lymphoblastic leukemia in a multi-center setting. *Leukemia* 2007;21(4):706–13. DOI: 10.1038/sj.leu.2404535.
 61. Conter V., Valsecchi M.G., Parasole R. et al. Childhood high-risk acute lymphoblastic leukemia in first remission: results after chemotherapy or transplant from the AIEOP ALL 2000 study. *Blood* 2014;123(10):1470–8. DOI: 10.1182/blood-2013-10-532598.
 62. Health Quality Ontario. Minimal residual disease evaluation in childhood acute lymphoblastic leukemia: a clinical

- evidence review. *Ont Health Technol Assess Ser* 2016;16(7):1–52.
63. Sarrawi T.H., Zayyat I., Barakat F. et al. End of therapy minimal residual disease (MRD) measurement in children with ALL does not predict relapse. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2018;11(1):41–3. DOI: 10.1016/j.hemonc.2017.05.033.
 64. Chen X., Wood B.L. How do we measure MRD in ALL and how should measurements affect decisions. *Re: Treatment and prognosis? Best Pract Res Clin Haematol* 2017;30(3):237–48. DOI: 10.1016/j.beha.2017.07.002.
 65. Tsuchida M., Ohara A., Manabe A. et al. Long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984–1999. *Leukemia* 2010;24(2):383–96. DOI: 10.1038/leu.2009.260.
 66. Badell I., Muñoz A., Estella J. et al. Long-term results of two consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukaemia performed by the Spanish Cooperative Group for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Group (SHOP) from 1989 to 1998. *Clin Transl Oncol* 2008;10(2):117–24. DOI: 10.1007/s12094-008-0165-1.
 67. Rawstron A.C., Fazi C., Agathangelidis A. et al. A complementary role of multi-parameter flow cytometry and high-throughput sequencing for minimal residual disease detection in chronic lymphocytic leukemia: an European Research Initiative on CLL study. *Leukemia* 2016;30(4):929–36. DOI: 10.1038/leu.2015.313.
 68. An Q., Fan C.H., Xu S.M. Recent perspectives of pediatric leukemia - an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(4 Suppl):31–6.
 69. Kamps W.A., Veerman A.J., van Wering E.R. et al. Long-term follow-up of Dutch Childhood Leukemia Group (Study DCLSG) protocols for children with acute lymphoblastic leukemia, 1984–1991. *Leukemia* 2000;14(12):2240–6. DOI: 10.1038/sj.leu.2401964.
 70. Möricke A., Zimmermann M., Reiter A. et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010;24(2):265–84. DOI: 10.1038/leu.2009.257.
 71. Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Тупицын Н.Н. Перспективы оценки минимальной остаточной болезни в постиндукционном периоде при В-линейном остром лимфобластном лейкозе у детей. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2020;(2):15–22. [Shervashidze M.A., Valiev T.T., Tupitsyn N.N. Prospects for evaluation of the minimal residual disease in the post-induction period in pediatric B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;(2):15–22. (In Russ.)].

Вклад авторов

М.А. Шервашидзе: сбор и анализ данных, написание текста рукописи, окончательное одобрение рукописи;

Т.Т. Валиев: сбор и анализ данных, написание текста рукописи, редактирование текста рукописи, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

M.A. Shervashidze: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, final approval of the manuscript;

T.T. Valiev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, article editing, final approval of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Шервашидзе / M.A. Shervashidze: <https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Опыт применения бендамустина (Розустин®): безопасность и эффективность

А.А. Семенова¹, А.В. Аракелян², П.А. Зейналова¹, Г.С. Тумян¹, В.Б. Ларионова¹, Т.Т. Валиев¹,
Ф.М. Аббасбейли¹, О.Л. Тимофеева¹, А.С. Антипова¹, О.А. Лопухова³

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

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

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Анастасия Александровна Семенова semenova.ronc@gmail.com

Введение. Бендамустин — один из основных препаратов, входящих в арсенал цитостатических агентов, которые используются в онкогематологии. В России препарат был зарегистрирован в конце 2010 г. под коммерческим названием Рибомустин (компания Astellas). В конце 2018 г. на российском рынке появились 2 отечественных дженерика бендамустина — Розустин® (Рафарма) и Ковада (Биокад).

Материалы и методы. В 2019 г. в отделение химиотерапии гемобластозов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина поступил препарат Розустин® (Рафарма, Россия). В данной работе представлен первый опыт применения Розустина® у пациентов с различными лимфопролиферативными заболеваниями. Чаще всего препарат использовался при рецидивах или рефрактерном течении классической лимфомы Ходжкина.

Результаты и заключение. Высокая непосредственная эффективность, приемлемый профиль токсичности по сравнению с альтернативными режимами «спасения», простота выполнения, возможность полноценного сбора гемопоэтических стволовых клеток с последующим проведением высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток подтверждают хороший потенциал комбинированной программы с включением препарата бендамустин (Розустин®).

Ключевые слова: бендамустин, Розустин®, дженерик, химиотерапия, лимфома Ходжкина, эффективность, безопасность

Для цитирования: Семенова А.А., Аракелян А.В., Зейналова П.А. и др. Опыт применения бендамустина (Розустин®): безопасность и эффективность. Онкогематология 2020;15(3):27–37.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-27-37



Experience with the use of bendamustine (Rozustin®): safety and efficacy

A.A. Semenova¹, A.V. Arakelyan², P.A. Zeynalova¹, G.S. Tumyan¹, V.B. Larionova¹, T.T. Valiev¹, F.M. Abbasbeyli¹,
O.L. Timofeeva¹, A.S. Antipova¹, O.A. Lopuhova³

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

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

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Background. Bendamustine is one of the main drugs included in the arsenal of cytostatic agents that are used in oncohematology. In Russia, the drug was registered at the end of 2010 under the commercial name Ribomustin (company Astellas). At the end of 2018, two national generics of bendamustine appeared on the Russian market — Rozustin® (Rafarma) and Kovada (Biocad).

Materials and methods. In 2019 the department of hemoblastosis chemotherapy of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology received the drug bendamustine (Rozustin®) (Rafarma, Russia). This article presents the first experience of using Rozustin® in patients with various lymphoproliferative diseases. Most often, the drug was used for relapsed or refractory classical Hodgkin's lymphoma.

Results and conclusion. The high effectiveness, acceptable toxicity profile compared to alternative “salvage” regimens, ease of implementation, and the possibility of a full collection of hematopoietic stem cells followed by high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant, confirm the good potential of the combined program with the inclusion of the drug bendamustine (Rozustin®).

Key words: bendamustine, Rozustin®, generic, chemotherapy, Hodgkin's lymphoma, efficacy, safety

For citation: Semenova A.A., Arakelyan A.V., Zeynalova P.A. et al. Experience with the use of bendamustine (Rozustin®): safety and efficacy. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(3):27–37. (In Russ.).

Введение

Бендамустин — уникальный цитотоксический агент, имеющий структурное сходство с алкилирующими средствами и антиметаболитами, но не обладающий при этом перекрестной резистентностью ни к одному из представленных лекарственных средств. Препарат был зарегистрирован в России под торговым названием Рибомустин японской компании Astellas. В 2017 г. сумма государственных закупок бендамустина составила 1,16 млрд руб. По информации Vademecum, он занял 5-е место в рейтинге наиболее затратных для бюджета онкогематологических препаратов [1].

История создания и дальнейшего применения бендамустина имеет долгий и непростой путь от момента его открытия в Германской Демократической Республике (ГДР) в 1963 г. до 2008 г., когда препарат был зарегистрирован в США для лечения неходжкинских лимфом (НХЛ) и хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ).

Первый положительный опыт применения отечественными гематологами препарата бендамустин (под маркой Цитостазан) был уже в 70–80-х годах прошлого столетия. Согласно существовавшей в то время в Европе модифицированной Кильской классификации и классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения 1976 г., показаниями к применению Цитостазана являлись злокачественные лимфопролиферативные заболевания и лимфома Ходжкина (ЛХ). Однако интерпретировать полученные результаты в современной практике не представляется возможным с учетом кардинальных изменений в принципах систематизации лимфоидных опухолей.

Несмотря на первые положительные отзывы, по ряду политических и маркетинговых причин на тот отрезок времени препарат не вышел на международный рынок для широкого применения. Большое количество клинических исследований, проведенных в 2000-х годах, послужили мощным толчком в реабилитации бендамустина на рынке противоопухолевых агентов. В этих научных работах были получены обнадеживающие результаты по общей эффективности и хорошей переносимости режимов, включающих бендамустин, по сравнению с имеющимися стандартными схемами терапии НХЛ. В конце 2010 г. бендамустин (Рибомустин) компании Astellas в дозе 100 и 20 мг был зарегистрирован в России в качестве 1-й и 2-й линий моно- и комбинированной терапии индолентных НХЛ и ХЛЛ.

Вскоре границы применения бендамустина в различных комбинациях шагнули за пределы НХЛ и ХЛЛ. В 2013 г. в России было зарегистрировано новое показание к применению препарата бендамустин (Рибомустин): в комбинации с преднизолоном для лечения больных старше 65 лет с впервые диагностированной множественной миеломой (II стадия с прогрессирующим или III стадия по классификации Durie–Salmon), не являющихся кандидатами на проведение высоко-

дозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), с клиническими проявлениями нейропатии, препятствующей использованию талидомида и бортезомиба.

Результаты дальнейших исследований расширили спектр возможностей препарата. Эффективность бендамустина изучалась у пациентов с рецидивами различных злокачественных заболеваний и ограниченными терапевтическими возможностями: диффузной В-крупноклеточной лимфомой, множественной миеломой, острым лимфобластным лейкозом, периферическими Т-клеточными лимфомами, солидными опухолями (рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, меланома, саркомы мягких тканей). Препарат также с успехом применяется в режимах кондиционирования при ВДХТ с аутологичной трансплантацией костного мозга.

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина одним из первых включился в активную работу по внедрению препарата бендамустин (Рибомустин) в ежедневную клиническую практику. Мы накопили значительный собственный опыт и участвовали в нескольких перспективных многоцентровых наблюдательных программах по применению бендамустина в терапии НХЛ и ХЛЛ. Первым этапом была показана эффективность препарата у пациентов, ранее получивших ритуксимаб и алкилирующие агенты в качестве предшествующей терапии.

Данные международных исследований послужили основанием для использования препарата и в качестве 1-й линии терапии у пациентов с индолентными НХЛ и ХЛЛ. Стало очевидным, что частота полных ответов и длительность ремиссии сопоставимы, а в ряде случаев и превосходят результаты лечения контрольной группы. Тем не менее был необходим длительный период наблюдения для оценки токсичности и долгосрочной эффективности. Со временем мы получили большой опыт применения бендамустина в сочетании с цитостатическими препаратами, моноклональными антителами и таргетными агентами. Наиболее распространенные режимы, используемые в современной практике онкогематолога, их эффективность и профиль токсичности представлены в табл. 1.

В конце 2018 г. стало известно о государственной регистрации 2 отечественных дженериков бендамустина: в сентябре 2018 г. — Розустина® (Рафарма, Россия), в декабре 2018 г. — Ковады (Биокад, Россия). В январе 2020 г. завершилась регистрация еще одного аналога бендамустина — препарата Грастиген (Аргентинская лаборатория Тютюр С.А.С.И.Ф.И.А.).

В целях регистрации воспроизведенного препарата бендамустина на территории России 02.02.2018 стартовало проведение клинического исследования III фазы — открытого сравнительного многоцентрового рандомизированного исследования эффективности и безопасности препаратов Розустина® (Рафарма, Россия) и Рибомустин (Astellas, Япония) у пациентов

Таблица 1. Результаты основных клинических исследований по применению бендамустина

Table 1. Results of main clinical studies of bendamustine therapy

Характеристика исследования Study characteristics	StiL NHL1 M.J. Rummel и соавт. StiL NHL1 M.J. Rummel et al.	C. Visco и соавт. C. Visco et al.	A. Santoro и соавт. A. Santoro et al.	H. Ludwig и соавт. H. Ludwig et al.	A. Broccoli и соавт. A. Broccoli et al.
Схема Therapy regimen	RB vs R-CHOP	R-BAC	BeGEV	BBD	BBV
Заболевание Disease	Индолентные неходж- скинские лимфо- мы/лимфома из клеток зоны мантии Indolent non-Hodgkin's lymphoma/mantle cell lymphoma	Лимфома из клеток зоны мантии Mantle cell lymphoma	Лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	Множественная миелома Multiple myeloma	Лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma
Число пациентов Number of patients	274 vs 275	40	59	79	40
Медиана линий предшествующей терапии (диапазон) Median of prior therapy lines (range)	0	Нет данных No data	1	2 (1–6)	1
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	64 (34–83) vs 63 (31–82)	70 (54–82)	33 (18–68)	64 (40–86)	38 (20–59)
Медиана наблюдения, мес Median follow-up, months	45	26	29	13,7	23
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median of progression-free survival, months	69,5 vs 31,2	Не достигнута Not achieved	Не достигнута Not achieved	9,7	Не достигнута Not achieved
Общая эффективность, n (%) Overall efficiency, n (%)	242 (93) vs 231 (91)	36 (90)	49 (83)	48 (61)	32 (84)
Частичная ремиссия, n (%) Partial remission, n (%)	138 (53) vs 155 (61)	3 (7)	6 (10)	20 (25)	2 (5)
Полная ремиссия, n (%) Complete remission, n (%)	104 (40) vs 76 (30)	33 (83)	43 (73)	12 (15)	30 (79)
Медиана общей выжива- емости, мес Median of overall survival, months	Не достигнута Not achieved	Не достигнута Not achieved	Не достигнута Not achieved	25,6	Не достигнута Not achieved
Нейтропения III–IV степеней тяжести, n (%) Neutropenia, III–IV deg., n (%)	77 (29) vs 173 (69)	16 (40)	8 (14)	14 (17)	11 (27)
Анемия III–IV степеней тяжести, n (%) Anemia, III–IV deg., n (%)	8 (3) vs 12 (5)	18 (45)	2 (3)	14 (18)	0
Тромбоцитопения III–IV степеней тяжести, n (%) Thrombocytopenia, III–IV deg., n (%)	13 (5) vs 16 (6)	35 (87)	8 (14)	30 (38)	0
Алоpecia, n (%) Alopecia, n (%)	0 vs 245 (100)	2 (5)	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data

Окончание табл. 1

End of the table 1

Характеристика исследования Study characteristics	StiL NHL1 M.J. Rummel и соавт. StiL NHL1 M.J. Rummel et al.	C. Visco и соавт. C. Visco et al.	A. Santoro и соавт. A. Santoro et al.	H. Ludwig и соавт. H. Ludwig et al.	A. Broccoli и соавт. A. Broccoli et al.
Инфекции, <i>n</i> (%) Infections, <i>n</i> (%)	96 (37) vs 127 (50)	6 (15)	13 (22)	52 (66)	6 (15)
Кожные реакции, <i>n</i> (%) Skin reactions, <i>n</i> (%)	82 (31) vs 38 (15)	6 (15)	6 (10)	7 (9)	26 (65)
Источник литературы References	[2]	[3, 4]	[5, 6]	[7, 8]	[9]

Примечание. RB — ритуксимаб 375 мг/м² в 1-й день, бендамустин 90 мг/м² в 1-й и 2-й дни; R-BAC — ритуксимаб 375 мг/м² в 1-й день, бендамустин 90 мг/м² во 2-й и 3-й дни, цитарабин 800 мг/м² во 2–4-й дни; BeGEV — гемцитабин 800 мг/м² в 1-й и 4-й дни, винорелбин 20 мг/м² в 1-й день, бендамустин 90 мг/м² во 2-й и 3-й дни, преднизолон 100 мг в 1–4-й дни; BBD — бендамустин 90 мг/м² в 1-й и 4-й дни, бортезомиб 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11-й дни, дексаметазон 20 мг в 1, 4, 8 и 11-й дни; BBV — брентуксимаб ведотин 1,8 мг/м² в 1-й день, бендамустин 90 мг/м² в 1-й и 2-й дни.

Note. RB — rituximab 375 mg/m² on the 1st day, bendamustine 90 mg/m² on the 1st and 2nd days; R-BAC — rituximab 375 mg/m² on the 1st day, bendamustine 90 mg/m² on the 2nd and 3rd days, cytarabine 800 mg/m² on the 2–4th days; BeGEV — gemcitabine 800 mg/m² on the 1st and 4th days, vinorelbine 20 mg/m² on the 1st day, bendamustine 90 mg/m² on the 2nd and 3rd days, prednisone 100 mg in 1–4th days; BBD — bendamustine 90 mg/m² on the 1st and 4th days, bortezomib 1.3 mg/m² on the 1st, 4th, 8th and 11th days, dexamethasone 20 mg on the 1st, 4th, 8th and 11th days; BBV — brentuximab vedotin 1.8 mg/m² on the 1st day, bendamustine 90 mg/m² on the 1st and 2nd days.

с ХЛЛ. В последующем планируется включение результатов данного исследования в состав регистрационного досье. На текущий момент данные по протоколу не доступны.

Показаниями к применению препарата Розустин® на территории России являются:

- ХЛЛ (эффективность применения в терапии 1-й линии по сравнению с другими химиопрепаратами, кроме хлорамбуцила, не установлена);
- индолентные НХЛ в монотерапии у пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование на фоне или в течение 6 мес после окончания лечения с включением ритуксимаба, и в комбинированной терапии в качестве терапии 1-й линии;
- 1-я линия терапии множественной миеломы (II стадия с прогрессированием или III стадия по классификации Durie–Salmon) в комбинации с преднизолоном для пациентов старше 65 лет, которым не показана аутологичная трансплантация костного мозга и у которых имеются клинические проявления нейропатии на момент постановки диагноза, препятствующие использованию терапии с включением талидомида или бортезомиба.

По данным многочисленных международных клинических исследований препарат продемонстрировал высокий противоопухолевый эффект в качестве терапии рецидивных и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина. Это дало основание для его регистрации в Управлении по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и European Medicines Agency (EMA) и послужило основой для включения во все международные и российские клинические рекомендательные системы по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний

в качестве терапии рецидивных и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина.

Цель исследования — обобщить первый опыт применения отечественного препарата бендамустин (Розустин®) компании Рафарма (Россия).

Материалы и методы

С октября 2019 г. по настоящее время в отделении химиотерапии гемобластозов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина лечение Розустином® в различных комбинациях получил 21 пациент. Всего было проведено 52 цикла. Спектр применения Розустина® оказался весьма разнообразным. В анализ вошли данные 11 пациентов с различными вариантами НХЛ: мантийноклеточной (*n* = 4), диффузной В-крупноклеточной (*n* = 3), фолликулярной (*n* = 3), экстранодальной лимфомы маргинальной зоны (*n* = 1). Более однородную группу составили 10 пациентов с рецидивом и рефрактерным течением классической ЛХ, которые получили комбинацию с бендамустином в качестве терапии «спасения» перед выполнением ВДХТ с ауто-ТГСК. Данные пациентов и проведенных режимов представлены в табл. 2.

У всех 12 пациентов, завершивших полную программу терапии, отмечено достижение противоопухолевого ответа (полная ремиссия — у 9, частичная — у 3), который сохраняется на период нашего наблюдения. Остальные 9 больных находятся на разных этапах плановой терапии. С учетом малого числа больных в отдельных группах и разнородности проведенных режимов оценить данные по общей эффективности и профилю безопасности представляется сложным. Нам показалось возможным провести более подробный анализ только на примере 10 больных ЛХ.

Таблица 2. Данные пациентов, получивших Розустин® в различных комбинациях (n = 21)

Table 2. Data of patients receiving Rozustin® in various combinations (n = 21)

Заболевание Disease	Схема Therapy regimen	Число больных Number of patients	Число циклов Number of cycles
Лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	Nivo-BeGEV	5	10
	BV-BeGEV	4	7
	BeGEV	1	4
Мантийноклеточная лимфома Mantle cell lymphoma	R-BAC	3	10
	RBB	1	3
Фолликулярная лимфома Follicular lymphoma	RB	3	8
Экстранодальная лимфома маргинальной зоны Extranodal marginal zone lymphoma	RB	1	4
Диффузная В-крупноклеточная лимфома Diffuse B-large cell lymphoma	Pola-RB	3	6

Примечание. BeGEV — гемцитабин 800 мг/м² в 1-й и 4-й дни, винорелбин 20 мг/м² в 1-й день, бендамустин 90 мг/м² во 2-й и 3-й дни, преднизолон 100 мг в 1–4-й дни; Nivo-BeGEV — ниволумаб 40 мг в 0-й день, гемцитабин 800 мг/м² в 1-й и 4-й дни, винорелбин 20 мг/м² в 1-й день, бендамустин 90 мг/м² во 2-й и 3-й дни, преднизолон 100 мг в 1–4-й дни; BV-BeGEV — брентуксимаб ведотин 1,2 мг/кг в 0-й день, гемцитабин 800 мг/м² в 1-й и 4-й дни, винорелбин 20 мг/м² в 1-й день, бендамустин 90 мг/м² во 2-й и 3-й дни, преднизолон 100 мг в 1–4-й дни; R-BAC — ритуксимаб 375 мг/м² в 1-й день, бендамустин 90 мг/м² во 2-й и 3-й дни, цитарабин 500 мг/м² во 2–4-й дни; RBB — ритуксимаб 375 мг/м² в 0-й день, бендамустин 90 мг/м² в 1-й и 4-й дни, бортезомиб 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11-й дни; RB — ритуксимаб 375 мг/м² в 1-й день, бендамустин 90 мг/м² в 1-й и 2-й дни; Pola-RB — ритуксимаб 375 мг/м² в 1-й день, полатузумаб ведотин 1,8 мг/кг в 1-й день, бендамустин 90 мг/м² в 1-й и 2-й дни.

Note. BeGEV — gemcitabine 800 mg/m² on the 1st and 4th days, vinorelbine 20 mg/m² on the 1st day, bendamustine 90 mg/m² on the 2nd and 3rd days, prednisone 100 mg on the 1–4th days; Nivo-BeGEV — nivolumab 40 mg on day 0, gemcitabine 800 mg/m² on the 1st and 4th days, vinorelbine 20 mg/m² on the 1st day, bendamustine 90 mg/m² on the 2nd and 3rd days, prednisone 100 mg on the 1–4th days; BV-BeGEV — brentuximab vedotin 1.2 mg/kg on day 0, gemcitabine 800 mg/m² on the 1st and 4th days, vinorelbine 20 mg/m² on the 1st day, bendamustine 90 mg/m² on the 2nd and 3rd days, prednisone 100 mg on the 1–4th days; R-BAC — rituximab 375 mg/m² on the 1st day, bendamustine 90 mg/m² on the 2nd and 3rd days, cytarabine 500 mg/m² on the 2–4th days; RBB — rituximab 375 mg/m² on day 0, bendamustine 90 mg/m² on the 1st and 4th days, bortezomib 1.3 mg/m² on the 1st, 4th, 8th and 11th days; RB — rituximab 375 mg/m² on the 1st day, bendamustine 90 mg/m² on the 1st and 2nd days; Pola-RB — rituximab 375 mg/m² on the 1st day, polatuzumab vedotin 1.8 mg/kg on the 1st day, bendamustine 90 mg/m² on the 1st and 2nd days.

Стандартом лечения молодых больных с рецидивами и рефрактерным течением ЛХ является проведение 2-й линии с последующей ВДХТ с ауто-ТГСК. Однако до настоящего времени продолжаются поиски оптимального режима «спасения», который бы отвечал основным требованиям: высокая частота полных ремиссий, небольшая токсичность, хороший мобилизационный потенциал. Наиболее распространенными представляются различные платиносодержащие программы (DHAP, ICE, GDP), но общая их эффективность составляет в среднем 70 %, а частота полных ремиссий не превышает 20–30 % [10–12]. Предложенная итальянскими исследователями схема IGEV (ифосфамид, гемцитабин, винорелбин) продемонстрировала возможность достижения ответа у 81 % больных с рецидивами и рефрактерным течением ЛХ, при этом число полных ремиссий достигло 54 % [13].

Результаты ретроспективных и проспективных исследований показали, что монотерапия бендамустином позволяет получить 25–35 % полных ремиссий у больных с рецидивами и рефрактерным течением ЛХ при очень приемлемом профиле токсичности. Это позволило предположить, что бендамустин в комбинации

с другими цитотоксическими агентами можно с успехом применить в качестве 2-й линии терапии перед ауто-ТГСК. Итальянские ученые взяли за основу режим IGEV и заменили в нем ифосфамид на бендамустин (BeGEV). Первые предварительные результаты подтвердили это предположение. Эффективность в качестве циторедуктивной терапии 2-й и последующих линий перед ВДХТ с ауто-ТГСК делает режим BeGEV наиболее привлекательной опцией лечения этой категории больных [5, 6]. В состав режима BeGEV входят:

- бендамустин 90 мг/м² внутривенно во 2-й и 3-й дни;
- гемцитабин 800 мг/м² внутривенно в 1-й и 4-й дни;
- винорелбин 20 мг/м² внутривенно в 1-й день;
- преднизолон 100 мг внутрь в 1–4-й дни.

Лечение возобновляется на 22-й день.

В период с ноября 2019 г. по апрель 2020 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина терапию по схеме BeGEV получили 10 больных (5 мужчин и 5 женщин) с рецидивом и рефрактерным течением классической ЛХ. Медиана возраста составила 28 (19–45) лет. Подавляющее большинство пациентов (n = 8) имели гистологический вариант классической ЛХ с нодулярным склерозом

1-го типа, по 1 случаю — смешанно-клеточный и вариант с лимфоидным истощением. Все больные имели распространенные стадии заболевания (IV — у 9, III — у 1 больного). В-симптомы отмечены в 60 % ($n = 6$) случаев.

В качестве 1-й линии 9 пациентов получили терапию согласно оригинальному протоколу лечения распространенных стадий ЛХ — «ЛХ Москва1—3»: 4–6 циклов по схеме EASOPP-14 (этопозид 100 мг/м² внутривенно в 1, 2 и 3-й дни, доксорубин 50 мг/м² внутривенно в 1-й день, циклофосфамид 650 мг/м² внутривенно в 1-й день, дакарбазин 375 мг/м² внутривенно в 1-й день, преднизолон 40 мг/м² внутрь в 1–7-й день, винкристин 1,4 мг/м² (не более 2 мг) внутривенно на 8-й день, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор 2,5–5 мкг/кг подкожно на 9–13-й день (независимо от числа лейкоцитов на 9-й день)) или 4–6 циклов по схеме BEASOPP-14 (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, дакарбазин, преднизолон). Один пациент получил 3 цикла ABVD в стандартных дозах (доксорубин, блеомицин, винбластин и дакарбазин). Лучевая терапия проведена 5 больным.

У 5 (71 %) из 10 больных диагностирован ранний рецидив, у 3 наблюдалось первично-рефрактерное течение заболевания. Медиана длительности ответа составила 5,5 (3–62) мес. На момент первой неудачи лечения все пациенты были кандидатами на ВДХТ с ауто-ТГСК. К началу схемы BeGEV медиана числа предшествующих линий терапии составила 2 (1–4). Клиническая характеристика больных ЛХ представлена в табл. 3.

Пациентам с первично-рефрактерным течением заболевания и/или получившим более 1 линии предшествующей терапии в целях улучшения противоопухолевого ответа к режиму BeGEV добавляли 1 из инновационных таргетных препаратов, представляющий собой конъюгат моноклонального анти-CD30-антитела с агентом антимитотического действия монотеилауристатином E (MMAE), — брентуксимаб ведотин (BV) из расчета 1,2 мг/кг или ингибитор иммунных контрольных точек — ниволумаб (Nivo) в дозе 40 мг в 1-й день каждого цикла. Статус больных по шкале ECOG к началу терапии по схеме BeGEV соответствовал 0 или 1. Всего проведен 21 цикл терапии с использованием препарата бендамустин (Розустин®): BeGEV (4 цикла), BV-BeGEV (7 циклов), Nivo-BeGEV (10 циклов).

Результаты

Оценку эффективности противоопухолевой терапии проводили по данным позитронно-эмиссионной томографии у 6 пациентов, окончивших индукционный этап, в соответствии с критериями Международной рабочей группы (International Working Group, IWG, 2014) [14] и критериями ответа на иммунотерапию для злокачественных лимфом (Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria, LYRIC) [15].

Таблица 3. Клиническая характеристика больных
Table 3. Clinical characteristics of patients

Показатель Characteristics	Значение Value
Число пациентов, n Number of patients, n	10
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	28 (19–45)
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	5 (50) 5 (50)
Статус по шкале ECOG 0–1, n (%) ECOG status, n (%)	10 (100)
В-симптомы, n (%) B-symptoms, n (%)	6 (60)
Стадия, n (%): Stage, n (%): III IV	1 (10) 9 (90)
Лучевая терапия, n (%) Radiation therapy, n (%)	5 (50)
Медиана числа предшествующих линий ХТ (диапазон) Median of prior therapy lines (range)	2 (1–4)

После 2 циклов общий ответ достигнут у всех больных: полный метаболический (DS1–3) — у 5 (83 %), частичный (DS4) — у 1 (17 %). Медиана наблюдения составила 4 мес. Полученные результаты согласуются с данными международных исследований (см. табл. 1) и подтверждают высокую эффективность бендамустинсодержащей комбинации для индукции противоопухолевого ответа у пациентов с рецидивом и рефрактерным течением классической ЛХ. ВДХТ с ауто-ТГСК успешно выполнена всем 6 (100 %) больным, завершившим этап индукционной терапии, что также говорит о высоком потенциале мобилизации гемопоэтических стволовых клеток после применения режима BeGEV.

Осложнения терапии

Оценка степени тяжести нежелательных явлений, проводившаяся в соответствии с Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0 (CTCAE v5.0), представлена в табл. 4. Наиболее частыми при проведении режимов BeGEV/BV-BeGEV/Nivo-BeGEV явились гематологические (нейтропения, тромбоцитопения) и негематологические (сыпь, инфекция) осложнения.

Нейтропения. При проведении 16 (76 %) циклов основным осложнением явилась нейтропения, в том числе в 8 (38 %) циклах — нейтропения III–IV степеней

Таблица 4. Общий профиль токсичности режимов у пациентов с рецидивом и рефрактерным течением лимфомы Ходжкина

Table 4. Toxicity profile in patients with recurrence and refractory Hodgkin's lymphoma

Токсичность Toxicity	Частота нежелательных явлений, n (%) Frequency of adverse events, n (%)	
	любой степени тяжести any severity	III–IV степеней тяжести III–IV degrees of severity
Гематологическая <i>Hematologic</i>		
Нейтропения Neutropenia	16 (76)	8 (38)
Анемия Anemia	5 (24)	1 (5)
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	12 (57)	4 (19)
Негематологическая <i>Non-hematologic</i>		
Инфекции Infections	3 (14)	1 (5)
Сыпь Rash	7 (33)	5 (24)
Повышение уровня трансаминаз Elevated transaminase levels	4 (19)	0
Зуд Pruritus	4 (19)	0
Диарея Diarrhea	3 (14)	0
Мукозит Mucositis	2 (10)	0

тяжести, нарастающая от 1-го к последующим курсам (см. табл. 4). Особо следует отметить, что при добавлении брентуксимаба ведотина к схеме BeGEV наблюдалась незначительная тенденция к усугублению нейтропении. Так, при режиме BeGEV нейтропения III–IV степеней тяжести отмечена у 1 пациента в 2 (50 %) из 4 курсов, а при режиме BV-BeGEV — у всех 3 пациентов в 4 (57 %) из 7 курсов (табл. 5). Период нейтропении не сопровождался лихорадкой и не потребовал назначения антибактериальной терапии. Снижение уровня нейтрофилов в крови корректировали применением G-CSF — филграстима в дозе 300 мкг подкожно. В среднем использовали 4 (2–7) введения G-CSF. У 60 % больных было увеличение межкурсовых промежутков (≥ 5 дней). Значимая нейтропения не сопровождала режим Nivo-BeGEV и была констатирована только в 2 (20 %) из 10 циклов (см. табл. 5).

Таблица 5. Гематологическая токсичность

Table 5. Hematologic toxicity

Токсичность Toxicity	BeGEV	BV-BeGEV	Nivo-BeGEV
Количество курсов, n Number of courses, n	4	7	10
Нейтропения, n (%) Neutropenia, n (%)	2 (50)	7 (100)	7 (70)
Нейтропения III–IV степеней тяжести, n (%) Neutropenia, III–IV deg., n (%)	2 (50)	4 (57)	2 (20)
Тромбоцитопения, n (%) Thrombocytopenia, n (%)	3 (75)	4 (57)	5 (50)
Тромбоцитопения III–IV степеней тяжести, n (%) Thrombocytopenia, III–IV deg., n (%)	0	3 (43)	1 (10)

Тромбоцитопения оказалась 2-м по частоте гематологическим осложнением (12 циклов — 57 %). Однако тромбоцитопения III–IV степеней тяжести отмечена в 4 (19 %) циклах, при этом трансфузия тромбоцитарной массы потребовалась только в 2 (10 %) случаях. Обращает на себя внимание наибольшее число циклов (3 из 7), протекающих с тромбоцитопенией III–IV степеней при использовании режима BV-BeGEV, и их отсутствие при режиме BeGEV (см. табл. 5).

Анемия. Следует отметить, что у 2 (20 %) пациентов до начала лечения наблюдалась анемия II степени тяжести. Анемия во время химиотерапии развилась на протяжении 5 (24 %) циклов, в том числе в 1 (5 %) цикле — анемия III степени, потребовавшая уже на 1-м курсе однократную трансфузию эритроцитарной взвеси у пациента с исходно низким уровнем гемоглобина. Только в 1 (10 %) случае анемия стала причиной увеличения межкурсового интервала (см. табл. 4).

Негематологическая токсичность. Наиболее частым негематологическим осложнением, отмеченным у 4 (33 %) пациентов в трети циклов, стало появление кожной сыпи, иногда с изолированным кожным зудом (см. рисунок). В подавляющем большинстве случаев (в 5 (24 %) из 21 цикла) констатирована клинически значимая токсичность III степени тяжести в виде массивных эритематозных высыпаний с макулопапулезной сыпью с тенденцией к слиянию, занимающих более 30 % площади поверхности тела (табл. 6).

Высыпания появлялись отсроченно — на 5–12-й день цикла. На фоне сопроводительной терапии они регрессировали и не явились причиной увеличения межкурсового интервала. Проявление данного осложнения ассоциировано с добавлением к схеме BeGEV брентуксимаба ведотина и отмечено в 5 (71 %) из 7 циклов BV-BeGEV (см. табл. 6).

Обращает на себя внимание отсутствие кожных высыпаний любой степени выраженности в группе



Кожные высыпания при использовании режима BV-BeGEV (1-й цикл, 7-й день)
Skin rashes during BV-BeGEV therapy (1st cycle, 7th day)

Таблица 6. Негематологическая токсичность

Table 6. Non-hematologic toxicity

Токсичность Toxicity	BeGEV	BV- BeGEV	Nivo- BeGEV
Количество курсов, <i>n</i> Number of courses, <i>n</i>	4	7	10
Сыпь, <i>n</i> (%) Rash, <i>n</i> (%)	2 (50)	5 (71)	0
Сыпь III степени тяжести, <i>n</i> (%) Rash, III deg., <i>n</i> (%)	2 (50)	3 (43)	0

пациентов, которые получили терапию в режиме с добавлением ниволумаба (Nivo-BeGEV).

Инфекционные осложнения на разных этапах лечения констатированы после 3 (14 %) циклов. Наиболее серьезным было развитие у 1 пациента внебольничной пневмонии, повлекшее увеличение межкурсового интервала. Обострение хронического бронхита с риносинуситом также отмечено в 1 случае (см. табл. 4). Развитие фебрильной нейтропении не наблюдалось ни у одного больного.

Токсический гепатит с бессимптомным повышением уровня аминотрансфераз I–II степеней тяжести развился после 4 (19 %) циклов. Явления гепатотоксичности были купированы назначением стандартной гепатопротективной терапии и ни в одном случае не послужили причиной отмены терапии или увеличения межкурсового интервала.

Таким образом, развитие тяжелых осложнений,носящих жизнеугрожающий характер, не отмечено. Ни

у одного больного лечение не было отменено, ни в одном случае не потребовалась коррекция дозы препаратов.

Обсуждение

Полученные результаты представляют собой первый опыт применения нового отечественного дженерика препарата бендамустин (Розустин®) компании Рафарма (Россия). За анализируемый период с октября 2019 г. по апрель 2020 г. 52 курса с включением Розустина получил 21 пациент со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями, в том числе 10 пациентов с рецидивом и рефрактерным течением классической ЛХ и 12 больных с различными вариантами НХЛ. Четверо пациентов, страдающих мантийноклеточной лимфомой, получили чередующиеся (альтернирующие) режимы R-СНОР и комбинацию бендамустина со средними дозами цитарабина (R-BAC) или комбинацию бендамустина с бортезомибом (RBB). Высокая эффективность выполненных режимов с достижением противоопухолевого ответа у всех 4 пациентов сочеталась с приемлемым профилем токсичности (тромбоцитопении и нейтропении III–IV степеней тяжести), потребовавшей заместительной терапии компонентами крови и введения стимуляторов гранулоцитопоза. Результаты, полученные при оценке гематологической токсичности, соответствуют международным данным с применением оригинального бендамустина [3, 4]. Пациенты, закончившие индукционную терапию, находятся на разных этапах проведения высокодозного лечения (мобилизация и сбор гемопоэтических стволовых клеток, собственно ауто-ТГСК).

Лечение в стандартном режиме RB проведено 4 пациентам с индолентными лимфомами (фолликулярная и экстранодальная лимфома маргинальной зоны) без

признаков значимой токсичности (лечение продолжается). Трём пациентам с рефрактерным течением диффузной В-крупноклеточной лимфомы проводится терапия по схеме Pola-RB: комбинация бендамустина, ритуксимаба и полатумаба ведотина (конъюгата моноклонального анти-CD79b-антитела с MMAE). Лечение начато в апреле 2020 г. по программе раннего доступа полатумаба ведотина и после накопления материала будет представлено отдельно в последующих работах.

Из-за гетерогенности группы больных НХЛ и небольших сроков наблюдения оценить показатели эффективности и токсичности невозможно. Мы обобщили данные однородной группы из 10 пациентов (21 курс) с рецидивами и рефрактерным течением ЛХ, которые получили Розустин® в сочетании с гемцитабином, винорелбином и преднизолоном с добавлением брентуксимаба ведотина/ниволумаба или без него.

При анализе результатов лечения у всех 6 из 10 пациентов, завершивших индукционный этап, достигнут противоопухолевый ответ, в 83 % случаев констатирована полная ремиссия. Всем 6 больным успешно выполнена ауто-ТГСК. Не вошедшие в окончательный анализ 4 пациента получили по 1 курсу BeGeV с добавлением ниволумаба или без него с клиническим эффектом и успешно продолжают терапию.

Полученные результаты согласуются с данными международных исследований по применению режимов с оригинальным бендамустином [5, 6, 9] и подчеркивают высокую эффективность и хороший мобилизационный потенциал Розустина®. Результаты гематологической и негематологической токсичности в целом также соответствуют данным литературы по применению Рибомустина [5, 6, 16–18]. Однако необходимо отметить высокую частоту нейтропении в нашем исследовании (III–IV степеней тяжести в 38 % случаев), значительно превышающую значения, представленные итальянской группой исследователей (III–IV степеней тяжести в 14 % случаев) [5]. Вероятно, увеличение гематологической токсичности объясняется добавлением брентуксимаба ведотина к схеме BeGeV, что косвенно отражено в публикации А. Вросколи и соавт. [9]. Согласно результатам исследования по применению брентуксимаба ведотина с бендамустином частота значимой нейтропении составляет 27 %. В нашем наблюдении при лечении по схеме BV-BeGeV нейтропения встречалась в 57 % случаев, что, скорее всего, объясняется наличием других цитостатических агентов, входящих в режим BeGeV. Немаловажное значение также имеет более четкое применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора № 5 в международном исследовании (независимо от числа лейкоцитов на 8-й день курса у всех пациентов), что не всегда соблюдается в нашей практике.

Обращает на себя внимание отсутствие значимой тромбоцитопении при использовании режима BBV (брентуксимаб ведотин, бендамустин) [9] по данным международных исследований, что расходится с полу-

ченными нами результатами (тромбоцитопения III–IV степеней тяжести у 43 % пациентов при BV-BeGeV). Это также можно объяснить дополнительным цитотоксическим воздействием гемцитабина и винорелбина.

Необходимо отметить, что треть курсов в нашем анализе сопровождалась развитием кожных высыпаний, которые появлялись не ранее 5-го дня цикла. Их частота коррелировала с добавлением брентуксимаба ведотина к режиму BeGeV и составила 71 и 50 % соответственно. Согласно международным данным количество кожных реакций в исследовании режима BeGeV было 10 % [5, 6], а при использовании режима BBV – возросло до 65 % [9]. Очевидно, что именно такая комбинация потенцирует развитие подобного негематологического осложнения. В комбинации Nivo-BeGeV появление кожной сыпи не отмечено ни в одном случае. Частота подобного осложнения заставляет продумывать превентивную тактику ведения пациентов с повторяющимися проявлениями сыпи на последующих курсах.

В целом следует отметить, что полученный опыт лечения по схеме BeGeV демонстрирует приемлемый профиль как гематологической, так и негематологической токсичности во всей группе пациентов и в отдельных подгруппах. Развитие тяжелых осложнений, повлекших отказ от терапии или снижение доз препаратов, не выявлено. У части больных лечение проведено с увеличением интервала между циклами, что обусловлено гематологической токсичностью, развитием инфекционных осложнений и рядом парамедицинских причин.

Заключение

На современном этапе спектр противоопухолевых режимов с включением препарата бендамустин обширен. Показания к его применению продолжают расширяться благодаря данным о его высокой эффективности в различных комбинациях с цитостатическими агентами, новыми моноклональными антителами, таргетными и иммунными препаратами. С ноября 2019 г. отделение химиотерапии гемобластозов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина накапливает опыт по применению препарата бендамустин (Розустин®; Рафарма, Россия) в различных комбинациях при лечении злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Достигнутые результаты непосредственной эффективности, продемонстрированный профиль токсичности, возможность полноценного сбора гемопоэтических стволовых клеток с последующим проведением ауто-ТГСК подтверждают благоприятный потенциал применяемых режимов с использованием препарата Розустин® и соответствуют данным международных исследований по применению оригинального бендамустина (Рибомустин). Необходимы дальнейшее накопление данных и более длительные сроки наблюдения для получения достоверных результатов профиля эффективности и токсичности применения нового отечественного дженерика бендамустина (Розустин).

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

1. Внутренние регламенты FDA на семь лет задержали выход дженериков бендамустина на рынок США. Fierma Pharma, 27 февраля 2019; Vademecum. [FDA internal regulations delayed the release of bendamustine generics to the US market for seven years. Fierma Pharma, February 27, 2019; Vademecum. (In Russ.)].
2. Rummel M.J., Niederle N., Maschmeyer G. et al. Bendamustine plus rituximab *versus* CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomized, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381(9873):1203–10. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2.
3. Visco C., Finotto S., Zambello R. et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31(11):1442–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.9842.
4. Visco C., Chiappella A., Nassi L. et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol* 2017;4(1):e15–23. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30185-5.
5. Santoro A., Mazza R., Pulsoni A. et al. Bendamustine in combination with gemcitabine and vinorelbine is an effective regimen as induction chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: final results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2016;34(27):3293–9. DOI: 10.1200/jco.2016.66.4466.
6. Santoro A., Mazza R., Pulsoni A. et al. Five-year results of the BEGEV salvage regimen in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood Adv* 2020;4(1):136–40. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000984.
7. Ludwig H., Kasparu H., Leitgeb C. et al. Bendamustine-bortezomib-dexamethasone is an active and well-tolerated regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2014;123(7):985–91. DOI: 10.1182/blood-2013-08-521468.
8. Berdeja J.G., Bauer T., Arrowsmith E. et al. Phase II study of bendamustine, bortezomib and dexamethasone (BBD) in the first-line treatment of patients with multiple myeloma who are not candidates for high dose chemotherapy. *Br J Haematol* 2017;177(2):254–62. DOI: 10.1111/bjh.14536.
9. Broccoli A., Argani L., Botto B. et al. First salvage treatment with bendamustine and brentuximab vedotin in Hodgkin lymphoma: a phase 2 study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Blood Cancer J* 2019;9(12):100. DOI: 10.1038/s41408-019-0265-x.
10. Baetz T., Belch A., Couban S. et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National cancer institute of Canada clinical trials group. *Ann Oncol* 2003;14(12):1762–7. DOI: 10.1093/annonc/mdg496.
11. Moskowitz C.H., Nimer S.D., Zeleznik A.D. et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001;97(3):616–23. DOI: 10.1182/blood.v97.3.616.
12. Josting A., Rudolph C., Reiser M. et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002;13(10):1628–35. DOI: 10.1093/annonc/mdf221.
13. Santoro A., Magagnoli M., Spina M. et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007;92(1):35–41. DOI: 10.3324/haematol.10661.
14. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin's lymphoma: the Lugano Classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059–67. DOI: 10.1200/jco.2013.54.8800.
15. Cheson B.D., Ansell S., Schwartz L. et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood* 2016;128(21):2489–96. DOI: 10.1182/blood-2016-05-718528.
16. Corazzelli G., Angrilli F., D'Arco A. et al. Efficacy and safety of bendamustine for the treatment of patients with recurring Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2012;160(2):207–15. DOI: 10.1111/bjh.12120.
17. Moskowitz A.J., Hamlin P.A., Jr, Perales M.A. et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31(4):456–60. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.3308.
18. Venkatesan P. Bendamustine combined regimen for Hodgkin's lymphoma. *Lancet Oncol* 2016;17(8):e326. DOI: 10.1016/s1470-2045(16)30317-5.

Вклад авторов

А.А. Семенова, А.В. Аракелян: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 П.А. Зейналова, Г.С. Тумян, В.Б. Ларионова, Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация данных, редактирование статьи, окончательное одобрение статьи;
 Ф.М. Аббасбеيلي, О.Л. Тимофеева, А.С. Антипова, О.А. Лопухова: получение данных для анализа, анализ данных.

Authors' contributions

A.A. Semenova, A.V. Arakelyan: concept and design development, data collection, data analysis, review of publications on the article topic, article writing;
 P.A. Zeynalova, G.S. Tumyan, V.B. Larionova, T.T. Valiev: concept and design development, data analysis, article editing, final approval of the article;
 F.M. Abbasbeyli, O.L. Timofeeva, A.S. Antipova, O.A. Lopuhova: obtaining data for analysis, data analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Семенова / A.A. Semenova: <https://orcid.org/0000-0003-4951-3053>
 А.В. Аракелян / A.V. Arakelyan: <https://orcid.org/0000-0003-4911-0959>
 П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
 Г.С. Тумян / G.S. Tumyan: <https://orcid.org/0000-0002-5771-4413>
 В.Б. Ларионова / V.B. Larionova: <https://orcid.org/0000-0002-4614-606X>
 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.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

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.

Значение исследования сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов для прогнозирования исхода у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в условиях реальной клинической практики

Н.В. Скворцова, И.Б. Ковынев, К.В. Хальзов, Т.И. Поспелова

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 630091 Новосибирск, Красный проспект, 52

Контакты: Наталия Валерьевна Скворцова nata_sk78@mail.ru

Введение. Прогноз при множественной миеломе (ММ) значительно отличается в зависимости от биологических характеристик опухолевого субстрата, микроокружения костного мозга, а также факторов, связанных с организмом больного. Поэтому поиск новых надежных и легко определяемых прогностических маркеров является актуальным для эффективного ведения пациентов с данным заболеванием.

Цель исследования — оценка прогностического значения исследования сывороточных свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов κ и λ и их соотношения κ/λ в сыворотке крови пациентов с впервые диагностированной ММ в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Обследованы 369 пациентов с впервые диагностированной ММ (134 мужчины и 235 женщин), госпитализированных в отделение гематологии Городской клинической больницы №2 г. Новосибирска в период с января 2012 г. по декабрь 2017 г. Медиана возраста больных составила 67 (32–82) лет. Все пациенты получали индукционные курсы химиотерапии на основе бортезомиба. Группу контроля составили 56 условно здоровых лиц (34 женщины (60,7 %) и 22 (39,3 %) мужчины) с медианой возраста 62 (40–68) года. Концентрации СЛЦ- κ и СЛЦ- λ (мг/л) в сыворотке крови определяли иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi 911 с помощью набора реактивов Freelite Human Lambda и Freelite Human Kappa (Binding Site, Великобритания).

Результаты. Установлено, что у больных ММ концентрации сывороточных СЛЦ- κ и СЛЦ- λ статистически значимо выше по сравнению с таковыми в группе контроля и различались в зависимости от типа ММ ($p < 0,001$). Диагностическая чувствительность количественного определения СЛЦ и их соотношения при ММ составила 98,64 % против 94,04 % при стандартном иммунохимическом исследовании. Значения соотношения СЛЦ $\kappa/\lambda < 0,04$ или > 65 , а также концентрации СЛЦ- κ и СЛЦ- λ выше медианы, полученной в целом по группе (СЛЦ- $\kappa \geq 702$ мг/л и СЛЦ- $\lambda \geq 493,2$ мг/л), коррелируют с известными факторами неблагоприятного прогноза при ММ (с высокой концентрацией β_2 -микроглобулина ($> 3,5$ мг/л) ($r = 0,461$; $p < 0,001$), плазмочелочной инфильтрацией костного мозга > 60 % ($r = 0,420$; $p < 0,001$), почечной недостаточностью (уровень креатинина > 177 мкмоль/л) ($r = 0,380$; $p = 0,002$), а также с высокой активностью лактатдегидрогеназы (> 450 Ед/л) ($r = 0,520$; $p < 0,001$) и ассоциируются с неблагоприятным исходом. Медиана общей выживаемости в группе пациентов с соотношением СЛЦ $\kappa/\lambda < 0,04$ или > 65 составила 49 мес против 76 мес в группе больных с соотношением СЛЦ $\kappa/\lambda 0,04–65$ (log-rank $p = 0,012$).

Заключение. Определение уровня свободных СЛЦ в сыворотке крови больных ММ может быть использовано для оценки прогноза их выживаемости. Значение соотношения СЛЦ $\kappa/\lambda < 0,04$ или > 65 позволяет разделить пациентов с ММ на группы риска с достоверно различающимися исходами и может применяться для выявления больных с высоким риском, нуждающихся в более агрессивной терапии и детальном мониторинге ответа.

Ключевые слова: множественная миелома, свободные легкие цепи иммуноглобулинов, диагностика, прогноз, общая выживаемость

Для цитирования: Скворцова Н.В., Ковынев И.Б., Хальзов К.В., Поспелова Т.И. Значение исследования сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов для прогнозирования исхода у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в условиях реальной клинической практики. Онкогематология 2020;15(3):38–50.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-38-50



The importance of serum immunoglobulin free light chain assessment for predicting outcome in patients with newly diagnosed multiple myeloma in real clinical practice

N. V. Skvortsova, I. B. Kovynev, K. V. Halzov, T. I. Pospelova

Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 52 Krasny Prospekt, 630091 Novosibirsk, Russia

Background. The prognosis of patients with multiple myeloma (MM) is significantly different depending on the biological characteristics of the tumor substrate, the microenvironment of the bone marrow, as well as factors associated with the patient's body. Therefore, the search for new reliable and easily identifiable prognostic markers is relevant for the effective management of patients with this disease.

The objective of the study was to assess the prognostic value of the study of serum free light chains (FLC) of immunoglobulins κ and λ and their ratio κ/λ FLC in the blood serum of patients with newly diagnosed MM in real clinical practice.

Materials and methods. 369 patients with first diagnosed MM (134 men and 235 women) were examined who were hospitalized in the hematology department of the City Clinical Hospital No. 2 Novosibirsk in the period since January 2012 to December 2017. The median age of the patients was 67 (32–82) years. All patients received induction courses of chemotherapy based on bortezomib. The control group consisted of 56 conditionally healthy individuals: 34 women (60.7 %) and 22 (39.3 %) men with a median age of 62 (40–68) years. The concentration of FLC- κ and FLC- λ (mg/L) in blood serum was determined by immunoturbidimetric method on a Hitachi 911 automated biochemical analyzer using the Freelite Human Lambda and Freelite Human Kappa reagent kits (Binding Site, Great Britain).

Results. It was found that in patients with MM, the concentration of serum FLC- κ or FLC- λ was statistically significantly higher compared to the control group and varied depending on the type of MM ($p < 0.001$). The diagnostic sensitivity of the quantitative determination of FLC and their ratio for MM was 98.64 %, compared with 94.04 % in a standard immunochemical study. The values of the ratio κ/λ FLC < 0.04 or > 65 , as well as the concentration of FLC- κ and FLC- λ are higher than the median obtained in the whole group (FLC- $\kappa \geq 702$ mg/L and FLC- $\lambda \geq 493.2$ mg/L), correlate with known factors of poor prognosis for MM (with a high concentration of $\beta 2$ -microglobulin (> 3.5 mg/L) ($r = 0.461$; $p < 0.001$), plasma cell bone marrow infiltration > 60 % ($r = 0.420$; $p < 0.001$), renal failure (creatinine > 177 μ mol/L) ($r = 0.380$; $p = 0.002$), and also with high lactate dehydrogenase activity (> 450 U/L) ($r = 0.520$; $p < 0.001$) and is associated with poor outcomes. The median overall survival in the group of patients with κ/λ FLC < 0.04 or > 65 was 49 months compared to 76 months in the group with κ/λ FLC 0.04–65 (log-rank $p = 0.012$).

Conclusion. The determination of free FLC in the blood serum of patients with MM can be used to assess the prognosis of their survival. The value of the κ/λ FLC ratio < 0.04 or > 65 allows us to divide patients with MM into risk groups with significantly different outcomes and can be used to identify patients at high risk who need more aggressive therapy and more detailed monitoring of the response.

Key words: multiple myeloma, free light chains of immunoglobulins, diagnosis, prognosis, overall survival

For citation: Skvortsova N. V., Kovynev I. B., Halzov K. V., Pospelova T. I. The importance of serum immunoglobulin free light chain assessment for predicting outcome in patients with newly diagnosed multiple myeloma in real clinical practice. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(3):38–50. (In Russ.).

Введение

Множественная миелома (ММ) — гетерогенное заболевание, естественное течение которого может быть как доброкачественным с медленным нарастанием симптомов заболевания в течение многих лет, что наблюдается примерно у 15 % пациентов, так и быстро прогрессирующим с продолжительностью жизни менее 2 лет — у 20 % больных [1, 2]. Прогноз при ММ значительно различается в зависимости от биологических характеристик опухолевого субстрата, микроокружения костного мозга, а также факторов, связанных с организмом больного. Поэтому поиск новых надежных и легко определяемых прогностических маркеров является актуальным для эффективного ведения пациентов с данным заболеванием [3, 4].

В исследованиях последних лет ведется дискуссия о диагностической и прогностической роли сывороточных свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов κ и λ при ММ [5–8]. Известно, что СЛЦ продуцируются при всех типах ММ и в большинстве случаев несекретирующей ММ [9–11]. Содержание СЛЦ в сыворотке крови напрямую отражает их секрецию плазматическими клетками и не зависит от сохранности почечной функции [1, 12, 13]. По данным ряда исследователей, уровни секреции СЛЦ- κ и СЛЦ- λ и измененное соотношение СЛЦ κ/λ коррелируют с параметрами, отражающими объем опухолевой массы (высокими концентрациями креатинина, $\beta 2$ -микроглобулина, М-градиента, инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками и III стадией по классификации ISS), и являются независимыми предик-

торами снижения общей выживаемости (ОВ) наряду с $\beta 2$ -микроглобулином и стадиями по ISS как у пациентов, лечившихся традиционными химиопрепаратами, так и у получавших новые лекарственные агенты, что указывает на возможность их использования для оценки прогноза выживаемости, а также для выявления больных с высоким риском прогрессирования [14–17]. Однако на сегодняшний день остаются некоторые разногласия относительно важности оценки сывороточных СЛЦ, до конца не определены пороговые значения концентрации данных показателей для распределения пациентов в группы с разным исходом заболевания.

Основные исследования по изучению прогностической роли СЛЦ при ММ выполнены в Европе и США [15, 16, 18–22]. В России прогностическая значимость СЛЦ у пациентов с ММ недостаточно изучена [13, 23–25] ввиду малой доступности определения данных показателей пациентам с ММ, что явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования — оценить прогностическое значение определения уровней СЛЦ иммуноглобулинов κ и λ и их соотношения κ/λ в сыворотке крови пациентов с впервые диагностированной ММ в реальной клинической практике.

Материалы и методы

Исследование было выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы Новосибирского государственного медицинского университета по теме «Клинико-морфологические

и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у взрослых и детей», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1. Протокол исследования соответствовал требованиям этического комитета учреждения и разработан в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003 г. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Проанализированы данные 369 пациентов (134 мужчины и 235 женщин) с впервые диагностированной ММ, госпитализированных в отделение гематологии Городской клинической больницы № 2 г. Новосибирска в период с января 2012 г. по декабрь 2017 г. Диагноз ММ устанавливали на основании критериев Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG, 2014) [26]. Стадию ММ определяли согласно классификациям Durie–Salmon и ISS [27, 28]. Характеристика пациентов, включенных в исследование (возраст, пол, тип миеломы, стадия по ISS и Durie–Salmon, концентрации β 2-микроглобулина, креатинина, кальция, альбумина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гемоглобина, степень плазмоклеточной инфильтрации костного мозга, наличие мягкотканной плазмоцитомы, проводимая терапия), приведена в табл. 1.

Медиана возраста больных составила 67 (32–82) лет, преобладали пациенты пожилого и старческого возраста (71 %). У большинства больных диагностированы IIIA и IIIB стадии ММ согласно классификации Durie–Salmon и II и III стадии по классификации ISS. Среди иммунологических вариантов наиболее часто диагностировали миелому IgG, а также вариант ММ Бенс-Джонса с изолированной секрецией СЛЦ иммуноглобулинов, по данным капиллярного электрофореза белков сыворотки с иммунофиксацией у 22 пациентов моноклональной секреции не обнаружено. Преобладали пациенты с соматическим статусом по шкале ECOG ≥ 2 и плохим состоянием по шкале Карновского ≤ 70 %. Среди факторов неблагоприятного прогноза у более трети больных определялись признаки почечной недостаточности, анемия, высокий уровень β 2-микроглобулина, снижение уровня альбумина, гиперкальциемия, увеличение уровня ЛДГ, плазмоклеточная инфильтрация костного мозга >60 % и наличие мягкотканной плазмоцитомы (см. табл. 1).

Медиана срока наблюдения за больными составила 38,2 (4–62) мес. Согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ММ все пациенты, включенные в исследование, получали стандартные курсы химиотерапии 1-й линии на основе бортезомиба: в составе стандартных протоколов

Таблица 1. Характеристика больных множественной миеломой, включенных в исследование ($n = 369$)

Table 1. Characterization of patients with multiple myeloma included in the study ($n = 369$)

Характеристика Characteristic	n (%)
Возраст, годы: Age, years:	
молодой, 32–44 young, 32–44	18 (4,9)
средний, 45–59 average, 45–59	89 (24,1)
пожилой, 60–74 advanced, 60–74	183 (49,6)
старческий, старше 75 senile, over 75	79 (21,4)
Пол: Gender:	
женский female	235 (63,7)
мужской male	134 (36,3)
Иммунологический вариант множественной миеломы (по данным капиллярного электрофореза и иммунофиксации): Immunological variant of multiple myeloma (according to capillary electrophoresis and immunofixation):	
IgG	239 (64,8)
IgA	51 (13,8)
Бенс-Джонса: Bence Jones:	
с секрецией СЛЦ- κ with secretion of FLC- κ	41 (11,1)
с секрецией СЛЦ- λ with secretion of FLC- λ	16 (4,3)
без секреции no secretion	22 (5,9)
Стадия по классификации Durie–Salmon: Stage by Durie–Salmon:	
IA	7 (1,9)
IIA	107 (29,0)
IIIA	158 (42,8)
IIIB	97 (26,3)
Стадия по классификации ISS: Stage by ISS:	
I	125 (33,9)
II	117 (31,7)
III	127 (34,4)
Группа соматического статуса по шкале ECOG: Somatic status group on the ECOG scale:	
0–1	103 (27,9)
2	223 (60,4)
3	43 (11,7)
Соматический статус по шкале Карновского, %: Somatic status on the Karnowski scale, %:	
>70	135 (36,6)
≤ 70	234 (63,4)
Уровень креатинина >177 мкмоль/л Creatinine >177 $\mu\text{mol/L}$	79 (21,4)

Окончание табл. 1
End of the table 1

Характеристика Characteristic	n (%)
Уровень гемоглобина <100 г/л Hemoglobin <100 g/L	156 (42,3)
Уровень кальция >2,7 ммоль/л Calcium >2.7 mmol/L	95 (25,8)
Уровень β2-микроглобулина >3,5 мг/л β2 microglobulin >3.5 mg/L	150 (40,7)
Уровень альбумина <35 г/л Albumin <35 g/L	112 (30,4)
Уровень лактатдегидрогеназы >450 Ед/л Lactate dehydrogenase >450 U/L	110 (29,8)
Мягкотканная плазмочитома Soft tissue plasmacytoma	124 (33,6)
Плазматические клетки >60 % Plasma cells >60 %	121 (32,8)
Стандартная терапия 1-й линии на основе бортезомиба: Standard 1 st line therapy based on bortezomib:	
VCD	125 (33,9)
PAD	89 (24,1)
VD	36 (9,8)
VMP	109 (29,5)
MP	10 (2,7)

Примечание. Референтные пределы для активности лактатдегидрогеназы 195,0–450,0 Ед/л. СЛЦ – свободные легкие цепи; VCD – бортезомиб, дексаметазон, циклофосфамид; PAD – бортезомиб, доксорубин, дексаметазон; VD – бортезомиб, дексаметазон; VMP – бортезомиб, мелфалан, преднизолон; MP – мелфалан, преднизолон.

Note. Reference limits for lactate dehydrogenase activity 195.0–450.0 U/L. FLC – free light chains; VCD – bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide; PAD – bortezomib, doxorubicin, dexamethasone; VD – bortezomib, dexamethasone; VMP – bortezomib, melphalan, prednisolone; MP – melphalan, prednisone.

PAD (бортезомиб в дозе 1,3 мг/м² внутривенно (в/в) или подкожно (п/к) в 1, 4, 8, 11-й дни, доксорубин 9 мг/м² в/в в 1–4-й дни и дексаметазон 40 мг в/в в 1–4-й и в 8–11-й дни 1-го цикла, со 2-го цикла только в 1–4-й дни), VD (бортезомиб 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8 и 11-й дни, дексаметазон 20 мг внутрь в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни каждого 21-дневного цикла) или VCD (бортезомиб 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8 и 11-й дни, дексаметазон 20 мг внутрь в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни, циклофосфамид 500 мг в/в в 1, 8 и 15-й дни цикла) у молодых пациентов (<65 лет) и в составе комбинации VMP (1–4-й циклы включали бортезомиб 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8, 11, 22, 25, 28 и 32-й дни, мелфалан 9 мг/м² и преднизолон 60 мг/м² внутрь в 1–4-й дни; 5–9-й циклы включали бортезомиб 1,3 мг/м² в/в в 1, 8, 22 и 29-й дни, мелфалан 9 мг/м² и преднизолон 60 мг/м² внутрь в 1–4-й дни) и VCD (бортезомиб 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8 и 11-й дни, дексаметазон 20 мг внутрь в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни, циклофосфамид 500 мг в/в в 1, 8 и 15-й дни

цикла) у пожилых пациентов (>65 лет) [29]. Оценку ответа выполняли после проведения 6 курсов индукционной химиотерапии. В дальнейшем пациентам с оптимальным ответом на индукционную терапию (полная ремиссия, строгая полная ремиссия, очень хорошая частичная ремиссия, частичная ремиссия), проводили поддерживающую терапию бортезомибом с дексаметазоном в течение 2–3 лет. Пациентов с ММ, получивших в качестве этапа терапии 1-й линии высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, в данное исследование не включали в связи с малочисленным составом группы (менее 10 % всех больных с ММ).

Всем пациентам на момент первичной диагностики ММ выполняли обязательный комплекс обследований, включающий сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования. Также исследовали концентрации СЛЦ-κ и СЛЦ-λ (мг/л) в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi 911 с помощью набора реактивов Freelite Human Lambda и Freelite Human Kappa (Binding Site, Великобритания). Сыворотку крови для исследования уровня СЛЦ забирали до начала специфической противоопухолевой терапии. Нормальный диапазон для измерения СЛЦ-κ составил 3,3–19,4 мг/л, для СЛЦ-λ – 5,71–26,3 мг/л. После определения концентрации оценивали клональность по отношению концентрации СЛЦ-κ и СЛЦ-λ (нормальный диапазон 0,26–1,65). Результаты, выходящие за технические пределы метода, получены путем многократных последовательных разведений в соответствии с программами для каждого типа цепей. Концентрацию и тип парапротеина в сыворотке крови и моче исследовали согласно стандартизованным протоколам с помощью аппаратной линейки, включающей метод капиллярного электрофореза с иммунофиксацией на аппарате Minicap (Sebia, Франция), разрешенной для клинического использования.

Группа контроля (56 условно здоровых лиц) была сопоставима по полу, возрасту с группой пациентов с ММ.

Для дальнейшего анализа выживаемости пациенты были распределены на 2 группы в соответствии с пороговыми значениями соотношения СЛЦ κ/λ, за которые были приняты верхний и нижний квартили соотношения СЛЦ κ/λ в группе больных ММ.

Статистический анализ. Сбор данных был окончен 31 декабря 2017 г. Соответствие данных нормальному распределению определено методом Колмогорова–Смирнова. Описательная статистика для номинальных показателей в таблицах и тексте представлена как абсолютные и относительные величины (n (%)). Распределение значений концентрации СЛЦ обоих типов было отличным от нормального. Результаты определения концентрации СЛЦ даны в виде медиан с квартилями (в скобках) с указанием минимальных и максимальных значений. Различия показателей в исследуемых группах

оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для сравнения категориальных переменных использовали χ^2 -критерий Пирсона. Для анализа корреляции между уровнями сывороточных СЛЦ и клиническими параметрами рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. В качестве пороговых значений при анализе прогностического значения соотношения СЛЦ κ/λ были приняты верхний и нижний квартили соотношения СЛЦ κ/λ в группе больных ММ. Под квартилями понимали значения признака в ранжированном ряду распределения, выбранные таким образом, что 25 % единиц совокупности будут меньше по величине Q_1 ; 25 % будут заключены между Q_1 и Q_2 ; 25 % – между Q_2 и Q_3 ; остальные 25 % превосходят Q_3 .

Для вычисления пороговых значений концентраций СЛЦ- κ и СЛЦ- λ , с помощью которых определяли группу благоприятного и неблагоприятного прогноза, использовали метод построения ROC-кривых. За классифицирующий вариант приняли медиану ОВ во всей группе пациентов с ММ. Критерием выбора порога отсечения (Cut-off) взято требование максимальной суммарной чувствительности (Se) и специфичности (Sp) модели: Cut-off = max (Se + Sp). Качество шкалы оценивали с помощью площади под кривой чувствительность–специфичность (AUC), величина которой в идеальной модели равна 1. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Майера. ОВ определяли как промежуток времени от даты включения в протокол пациентов до смерти от любой причины (полное наблюдение) или до даты последней явки больного (цензурированное наблюдение). Достоверность различий выживаемости в исследуемых группах рассчитывали

с помощью *log-rank*-теста, различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для оценки ассоциации между изучаемыми факторами и риском развития события рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Статистически значимые факторы были дополнительно проверены в многомерной логистической регрессии. Для прогнозирования риска наступления события и оценки влияния независимых предикторов на этот риск применяли модель пропорциональных рисков регрессии Кокса с определением 95 % ДИ. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ Statistica (версия 13.0) и SPSS (версия 23.0).

Результаты

При определении содержания СЛЦ выявлено, что концентрации СЛЦ- κ и СЛЦ- λ в сыворотке крови практически здоровых лиц (группа контроля) были сопоставимы с референтными значениями, рекомендованными производителем наборов реактивов: уровень СЛЦ- κ 12,6 (3,3–19,4) мг/л; уровень СЛЦ- λ 11,5 (5,71–26,3) мг/л; соотношение СЛЦ κ/λ 1,33 (0,26–1,65) (табл. 2).

При анализе уровней СЛЦ- κ и СЛЦ- λ и их соотношения в сыворотке крови больных ММ патологическое соотношение СЛЦ κ/λ (при нормальном уровне 0,26–1,65) наблюдалось у 98,64 % (364/369) пациентов, в то время как продукция моноклонального белка Бенс-Джонса или полноразмерного иммуноглобулина (IgG и IgA), выявляемая при стандартном иммунохимическом исследовании, определялась у 94,04 % (347/369) больных. Следует также отметить, что при

Таблица 2. Секретция вовлеченных СЛЦ- κ и СЛЦ- λ при различных типах множественной миеломы

Table 2. Secretion of involved FLC- κ and FLC- λ in various types of multiple myeloma

Маркер Marker	Группа контроля (n = 56) Control group (n = 56)	Все больные множественной миеломой (n = 364) All patients with multiple myeloma (n = 364)	Больные миеломой IgG (n = 239) IgG multiple myeloma (n = 239)	Больные миеломой IgA (n = 51) IgA multiple myeloma (n = 51)	Больные миеломой Бенс-Джонса (n = 74) Multiple myeloma Bens-Jones (n = 74)	p
СЛЦ- κ , мг/л (n = 257; 70,6 %) FLC- κ , mg/L (n = 257; 70,6 %)	12,6 (6,8–19,2) 3,3–19,4	702 (59,6–5480) 5,9–19380	356,2 (38,5–1570) 5,9–8442	396,3 (76,5–2580) 29,16–13420	3171,3 (1320–8450) 47,01–19380	<0,001
СЛЦ- λ , мг/л (n = 107; 29,4 %) FLC- λ , mg/L (n = 107; 29,4 %)	11,5 (6,6–18,3) 5,71–26,3	493,2 (45,2–775,4) 6,89–12180	216,5 (45,2–882,1) 6,89–2040	477,1 (58,2–1748) 22,4–11370	2861,2 (986,4–4450) 27,01–12180	<0,001
Соотношение СЛЦ κ/λ (n = 364) The ratio FLC κ/λ (n = 364)	1,33 (0,85–1,62) 0,26–1,65	45,7 (0,04–65,0) 0,02–346,5	25,71 (0,15–76,19) 0,05–183,2	38,42 (0,12–81,5) 0,02–105,2	58,6 (0,02–94,5) 0,02–346,5	<0,007

Примечание. Результаты даны в виде медианы с квартилями (в скобках); курсивом – минимальное и максимальное значения маркера. Различия достоверны между всеми группами. Здесь и в табл. 3–6: СЛЦ – свободные легкие цепи.

Note. The results are given in the form of a median with quartiles (in brackets); in italics – the minimum and maximum values of the marker. Differences are significant between all groups. Here and in the tables 3–6: FLC – free light chains.

Таблица 3. Анализ прогностического значения соотношения СЛЦ к/λ больных множественной миеломой методом регрессии Кокса ($n = 364$)Table 3. Cox regression analysis of FLC κ/λ prognostic value for patients with multiple myeloma ($n = 364$)

СЛЦ κ/λ FLC κ/λ	Однофакторный анализ Univariate analysis			Многофакторный анализ Multivariate analysis		
	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI	<i>p</i>	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI	<i>p</i>
0,04–65	1,97	1,46–3,19	0,006	1,08	0,76–3,42	0,004
<0,26 или >1,65 <0.26 or >1.65	1,43	1,16–2,33	0,036	1,66	1,46–4,33	0,019
<0,15 или >45 <0.15 or >45	2,15	1,35–3,25	0,045	1,87	1,61–8,02	0,001
<0,04 или >65 <0.04 or >65	4,22	2,55–7,64	0,001	3,85	3,12–6,48	0,001
<0,03 или >115 <0.03 or >115	3,95	2,81–4,69	0,003	3,36	2,98–3,78	0,001

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Note. OR — odds ratio; CI — confidence interval.

проведении иммунотурбидиметрического исследования у большинства пациентов с отсутствием детектируемой парапротеинемии по данным капиллярного электрофореза с иммунофиксацией (у 17 из 22 больных) выявлена изолированная секреция сывороточных СЛЦ иммуноглобулинов (СЛЦ-κ — у 11 больных, СЛЦ-λ — у 6 пациентов), что свидетельствует о более высокой чувствительности анализа сывороточных СЛЦ.

В дальнейший анализ прогностической значимости СЛЦ были включены только больные с детектируемой секрецией СЛЦ иммуноглобулинов ($n = 364$). Среди обследованных преобладали больные ММ с вовлеченными СЛЦ-κ — 257 (70,6 %) пациентов, в то время как вовлеченные СЛЦ-λ зарегистрированы только у 107 (29,4 %) пациентов. Таким образом, СЛЦ-κ секретируется в 2,4 раза чаще, что согласуется с данными литературы о ее преимущественной секреции плазматическими клетками в норме и при развитии парапротеинемических состояний и связано с особенностями перестроек генов иммуноглобулинов в лимфоидных клетках [9, 11].

Медиана концентрации сывороточной СЛЦ-κ у пациентов с ММ составила 702 (59,6–5480) мг/л, СЛЦ-λ — 493,2 (45,2–775,4) мг/л. Медиана соотношения СЛЦ κ/λ — 45,7 (0,04–65,0) (см. табл. 2).

Следует отметить, что концентрация вовлеченных СЛЦ различалась в зависимости от типа ММ и была статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$). Наиболее высокое значение медианы вовлеченных СЛЦ-κ зарегистрировано в группе больных миеломой Бенс-Джонса — 3171,3 (1320–8450) мг/л, в 8 раз меньше она была в группе больных миеломой IgA — 396,3 (76,5–2580) мг/л, при миеломе IgG секреция СЛЦ-κ была наименьшей и составила 356,2 (38,5–1570) мг/л (см. табл. 2).

У пациентов с секрецией вовлеченных СЛЦ-λ наблюдалась схожая тенденция. Максимальная медиана уровня СЛЦ-λ отмечена у пациентов с миеломой Бенс-Джонса — 2861,2 (986,4–4450) мг/л, при миеломе IgA она составила 477,1 (58,2–1748) мг/л, при миеломе IgG — 216,5 (45,2–882,1) мг/л (см. табл. 2).

Для анализа прогностического значения соотношения СЛЦ κ/λ в качестве пороговых значений были приняты верхний и нижний квартили в связи с тем, что этот предел соотношения СЛЦ κ/λ показал в регрессионном анализе Кокса наибольший риск развития неблагоприятного исхода по сравнению с другими анализируемыми пределами, включенными в регрессионный анализ (табл. 3). При этом прогностически неблагоприятными считали значения соотношения СЛЦ κ/λ <0,04 или >65.

В соответствии с выделенными пороговыми значениями больные были разделены на 2 прогностические группы: с соотношением СЛЦ κ/λ <0,04 или >65 ($n = 101$) — группа неблагоприятного прогноза, с соотношением СЛЦ κ/λ 0,04–65 ($n = 263$) — группа благоприятного прогноза.

Для подтверждения прогностического значения соотношения СЛЦ κ/λ изучали взаимосвязь данного показателя с известными при ММ факторами неблагоприятного прогноза. Результаты оценки представлены в табл. 4.

Различий в распределении по возрасту у больных анализируемых групп не отмечено. В группе неблагоприятного прогноза оказалось достоверно больше пациентов мужского пола ($p = 0,047$), больных с высокой концентрацией β2-микроглобулина (>3,5 мг/л) ($p < 0,001$), плазмоклеточной инфильтрацией костного мозга >60 % ($p < 0,001$), стадией заболевания ИПВ по классификации Durie–Salmon ($p < 0,005$), III стадией по классификации ISS ($p = 0,02$), типом парапротеина IgA ($p < 0,001$),

Таблица 4. Клинико-демографическая характеристика обследуемой группы больных множественной миеломой в зависимости от значения соотношения СЛЦ κ/λ**Table 4.** Clinical and demographic characteristics of the examined group of patients with multiple myeloma, depending on FLC κ/λ value

Характеристика Characteristic	Вся группа (n = 364), n (%) All group (n = 364), n (%)	Соотношение СЛЦ κ/λ 0,04–65 (n = 263), n (%) FLC κ/λ 0.04–65 (n = 263), n (%)	Соотношение СЛЦ κ/λ <0,04 или >65 (n = 101), n (%) FLC κ/λ <0.04 or >65 (n = 101), n (%)	p
Возраст, годы: Age, years:				
молодой, 32–44 young, 32–44	16 (4,4)	14 (5,32)	2 (1,98)	0,084
средний, 45–59 average, 45–59	86 (23,63)	56 (21,3)	30 (29,7)	0,076
пожилой, 60–74 advanced, 60–74	183 (50,27)	128 (48,67)	55 (54,46)	0,07
старческий, старше 75 senile, over 75	79 (21,70)	65 (24,71)	14 (13,86)	<0,05
медиана median	67 (32–82)	66 (36–76)	64 (32–82)	
Пол: Gender:				
женский female	232 (63,73)	182 (69,2)	50 (49,5)	0,05
мужской male	132 (36,27)	81 (30,8)	51 (50,5)	0,047
Иммунологический вариант множественной миеломы: Immunological variant of multiple myeloma:				
IgG	239 (65,66)	201 (76,43)	38 (37,62)	<0,001
IgA	51 (14)	22 (8,37)	29 (28,71)	<0,001
Бенс-Джонса: Bence Jones:				
с секрецией СЛЦ-κ with secretion of FLC-κ	52 (14,29)	28 (10,65)	24 (23,77)	<0,001
с секрецией СЛЦ-λ with secretion of FLC-λ	22 (6,05)	12 (4,55)	10 (9,9)	0,046
Стадия по классификации Durie–Salmon: Stage by Durie–Salmon:				
IA	7 (1,92)	7 (2,66)	0	0,057
IIA	106 (29,12)	78 (29,66)	28 (27,72)	0,68
IIIA	154 (42,3)	116 (44,1)	38 (37,62)	0,09
IIIB	97 (26,66)	62 (23,58)	35 (34,66)	<0,005
Стадия по классификации ISS: Stage by ISS:				
I	120 (32,69)	76 (28,9)	44 (43,56)	0,02
II	117 (31,59)	104 (39,54)	13 (12,88)	<0,01
III	127 (35,72)	83 (31,56)	44 (43,56)	0,02
Уровень креатинина >177 мкмоль/л Creatinine >177 μmol/L	79 (21,7)	45 (17,11)	34 (33,94)	<0,001
Уровень гемоглобина <100 г/л Hemoglobin <100 g/L	156 (42,86)	108 (41,06)	48 (47,52)	0,06
Уровень кальция >2,7 ммоль/л Calcium >2.7 mmol/L	95 (26,1)	63 (23,95)	32 (31,68)	<0,06
Уровень β2-микроглобулина >3,5 мг/л β2 microglobulin >3.5 mg/L	150 (41,21)	96 (36,51)	54 (53,47)	<0,001
Уровень альбумина <35 г/л Albumin <35 g/L	112 (30,77)	79 (30,04)	33 (32,67)	0,76
Уровень лактатдегидрогеназы >450 Ед/л Lactate dehydrogenase >450 U/L	110 (30,22)	72 (27,38)	38 (37,62)	0,006

Окончание табл. 4

End of the table 4

Характеристика Characteristic	Вся группа (<i>n</i> = 364), <i>n</i> (%) All group (<i>n</i> = 364), <i>n</i> (%)	Соотношение СЛЦ κ/λ 0,04–65 (<i>n</i> = 263), <i>n</i> (%) FLC κ/λ 0.04–65 (<i>n</i> = 263), <i>n</i> (%)	Соотношение СЛЦ κ/λ <0,04 или >65 (<i>n</i> = 101), <i>n</i> (%) FLC κ/λ <0.04 or >65 (<i>n</i> = 101), <i>n</i> (%)	<i>p</i>
Мягкотканная плазмцитома Soft tissue plasmacytoma	124 (34,06)	94 (35,74)	30 (29,7)	0,086
Плазматические клетки >60 % Plasma cells >60 %	121 (33,24)	76 (28,9)	45 (44,55)	<0,001

Примечание. *p* – уровень статистической значимости при сравнении групп с κ/λ СЛЦ 0,04–65 и СЛЦ κ/λ <0,04 или >65. Референтные пределы для активности лактатдегидрогеназы 195,0–450,0 Ед/л.

Note. *p* is the level of statistical significance when comparing groups with FLC κ/λ 0.04–65 and κ/λ FLC <0.04 or >65. Reference limits for lactate dehydrogenase activity 195.0–450.0 U/L.

Таблица 5. Корреляционный анализ связи клинических параметров множественной миеломы с уровнями соотношения СЛЦ κ/λ, вовлеченными СЛЦ-κ и СЛЦ-λ

Table 5. Correlation analysis between clinical parameters of multiple myeloma and levels of κ/λ FLC, involved FLC-κ and FLC-λ

Показатель Characteristic	Соотношение СЛЦ κ/λ (вся группа, <i>n</i> = 364) FLC κ/λ (all group, <i>n</i> = 364)		Концентрация вовлеченных СЛЦ-κ (<i>n</i> = 257) Level of FLC-κ involved (<i>n</i> = 257)		Концентрация вовлеченных СЛЦ-λ (<i>n</i> = 107) Level of FLC-λ involved (<i>n</i> = 107)	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Уровень креатинина Creatinine	0,380	0,002	0,332	<0,001	0,310	<0,001
Уровень гемоглобина Hemoglobin	−0,410	<0,001	−0,314	0,002	−0,116	0,292
Уровень кальция Calcium	0,120	0,540	0,042	0,688	−0,036	0,744
Уровень β2-микроглобулина β2 microglobulin	0,461	<0,001	0,420	<0,001	0,40	<0,001
Уровень альбумина Albumin	−0,223	0,082	−0,082	0,430	−0,073	0,508
Уровень лактатдегидрогеназы Lactate dehydrogenase	0,520	<0,001	0,481	0,0054	0,440	0,007
Плазмноклеточная инфильтрация костного мозга Bone marrow plasma cell infiltration	0,420	<0,001	0,410	<0,001	0,370	0,012

миеломой Бенс-Джонса ($p < 0,001$), почечной недостаточностью (уровень креатинина >177 мкмоль/л) ($p < 0,001$) и высокой активностью ЛДГ (>450 Ед/л) ($p = 0,006$) (см. табл. 4).

Корреляционный анализ связи соотношения СЛЦ κ/λ в целом по группе с известными неблагоприятными факторами прогноза при ММ показал умеренную положительную корреляционную связь соотношения СЛЦ κ/λ с уровнем β2-микроглобулина ($r = 0,461$, $p < 0,001$), концентрацией креатинина ($r = 0,380$, $p = 0,002$), процентом плазматических клеток в костном мозге ($r = 0,420$, $p < 0,001$), активностью ЛДГ ($r = 0,520$, $p < 0,001$) и отрицательную связь с концентрацией гемоглобина ($r = -0,410$, $p < 0,001$) (табл. 5).

Отдельный анализ корреляционной связи концентрации сывороточных СЛЦ-κ и СЛЦ-λ с оцениваемыми клиническими показателями независимо от изотипа легкой цепи также показал положительную корреляционную связь с концентрациями β2-микроглобулина ($r = 0,420$, $p < 0,001$ для СЛЦ-κ и $r = 0,40$, $p < 0,001$ для СЛЦ-λ), креатинина ($r = 0,332$, $p < 0,001$ для СЛЦ-κ и $r = 0,310$, $p < 0,001$ для СЛЦ-λ), процентом плазматических клеток в костном мозге ($r = 0,410$, $p < 0,001$ для СЛЦ-κ и $r = 0,370$, $p = 0,012$ для СЛЦ-λ) и активностью ЛДГ ($r = 0,481$, $p = 0,0054$ для СЛЦ-κ и $r = 0,440$, $p = 0,007$ для СЛЦ-λ) (см. табл. 5).

Таким образом, взаимосвязь концентраций СЛЦ-κ, СЛЦ-λ и соотношения СЛЦ κ/λ с известными маркерами,

отражающими пролиферативную активность, объем опухолевой массы и агрессивность течения заболевания, указывает на прогностическое значение данных показателей при ММ, что подтверждается результатами других исследований [14, 18]. Так, по данным J.L. Garcia de Veas Silva и соавт., значение соотношения СЛЦ $\kappa/\lambda > 47$ и концентрации СЛЦ- κ и СЛЦ- λ у пациентов с впервые диагностированной ММ коррелировало с наличием почечной недостаточности (уровень креатинина > 2 мг/дл; $p = 0,023$), высокой концентрацией $\beta 2$ -микроглобулина ($> 3,5$ мг/л; $p < 0,001$) и М-градиента (> 3 г/дл; $p = 0,007$), плазмоклеточной инфильтрацией костного мозга $> 20\%$ ($p < 0,001$) и наличием литических поражений костей ($p = 0,006$), а также с III стадией по классификации ISS ($p < 0,001$) [15].

В целях подтверждения прогностической значимости изучаемых маркеров (соотношения СЛЦ κ/λ , концентраций сывороточных СЛЦ- κ и СЛЦ- λ), а также других показателей, коррелирующих с объемом опухолевой массы и агрессивным характером течения заболевания, проводили оценку их влияния на ОВ больных ММ методом однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса. Компоненты с $p < 0,05$ в однофакторном анализе в последующем были включены в многофакторный анализ. Характеристика оцениваемых прогностических факторов представлена в табл. 6.

Пороговыми концентрациями СЛЦ- κ и СЛЦ- λ для оценки их прогностической роли были выбраны значения выше медианы, рассчитанной в целом по группе

Таблица 6. Анализ предикторов общей выживаемости больных множественной миеломой методом регрессии Кокса ($n = 364$)

Table 6. Cox regression analysis of overall survival predictors in patients with multiple myeloma ($n = 364$)

Предиктор Predictor	Однофакторный анализ Univariate analysis			Многофакторный анализ Multivariate analysis		
	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI	p	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI	p
Стадия по классификации ISS: Stage by ISS:						
II	2,03	1,86–4,31	0,001	1,89	1,64–3,78	0,003
III	3,97	2,21–5,19	$< 0,001$	3,21	2,66–3,77	$< 0,001$
Плазматические клетки $> 60\%$ Plasma cells $> 60\%$	1,48	1,29–2,02	0,024	—	—	—
СЛЦ- $\kappa \geq 702,0$ мг/л FLC- $\kappa \geq 702$ mg/L	2,42	1,79–3,42	0,030	—	—	—
СЛЦ- $\lambda \geq 493,2$ мг/л FLC- $\lambda \geq 493.2$ mg/L	2,35	1,25–3,14	0,032	—	—	—
СЛЦ $\kappa/\lambda < 0,04$ или > 65 FLC $\kappa/\lambda < 0.04$ or > 65	4,22	2,55–7,64	$< 0,001$	3,85	3,12–6,48	$< 0,001$
Уровень альбумина < 35 г/л Albumin < 35 g/L	1,95	1,45–2,69	0,002	—	—	—
Уровень гемоглобина < 100 г/л Hemoglobin < 100 g/L	1,87	1,48–3,22	0,004	—	—	—
Уровень креатинина > 177 мкмоль/л (> 2 мг/дл) Creatinine > 177 μ mol/L (> 2 mg/dl)	1,92	1,53–3,21	0,003	—	—	—
Уровень лактатдегидрогеназы > 450 Ед/л Lactate dehydrogenase > 450 U/L	2,02	1,67–2,88	0,003	1,92	1,55–2,76	0,004
Уровень кальция $> 2,7$ ммоль/л Calcium > 2.7 mmol/L	1,55	1,21–3,05	0,07	—	—	—
Уровень $\beta 2$ -микроглобулина $> 3,5$ мг/л $\beta 2$ microglobulin > 3.5 mg/L	3,44	2,24–5,35	$< 0,001$	3,01	1,92–4,85	$< 0,001$
Мягкотканная плазмочитома Soft tissue plasmacytoma	0,806	0,47–1,25	0,549	—	—	—
Возраст старше 65 лет Age over 65	0,934	0,72–1,35	0,453	—	—	—
Мужской пол Male gender	0,92	0,61–1,93	0,520	—	—	—

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Note. OR — odds ratio; CI — confidence interval.

больных ММ (СЛЦ-κ ≥ 702 мг/л и СЛЦ-λ ≥ 493,2 мг/л). Их объективность в последующем подтверждена с помощью ROC-анализа, по результатам которого оптимальная точка отсечения для концентрации СЛЦ-λ с наивысшей чувствительностью (95 %) и специфичностью (77 %) составила 492,8 мг/л (AUC 0,815; $p = 0,000$), для концентрации СЛЦ-κ — 698,7 мг/л (чувствительность 85 %, специфичность 79 %, AUC 0,860; $p = 0,009$). Эти значения были сопоставимы с медианами концентраций СЛЦ-κ и СЛЦ-λ.

Результаты регрессионного анализа Кокса показали, что в однофакторном анализе значимыми предикторами снижения ОВ больных ММ оказались значения концентраций СЛЦ-κ и СЛЦ-λ выше медианы, полученной в целом по группе (СЛЦ-κ ≥ 702 мг/л и СЛЦ-λ ≥ 493,2 мг/л), и соотношение СЛЦ κ/λ < 0,04 или > 65, наряду с такими известными маркерами неблагоприятного прогноза ММ, как уровни креатинина > 177 мкмоль/л, альбумина < 35 г/л, гемоглобина < 100 г/л, β2-микроглобулина > 3,5 мг/л, активность ЛДГ > 450 Ед/л и II и III стадии по классификации ISS (см. табл. 6).

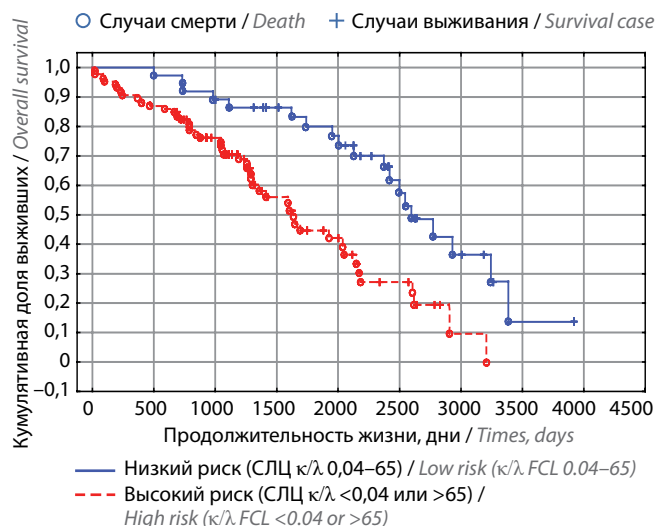
При проведении многофакторного пошагового регрессионного анализа Кокса неблагоприятное статистически значимое влияние в отношении ОВ сохранилось только для соотношения СЛЦ κ/λ < 0,04 или > 65 (ОШ 3,85; 95 % ДИ 3,12–6,48; $p < 0,001$), II и III стадий по классификации ISS (ОШ 1,89; 95 % ДИ 1,64–3,78; $p = 0,003$ и ОШ 3,21; 95 % ДИ 2,66–3,77; $p < 0,001$), уровня β2-микроглобулина > 3,5 мг/л (ОШ 3,01; 95 % ДИ 1,92–4,85; $p < 0,001$), активности ЛДГ > 450 Ед/л (ОШ 1,92; 95 % ДИ 1,55–2,76; $p = 0,004$), что подтверждает самостоятельное прогностическое значение данных показателей при ММ (см. табл. 6).

При анализе показателей выживаемости в зависимости от соотношения СЛЦ κ/λ выявлено, что значение соотношения СЛЦ κ/λ < 0,04 или > 65 ассоциируется с более высоким риском смертности. Так, медиана ОВ в группе пациентов с соотношением СЛЦ κ/λ 0,04–65 составила 76 мес, с соотношением СЛЦ κ/λ < 0,04 или > 65 — 49 мес ($\log\text{-rank } p = 0,012$), 5-летняя ОВ — $72 \pm 2,5$ и $40 \pm 3,4$ % соответственно ($p = 0,0085$) (см. рисунок).

Обсуждение

В исследовании проведена оценка прогностического значения сывороточных СЛЦ-κ и СЛЦ-λ и их соотношения κ/λ в предсказании исхода у достаточно большой группы пациентов с впервые диагностированной ММ ($n = 369$) в условиях реальной клинической практики.

Показано, что патологическое соотношение СЛЦ κ/λ наблюдалось у 98,64 % пациентов, что свидетельствует о более высокой чувствительности анализа сывороточных СЛЦ по сравнению со стандартным иммунохимическим исследованием (чувствительность стандартного электрофореза белков сыворотки с иммунофиксацией составляет 94,04 %). Анализ взаимосвязи между концентрацией СЛЦ на момент первичной



Общая выживаемость пациентов с множественной миеломой в зависимости от значения соотношения СЛЦ κ/λ ($\log\text{-rank } p = 0,012$)
 The overall survival of patients with multiple myeloma depending on the value of the κ/λ FLC ($\log\text{-rank } p = 0,012$)

диагностики заболевания и исходом ММ подтвердил прогностическое значение сывороточных СЛЦ. Согласно полученным результатам концентрации СЛЦ-κ и СЛЦ-λ выше медианы, рассчитанной в целом по группе (СЛЦ-κ ≥ 702 мг/л и СЛЦ-λ ≥ 493,2 мг/л), и значение соотношения СЛЦ κ/λ < 0,04 или > 65 коррелировало с параметрами, отражающими объем опухолевой массы, а также агрессивностью течения заболевания (высокие уровни креатинина, β2-микроглобулина, М-градиента, инфильтрация костного мозга плазматическими клетками и III стадия по классификации ISS) и оказали достоверное отрицательное влияние на показатель ОВ при проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса. Это подтверждает их самостоятельное прогностическое значение при ММ и указывает на возможность их использования для оценки исхода, а также для выявления пациентов с высоким риском прогрессирования.

Полученные результаты согласуются с данными других исследователей. М.С. Kyrtsonis и соавт. впервые установили, что измененное соотношение легких цепей в дебюте ММ ассоциируется с плохим прогнозом, меньшей ОВ и более коротким временем до начала терапии. В данном исследовании 5-летняя ОВ независимо от стадии по ISS составила 82 и 30 % для пациентов с соотношением СЛЦ κ/λ меньше и больше медианы соответственно [18].

Аналогичные результаты были получены в исследовании клиники Мейо, где аномальное соотношение СЛЦ κ/λ на этапе первичной диагностики ММ также оказалось независимым фактором прогноза. В данном исследовании у пациентов с соотношением СЛЦ κ/λ < 0,03 или > 32 наблюдались худший прогноз и меньшая ОВ по сравнению с больными, у которых соотношение СЛЦ κ/λ соответствовало нормативным значениям (медиана ОВ составила 30 и 48 мес соответственно) [19].

J.L. Garcia de Veas Silva и соавт. показали, что 98 % пациентов с ММ на момент постановки диагноза имеют аномальное соотношение сывороточных СЛЦ, что свидетельствует о высокой диагностической чувствительности их исследования. При проведении многофакторного анализа измененное соотношение СЛЦ $\kappa/\lambda > 47$ имело независимое прогностическое значение для ОВ наряду с β_2 -микроглобулином и стадией по ISS, что подтверждает прогностическую ценность исследования уровней СЛЦ- κ и СЛЦ- λ и соотношения κ/λ при ММ [15]. Схожие результаты были получены ранее в исследованиях F. van Rhee и соавт., P. Sthaneshwar и соавт. [20, 21].

В исследовании Y. Xu и соавт. высокое соотношение СЛЦ κ/λ было связано с меньшей медианой ОВ независимо от лечения, включающего новые или традиционные препараты [14].

K.I. Iwama и соавт. в исследовании, проведенном на популяции из 126 пациентов с ММ, показали влияние нормализации соотношения СЛЦ κ/λ на увеличение ОВ и беспрогрессивной выживаемости, причем положительный эффект нормализации на ОВ наблюдался среди групп с разным терапевтическим ответом согласно классификации IMWG (частичная ремиссия, очень хорошая частичная ремиссия, полная ремиссия) [6]. Аналогичные данные были получены в исследовании M. Moustafa и соавт., согласно которым нормализация соотношения СЛЦ κ/λ у пациентов, не достигших полной ремиссии, обеспечивала более благоприятный прогноз независимо от степени ответа [22].

В исследовании Н.В. Любимовой с соавт. диагностическая чувствительность исследования сывороточных СЛЦ у пациентов с впервые диагностированной ММ составила 87,3 % в целом по группе, 89,9 % при миеломе IgG, 63,2 % при миеломе IgA и 100 % при миеломе Бенс-Джонса. Диагностическая чувствительность соотношения СЛЦ κ/λ составила 89,8 %. В группе

больных ММ с соотношением СЛЦ $\kappa/\lambda > 140$ или $< 0,04$ показатели 1- и 2-летней ОВ были статистически значимо меньше (84,2 и 64,8 %) по сравнению с таковыми в группе пациентов с соотношением СЛЦ κ/λ в пределах интервала 0,04–140 (95,7 и 90,1 %) ($p = 0,03$) [13].

Согласно результатам нашего исследования выделенные для стратификации пациентов на группы благоприятного и неблагоприятного прогноза пороговые значения соотношения СЛЦ $\kappa/\lambda < 0,04$ или > 65 оказались выше, чем в работах С.Л.Н. Snozek и соавт. (соотношение СЛЦ $\kappa/\lambda < 0,03$ или > 32) [19], Y. Xu и соавт. (соотношение СЛЦ $\kappa/\lambda < 0,04$ или > 25) [14] и J.L. Garcia de Veas Silva и соавт. (соотношение СЛЦ $\kappa/\lambda < 47$ или ≥ 47) [15], но были близки к значениям, полученным P. Sthaneshwar и соавт. (соотношение СЛЦ $\kappa/\lambda > 50,5$ или $< 0,04$) [20] и Н.В. Любимовой и соавт. (соотношение СЛЦ $\kappa/\lambda > 140$ или $< 0,04$) [13]. При этом все анализируемые пороговые значения показали достоверные результаты с точки зрения прогноза ОВ, что является подтверждением не только диагностической, но и прогностической значимости определения уровня СЛЦ у больных ММ.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что оценка уровня СЛЦ в сыворотке крови больных ММ повышает диагностические возможности и может быть использована для оценки прогноза выживаемости. Полученные результаты дополняют предыдущие исследования и подтверждают, что определение концентрации СЛЦ и соотношения СЛЦ κ/λ играет важную роль в выживании пациентов с ММ. Значение соотношения СЛЦ $\kappa/\lambda < 0,04$ или > 65 позволяет разделить пациентов с ММ на группы риска с достоверно различающимися исходами и может быть использовано для выявления больных с высоким риском, нуждающихся в более агрессивной терапии и детальном мониторинге ответа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2016; 91(7):719–34. DOI: 10.1002/ajh.24402.
2. Kleber M., Ihorst G., Udi J. et al. Prognostic risk factor evaluation in patients with relapsed or refractory multiple myeloma receiving lenalidomide treatment: analysis of renal function by eGFR and of additional comorbidities by comorbidity appraisal. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12(1):38–48. DOI: 10.1016/j.clml.2011.09.216.
3. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. Macmillan Publishers Limited 2014;28(4):980. DOI: 10.1038/leu.2008.291.
4. Plummer C., Driessen C., Szabo Z., Mateos M.V. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma. *Blood Cancer* 2019;9(3):26. DOI: 10.1038/s41408-019-0183-y.
5. Paiva B., Martinez-Lopez J., Vidrales M.B. et al. Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29(12):1627–33. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.1967.
6. Iwama K.I., Chihara D., Tsuda K. et al. Normalization of free light chain kappa/lambda ratio is a robust prognostic indicator of favorable outcome in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2013;90(2):134–41. DOI: 10.1111/ejh.12050.
7. Kapoor P., Kumar S.K., Dispenzieri A. et al. Importance of achieving stringent complete response after autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2013;31(36):4529–35. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.0086.
8. Radocha J., Pour L., Pika T. et al. Multicentered patient-based evidence of the role of free light chain ratio normalization in multiple myeloma disease relapse. *Eur J Haematol* 2015;96(2):119–27. DOI: 10.1111/ejh.12556.
9. Wilrich M.A., Katzmann J.A. Laboratory testing requirements for diagnosis and follow-up of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. *Clin Chem Lab Med* 2016;54(6):907–19. DOI: 10.1515/cclm-2015-0580.

10. Dispenzieri A., Kyle R., Merlini G. et al. Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23(2):215–24. DOI: 10.1038/leu.2008.307.
11. Dispenzieri A., Kyle R.A., Katzmann J.A. et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 2008;111(2):785–9. DOI: 10.1182/blood-2007-08-108357.
12. Rajkumar S.V., Kyle R.A., Therneau T.M. et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005;106(3):812–7. DOI: 10.1182/blood-2005-03-1038.
13. Любимова Н.В., Тимофеев Ю.С., Вотякова О.М. и др. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в диагностике и прогнозе множественной миеломы. *Альманах клинической медицины* 2017;45(2):102–8. DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-2-102-108. [Lyubimova N.V., Timofeev Yu.S., Votyakova O.M. et al. Free immunoglobulin light chains in the diagnosis and prognosis of multiple myeloma. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine* 2017;45(2):102–8. (In Russ.)].
14. Xu Y., Sui W., Deng S. et al. Further stratification of patients with multiple myeloma by International Staging System in combination with ratio of serum free light chains. *Leuk Lymphoma* 2013;54(1):123–32. DOI: 10.3109/10428194.2012.704033.
15. Garcia de Veas Silva J.L., Bermudo Guitarte C., Menendez Valladares P. et al. Prognostic value of serum free light chains measurements in multiple myeloma patients. *PLoS One* 2016;11(11):e0166841. DOI: 10.1371/journal.pone.0166841.
16. Kumar S., Zhang L., Dispenzieri A. et al. Relationship between elevated immunoglobulin free light chain and the presence of IgH translocations in multiple myeloma. *Leukemia* 2010;24(8):1498–505. DOI: 10.1038/leu.2010.128.
17. Jekarl D.W., Min C.K., Kwon A. et al. Impact of genetic abnormalities on the prognoses and clinical parameters of patients with multiple myeloma. *Ann Lab Med* 2013;33(4):248–54. DOI: 10.3343/alm.2013.33.4.248.
18. Kyrtonis M.C., Vassilakopoulos T.P., Kafasi N. et al. Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007;137(3):240–3. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06561.x.
19. Snozek C.L.H., Katzmann J.A., Kyle R.A. et al. Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system. *Leukemia* 2008;22(10):1933–7. DOI: 10.1038/leu.2008.171.
20. Van Rhee F., Bolejack V., Hollmig K. et al. High serum-free light chain levels and their rapid reduction in response to therapy define an aggressive multiple myeloma subtype with poor prognosis. *Blood* 2007;110(3):827–32. DOI: 10.1182/blood-2007-01-067728.
21. Sthaneshwar P., Nadarajan V., Maniam J.A.S. et al. Serum free light chains: diagnostic and prognostic value in multiple myeloma. *Clin Chem Lab Med* 2009;47(9):1101–7. DOI: 10.1515/CCLM.2009.260.
22. Alhaj Moustafa M., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. et al. Utility of serum free light chain measurements in multiple myeloma patients not achieving complete response to therapy. *Leukemia* 2015;29(10):2033–8. DOI: 10.1038/leu.2015.118.
23. Голенков А.К., Трифонова Е.В., Катаева Е.В. и др. Анализ свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови в оценке эффективности химиотерапии множественной миеломы с интактным измеряемым парапротеином. *Гематология и трансфузиология* 2019;64(1):7–15. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-1-7-15. [Golenkov A.K., Trifonova E.V., Kataeva E.V. et al. Analysis of free light chains of serum immunoglobulins in evaluating the effectiveness of chemotherapy for multiple myeloma with an intact measurable paraprotein. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2019;64(1):7–15. (In Russ.)].
24. Вотякова О.М., Любимова Н.В., Турко Т.А. и др. Клиническое значение исследования свободных легких цепей иммуноглобулинов при множественной миеломе. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2010;21(4):16–21. [Votyakova O.M., Lyubimova N.V., Turko T.A. et al. Clinical significance of the study of free light chains of immunoglobulins in multiple myeloma. *Vestnik RONTs im. Blokhina RAMN = Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Oncology Center Russian Academy of Medical Sciences* 2010;21(4):16–21. (In Russ.)].
25. Голенков А.К., Митина Т.А., Луцкая Т.Д. и др. Клиническое значение анализа свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки при множественной миеломе с различным ответом на химиотерапию. *Клиническая онкология* 2007;6(3):71–5. [Golenkov A.K., Mitina T.A., Lutskaia T.D. et al. Clinical significance of serum immunoglobulin free light chain analysis in multiple myeloma with a different response to chemotherapy. *Klinicheskaya onkologiya = Clinical Oncology* 2007;6(3):71–5. (In Russ.)].
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:e538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
27. Greipp P.R., Miguel J.S., Durie B.G. et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412–20. DOI: 10.1200/jco.2005.04.242.
28. Durie B.G., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36(3):842–54. DOI: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cnrc2820360303>3.0.co;2-u.
29. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология* 2016;61(1, Прил. 2):1–24. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1. [Mendeleva L.P., Votyakova O.M., Pokrovskaya O.S. et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2016;61(1, Suppl.2):1–24. (In Russ.)].

Вклад авторов

Н.В. Сковцова: разработка дизайна и концепции исследования, сбор и обработка данных, написание текста рукописи, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, окончательное одобрение рукописи;
И.Б. Ковынев, К.В. Хальзов: окончательное одобрение рукописи;
Т.И. Поспелова: разработка дизайна и концепции исследования, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

N.V. Skvortsova: concept and design development, data collection and processing, article writing, data analysis and interpretation, review of publications on the article topic, final approval of the article;
I.B. Kovynev, K.V. Halzov: final approval of the article;
T.I. Pospelova: concept and design development, data analysis and interpretation, review of publications on the article topic, final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.В. Сковцова / N.V. Skvortsova: <https://orcid.org/0000-0001-6938-3802>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Протокол № 58 от 26.11.2013.

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 Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 58 dated 26.11.2013.

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

Прогностическое значение модифицированного индекса коморбидности множественной миеломы в условиях реальной клинической практики

Н.В. Скворцова, И.Б. Ковынев, А.Б. Логинова, К.В. Хальзов, Т.И. Поспелова

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 630091 Новосибирск, Красный проспект, 52

Контакты: Наталия Валерьевна Скворцова nata_sk78@mail.ru

Введение. Рост числа пациентов с множественной миеломой (ММ) обуславливает необходимость создания надежных инструментов оценки их соматического статуса (коморбидности) в целях персонализированного выбора оптимального режима терапии, способствующего минимизации ее токсичности, увеличению выживаемости и улучшению качества жизни больных.

Цель исследования — модификация индекса коморбидности ММ (МСИ) путем добавления дополнительной переменной, отражающей биологические свойства опухоли, и определение информативности новой шкалы — модифицированного индекса коморбидности ММ (М-МСИ) — для предсказания исхода и выбора персонализированной терапии у больных ММ в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В период с января 2012 г. по декабрь 2017 г. в исследование были включены 369 пациентов с впервые диагностированной ММ (134 мужчины и 235 женщин), госпитализированных в отделение гематологии Городской клинической больницы № 2 г. Новосибирска. Медиана возраста больных составила 67 (32–82) лет. Оценивали прогностическое значение сопутствующих заболеваний и отдельных прогностических факторов в отношении показателей общей выживаемости больных.

Результаты. Многофакторный анализ Кокса показал, что наиболее значимыми предикторами снижения общей выживаемости больных ММ являются нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м² (по формуле СКД-EPI)), общее состояние по шкале Карновского ≤ 70 %, хроническая обструктивная болезнь легких со средней (объем форсированного выдоха за 1 с <80 %, но ≥ 50 %) и тяжелой (объем форсированного выдоха за 1 с <50 %, но ≥ 30 %) степенями тяжести бронхиальной обструкции и соотношение свободных легких цепей $\kappa/\lambda < 0,04$ или > 65 . Данные факторы были объединены во взвешенную 5-балльную шкалу М-МСИ. Сравнительный анализ выживаемости в зависимости от значения М-МСИ позволил распределить пациентов с ММ на группы высокого (М-МСИ 3–4 балла) и стандартного (М-МСИ 0–2 балла) риска с достоверно различающимися показателями общей выживаемости (медиана общей выживаемости составила 15,5 мес в группе высокого риска и 60 мес в группе стандартного риска; $\chi^2 = 58$; $p < 0,016$) и подтвердить прогностическое значение М-МСИ в отношении исхода ММ.

Заключение. По своей прогностической значимости в предсказании неблагоприятного исхода предлагаемая шкала М-МСИ превосходит свой прототип МСИ. В группе высокого риска медиана общей выживаемости согласно М-МСИ составила 15,5 мес, согласно МСИ — 20 мес; в группе стандартного риска — 60 и 50 мес соответственно ($\chi^2 = 58$ (М-МСИ) против $\chi^2 = 42$ (МСИ); $p < 0,001$). Преимуществами М-МСИ также являются его более точная оценка физического состояния пациентов с ММ и простая клиническая применимость.

Ключевые слова: множественная миелома, коморбидность, индекс коморбидности, МСИ, М-МСИ, общая выживаемость, персонализированная терапия

Для цитирования: Скворцова Н.В., Ковынев И.Б., Логинова А.Б. и др. Прогностическое значение модифицированного индекса коморбидности множественной миеломы в условиях реальной клинической практики. Онкогематология 2020;15(3):51–62.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-51-62



Prognostic value of the modified multiple myeloma comorbidity index in real clinical practice

N. V. Skvortsova, I. B. Kovynev, A. B. Loginova, K. V. Halzov, T. I. Pospelova

Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 52 Krasnyy Prospekt, 630091 Novosibirsk, Russia

Background. An increase in the number of patients with multiple myeloma (MM) necessitates the creation of reliable tools for assessing their somatic status (comorbidity) in order to personalize the optimal treatment regimen that helps to minimize its toxicity, improves survival and patients quality of life.

The objective of this study was to modify the MM comorbidity index (MCI) by adding an additional variable reflecting the biological properties of the tumor, and to determine the informativeness of the new scale — a modified MM comorbidity index (M-MCI), to predict the outcome and select personalized therapy in patients with MM in real clinical practice.

Materials and methods. From January 2012 to December 2017 the study included 369 patients with newly diagnosed MM (134 men and 235 women) who were hospitalized in the hematology department of the City Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk. The median age of the patients was 67 (32–82) years. The prognostic value of concomitant diseases and individual prognostic factors in relation to the overall survival of patients with MM was evaluated.

Results. Cox multivariate analysis showed that the most significant predictors of reduced overall survival of patients with MM are impaired renal function (glomerular filtration rate <30 ml/min/1.73 m² (according to the CKD-EPI formula), general condition according to the Karnowski scale ≤ 70 %, chronic obstructive pulmonary disease with moderate ($50\% \leq$ forced expiratory volume in 1 second <80 %) and severe ($30\% \leq$ forced expiratory volume in 1 second <50 %) severity of bronchial obstruction and the ratio κ/λ free light chains <0.04 or >65 . These factors were combined into a weighted 5-point scale M-MCI. A comparative analysis of survival depending on the value of the M-MCI allowed us to distribute patients with MM into groups of high (M-MCI 3–4 points) and standard (M-MCI 0–2 points) risk with significantly different indicators of overall survival (median overall survival amounted to 15.5 months in the high and 60 months in the standard risk group; $\chi^2 = 58$, $p < 0.016$) and confirm the prognostic value of M-MCI in relation to the outcome of MM.

Conclusion. In terms of its prognostic significance in predicting an adverse outcome, the proposed M-MCI scale is superior to its prototype – the MCI. The median overall survival in the high-risk group according to the M-MCI was 15.5 months compared to 20 months according to the MCI; the median overall survival in the group the standard risk was 60 and 50 months, respectively ($\chi^2 = 58$ (M-MCI) versus $\chi^2 = 42$ (MCI); $p < 0.001$). The advantages of M-MCI are also its more accurate assessment of the physical condition of patients with MM and its simple clinical applicability.

Key words: multiple myeloma, comorbidity, comorbidity index, MCI, M-MCI, overall survival, personalized therapy

For citation: Skvortsova N.V., Kovynev I.B., Loginova A.B. et al. Prognostic value of the modified multiple myeloma comorbidity index in real clinical practice. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(3):51–62. (In Russ.).

Введение

Множественная миелома (ММ) — неизлечимая злокачественная опухоль из плазматических клеток, которой страдают преимущественно пожилые люди [1]. За последнее десятилетие общая выживаемость (ОВ) у пациентов с ММ значительно увеличилась в связи с улучшением понимания биологии заболевания, внедрением чувствительных методов обследования, ведущих к более ранней диагностике, доступностью современных комбинаций лекарственных препаратов и возможностью проведения поддерживающей терапии [2–4]. Однако достигнутый прогресс в показателях выживаемости преимущественно наблюдается у относительно молодых пациентов с ММ (5-летняя ОВ у них увеличилась с 45 до 57 %). Лечение пожилых больных до сих пор остается сложной задачей ввиду их большей восприимчивости к побочным эффектам химиотерапии на фоне наличия сопутствующей патологии и общей ослабленности, что приводит к снижению переносимости терапии и сокращению доз лекарственных препаратов, ухудшая результаты лечения и прогноз [5–6]. Увеличение доли пожилых пациентов в общей популяции больных ММ, которое наблюдается в последние годы, обуславливает необходимость создания надежных инструментов оценки их соматического статуса (коморбидности) в целях персонализированного выбора оптимального режима терапии, способствующего минимизации ее токсичности, увеличению выживаемости и улучшению качества жизни больных [7–11].

До настоящего времени основными системами, применяемыми для прогнозирования и выбора терапевтической тактики у пациентов с ММ, являлись классификация Durie–Salmon, которая была заменена на международную систему стадирования и ее пересмотренный вариант (ISS и rISS), а также шкалы, оценивающие общее физическое состояние больного, такие как шкала Карновского и ECOG, которые не включают сопутствующие заболевания для оценки

групп риска [12–14]. Появление новых лекарственных препаратов в последние 10–15 лет привело к нивелированию значения отдельных факторов, входящих в данные прогностические системы, которые были разработаны еще во времена применения традиционной химиотерапии, в связи с чем их значимость на современном этапе нуждается в пересмотре, а поиск новых надежных и легко определяемых прогностических маркеров является чрезвычайно актуальным [15].

В последние годы все больше внимания уделяется прогностической роли сывороточных свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов κ и λ при ММ. По данным ряда исследователей, уровень секреции СЛЦ- κ и СЛЦ- λ и измененное соотношение СЛЦ κ/λ коррелируют с параметрами, отражающими объем опухолевой массы (высокие уровни креатинина, β_2 -микроглобулина, М-градиента, инфильтрация костного мозга плазматическими клетками и III стадия по шкале ISS), а также считаются независимыми предикторами снижения ОВ наряду с β_2 -микроглобулином и стадиями по шкале ISS как у пациентов, лечившихся традиционными химиопрепаратами, так и у получавших новые лекарственные агенты, что является основанием для рассмотрения СЛЦ в качестве перспективных прогностических маркеров [16–20].

В работах последних лет также показано, что оценка коморбидности улучшает прогностические возможности известных шкал в предсказании неблагоприятного исхода ММ, что послужило основанием для Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG), Европейского общества по изучению миеломы (EMN) и других международных научных организаций (IFM, HOVON, DSMM, GMMG) рекомендовать включение оценки физического состояния и сопутствующих заболеваний в прогностические модели для принятия терапевтических решений у больных ММ [2, 14]. Известно, что наиболее оптимальными и объективными инструментами оценки коморбидности являются индексы коморбидности, которые определяют значимость

и вес отдельных сопутствующих заболеваний в соответствии с их влиянием на ключевые события (смертность, выживаемость, токсичность и эффективность терапии) [10]. Однако следует отметить, что многие наиболее часто применяемые в исследованиях индексы коморбидности, такие как кумулятивный индекс коморбидности (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) [21], гериатрическая версия кумулятивного индекса коморбидности (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics, CIRS-G) [22], индекс коморбидности трансплантации костного мозга (Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index, HCT-CI) [23], индекс коморбидности Каплана–Финштейна (Kaplan–Feinstein Index, KFI) [24], комплексная гериатрическая оценка (Complex Geriatric Assessment, CGA), индекс коморбидности М. Чарльсона (Charlson Comorbidity Index, CCI) [25], слишком трудоемки, избыточны и не являются специфичными для ММ. С другой стороны, специфичные для ММ индекс коморбидности ММ (Myeloma Comorbidity Index, MCI), пересмотренный индекс коморбидности ММ (Revised Myeloma Comorbidity Index, R-MCI) и индекс коморбидности Международной рабочей группы по изучению миеломы с гериатрической оценкой (International Myeloma Working Group Geriatric assessment score, GA IMWG) недостаточно валидированы и апробированы преимущественно в одноцентровых клинических исследованиях со строгими критериями включения, которые исключают попадание в исследуемую когорту наиболее ослабленных пациентов (Frail), что затрудняет их применение и обуславливает актуальность оценки их достоверности в условиях реальной клинической практики [26, 27].

Поскольку прогноз пациентов с ММ значительно отличается в зависимости от биологии опухолевого субстрата, микроокружения костного мозга, а также факторов, связанных с организмом больного, поиск надежных и универсальных прогностических шкал, необходимых для принятия терапевтических решений, которые бы учитывали коморбидность наряду с биологическими характеристиками опухоли, до сих пор является актуальной проблемой [28, 29].

Необходимость создания инструмента персонализированной стратификации пациентов с ММ на группы риска с включением коморбидности и молекулярно-биологических параметров опухоли, позволяющего предсказать продолжительность жизни и выбрать оптимальную, адаптированную к риску стратегию терапии, явилась основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования — на основе добавления дополнительной переменной, отражающей биологические свойства опухоли, модифицировать MCI и определить информативность модифицированного индекса коморбидности ММ (M-MCI) для предсказания исхода и выбора персонализированной терапии у больных ММ в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Исследование было выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы Новосибирского государственного медицинского университета по теме «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у взрослых и детей», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1. Протокол исследования соответствовал требованиям этического комитета учреждения и разработан в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003 г. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

В проспективное одноцентровое когортное исследование были включены 369 пациентов с впервые диагностированной ММ, госпитализированных в отделение гематологии Городской клинической больницы № 2 г. Новосибирска в период с января 2012 г. по декабрь 2017 г. Диагноз ММ устанавливали на основании критериев IMWG (2014) [30]. Стадию ММ определяли согласно классификациям Durie–Salmon и ISS [12, 13]. Медиана срока наблюдения за больными составила 52,2 (4–72) мес. Согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ММ все пациенты, включенные в исследование, получили от 4 до 10 стандартных курсов химиотерапии 1-й линии на основе бортезомиба: в составе стандартных протоколов PAD (бортезомиб в дозе 1,3 мг/м² внутривенно (в/в) или подкожно (п/к) в 1, 4, 8, 11-й дни, доксорубин 9 мг/м² в/в в 1–4-й дни и дексаметазон 40 мг в/в в 1–4-й и в 8–11-й дни 1-го цикла, со 2-го цикла только в 1–4-й дни), VD (бортезомиб 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8 и 11-й дни, дексаметазон 20 мг внутрь в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни каждого 21-дневного цикла) или VCD (бортезомиб 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8 и 11-й дни, дексаметазон 20 мг внутрь в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни, циклофосфамид 500 мг в/в в 1, 8 и 15-й дни цикла) у молодых пациентов (<65 лет) и в составе комбинации VMP (1–4-й циклы включали бортезомиб 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8, 11, 22, 25, 28 и 32-й дни, мелфалан 9 мг/м² и преднизолон 60 мг/м² внутрь в 1–4-й дни; 5–9-й циклы включали бортезомиб 1,3 мг/м² в/в в 1, 8, 22 и 29-й дни, мелфалан 9 мг/м² и преднизолон 60 мг/м² внутрь в 1–4-й дни) и VCD (бортезомиб 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8 и 11-й дни, дексаметазон 20 мг внутрь в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни, циклофосфамид 500 мг в/в в 1, 8 и 15-й дни цикла) у пожилых пациентов (>65 лет) [31]. Пациентов с ММ, получивших в качестве этапа терапии 1-й линии высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, в данное

исследование не включали в связи с малочисленным составом группы (менее 10 % всех больных с ММ).

Всем пациентам на момент первичной диагностики ММ выполняли обязательный комплекс обследований, включающий сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования. Также всем пациентам на этапе первичной диагностики опухолевого процесса проводили исследование уровней СЛЦ-κ и СЛЦ-λ и рассчитывали их соотношение в целях оценки прогностической значимости данных показателей для больных ММ. Анализ уровней СЛЦ выполняли с помощью иммунотурбидиметрического метода (freelight-test) на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi 911 с помощью набора реактивов Freelite Human Lambda и Freelite Human Kappa (Binding Site, Великобритания). Нормальный диапазон для измерения СЛЦ-κ составил 3,3–19,4 мг/л, для СЛЦ-λ – 5,71–26,3 мг/л, для соотношения СЛЦ κ/λ – 0,26–1,65. Сыворотку крови для исследования СЛЦ забирали до начала специфической противоопухолевой терапии. В ранее опубликованных нами результатах исследований отрицательное прогностическое значение в отношении ОВ больных ММ показали пороговые значения соотношения СЛЦ κ/λ <0,04 или >65 и уровни СЛЦ-κ ≥702 мг/л и СЛЦ-λ ≥493,2 мг/л, которые были включены в многофакторный регрессионный анализ данного исследования в целях подтверждения их отрицательного прогностического значения и рассмотрения этих показателей в качестве возможных дополнительных переменных для модификации МСИ [32].

Для оценки степени соматической отягощенности больных рассчитывали МСИ (далее – прототип) [26], который был выбран как специфичный в связи с тем, что он включает 3 показателя: почечную недостаточность, определяемую расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м² (по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula)), общее состояние по шкале Карновского ≤70 %, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) со средней (объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) <80 %, но ≥50 %) и тяжелой (30 % ≤ ОФВ₁ < 50 %) степенями тяжести бронхиальной обструкции. Данные показатели доказали свое значение в прогнозировании выживаемости без прогрессирования и ОВ у пациентов с ММ в рамках клинических исследований [26, 33].

При расчете МСИ каждая из его переменных соответствует 1 баллу, суммирование баллов дает группу риска МСИ. Таким образом, сумма баллов МСИ варьирует в диапазоне от 0 до 3. Значение МСИ 0 баллов соответствует низкому, 1 балл – среднему, 2–3 балла – высокому уровню коморбидности. Расчет МСИ осуществляли на этапе первичной диагностики ММ, до начала химиотерапии. В оценке участвовали сопутствующие заболевания, выявленные в течение 3–5 лет до постановки диагноза ММ. Информацию о сопутствующих

заболеваниях получали путем ретроспективного анализа амбулаторных карт, историй болезни и выписок из первичной медицинской документации, а также проспективно на основании результатов лабораторных и инструментальных исследований, проводимых в период постановки диагноза ММ. При необходимости уточнения диагноза сопутствующего заболевания и его степени тяжести выполнялся осмотр профильного специалиста, по рекомендациям которого осуществлялись обследование, наблюдение и лечение пациентов с сопутствующими заболеваниями в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Общее состояние расценивали как нормальное при значениях по шкале Карновского >70 % и по шкале ECOG 0 баллов; с умеренными нарушениями или как плохое – при значениях ≤70 % и ≥2 баллов соответственно. Подсчет СКФ осуществляли по формуле CKD-EPI [34]. Для оценки состояния бронхолегочной системы по показаниям (у пациентов с наличием сопутствующего диагноза ХОБЛ) проводили исследование ОФВ₁ методом спирометрии в целях определения степени тяжести бронхиальной обструкции по классификации GOLD (2017). Показатель ОФВ₁ ≥80 % расценивали как легкую, 50 % ≤ ОФВ₁ <80 % – как среднюю, 30 % ≤ ОФВ₁ <50 % – как тяжелую степень бронхиальной обструкции.

Для оценки прогностической значимости дополнительных факторов, потенциально подходящих для модификации МСИ, в регрессионном анализе Кокса определяли влияние показателей, входящих в состав МСИ (поражение функции почек, оцениваемое по СКФ (по формуле CKD-EPI), общее состояние по шкале Карновского и степень тяжести ХОБЛ), а также других факторов неблагоприятного прогноза ММ (возраст, пол, соматический статус по шкале ECOG, стадия по шкале ISS, уровень СЛЦ иммуноглобулинов и их соотношение, процентное содержание плазматических клеток в костном мозге, сывороточные уровни креатинина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), кальция, альбумина, β₂-микроглобулина, наличие экстрамедуллярных мягкотканых плазмочитом, уровень гемоглобина) на ОВ исследуемых пациентов с ММ.

По результатам регрессионного анализа определены независимые прогностические факторы снижения ОВ больных ММ. Факторы с наибольшим значением отношения шансов (ОШ) в регрессионном анализе Кокса были отобраны для разработки модифицированного МСИ (М-МСИ). Каждому из отобранных независимых прогностических факторов был присвоен вес, равный 1 баллу. Таким образом, наличие каждого неблагоприятного фактора прогноза соответствовало 1 баллу, его отсутствие – 0 баллов.

Далее выполняли сравнительную оценку значения МСИ и разработанного М-МСИ в предсказании ОВ больных ММ. Для оценки прогностической значимости согласно среднему баллу МСИ и М-МСИ пациенты с ММ были распределены в группы благоприятного

(стандартный риск/Fit) и неблагоприятного (высокий риск/Frail) прогноза.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартных пакетов прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft, США) и SPSS Statistics 16.0. Соответствие данных нормальному распределению вычисляли методом Колмогорова–Смирнова. Вследствие малого количества показателей, согласованных с нормальным распределением в исследуемых группах для сравнения, использовали непараметрические критерии. Описательная статистика для номинальных показателей в таблицах и тексте представлена как абсолютные и относительные величины (n (%)). Для сравнения бинарных и категориальных показателей применяли метод Пирсона (χ^2) или точный двусторонний критерий Фишера. Критерием статистической достоверности считали уровень $p < 0,05$. Критерием выбора порога отсечения (Cut-off) взято требование максимальной суммарной чувствительности (Se) и специфичности (Sp) модели: Cut-off = max (Se + Sp). Качество шкалы оценивали с помощью площади под кривой чувствительность–специфичность (AUC), величина которой в идеальной модели равна 1. ОВ рассчитывали по методу Каплана–Майера, определяемую как промежуток времени от даты включения в протокол пациентов до смерти от любой причины (полное наблюдение) или до даты последней явки больного (цензурированное наблюдение), с графическим построением кривых выживаемости. Достоверность различий выживаемости в исследуемых группах рассчитывали с помощью *log-rank*-теста, различия считали достоверными при $p < 0,05$. Анализ прогностической значимости отдельных клинических признаков проводили в отношении показателей ОВ с применением метода регрессии Кокса с расчетом ОШ и 95 % доверительного интервала (ДИ). Компоненты со значением $p < 0,05$ в однофакторном анализе были включены в последующий многофакторный анализ.

Результаты

Проанализированы данные 369 больных (134 мужчины и 235 женщин) с впервые диагностированной ММ. Характеристика пациентов, включенных в исследование (возраст, пол, тип миеломы, стадия по ISS и Durie–Salmon, уровни β_2 -микроглобулина, креатинина, кальция, альбумина, ЛДГ, гемоглобина, плазмочелочной инфильтрации костного мозга, наличие мягкотканной плазмцитомы, проводимая терапия), приведена в табл. 1.

Медиана возраста больных составила 67 (32–82) лет, преобладали пациенты пожилого и старческого возраста (71,4 %). У большинства больных диагностированы IIIA и IIIB стадии ММ согласно классификации Durie–Salmon и II и III стадии по классификации ISS. Среди иммунологических вариантов наиболее часто диагностировали миелому IgG, а также вариант ММ Бенс-Джонса с изолированной секрецией СЛЦ

Таблица 1. Характеристика больных множественной миеломой, включенных в исследование ($n = 369$)

Table 1. Characterization of patients with multiple myeloma included in the study ($n = 369$)

Характеристика Characteristic	n (%)
Возраст, годы: Age, years:	
молодой, 32–44 young, 32–44	18 (4,9)
средний, 45–59 average, 45–59	89 (24,1)
пожилой, 60–74 advanced, 60–74	183 (49,6)
старческий, старше 75 senile, over 75	79 (21,4)
Пол: Gender:	
женский female	235 (63,7)
мужской male	134 (36,3)
Иммунологический вариант множественной миеломы (по данным капиллярного электрофореза и иммунофиксации): Immunological variant of multiple myeloma (according to capillary electrophoresis and immunofixation):	
IgG	239 (64,8)
IgA	51 (13,8)
Бенс-Джонса: Bence Jones:	
с секрецией СЛЦ- κ with secretion of FLC- κ	41 (11,1)
с секрецией СЛЦ- λ with secretion of FLC- λ	16 (4,3)
без секреции no secretion	22 (5,9)
Стадия по классификации Durie–Salmon: Stage by Durie–Salmon:	
IA	7 (1,9)
IIA	107 (29,0)
IIIA	158 (42,8)
IIIB	97 (26,3)
Стадия по классификации ISS: Stage by ISS:	
I	125 (33,9)
II	117 (31,7)
III	127 (34,4)
Группа соматического статуса по шкале ECOG: Somatic status group on the ECOG scale:	
0–1	103 (27,9)
2	223 (60,4)
3	43 (11,7)
Соматический статус по шкале Карновского, %: Somatic status on the Karnowski scale, %:	
>70	135 (36,6)
≤70	234 (63,4)
Уровень креатинина >176 мкмоль/л Creatinine >176 μ mol/L	79 (21,4)
Уровень гемоглобина <100 г/л Hemoglobin <100 g/L	156 (42,3)

Окончание табл. 1
End of the table 1

Характеристика Characteristic	n (%)
Уровень кальция >2,7 ммоль/л Calcium >2.7 mmol/L	95 (25,8)
Уровень β2-микроглобулина >3,5 мг/л β2 microglobulin >3.5 mg/L	150 (40,7)
Уровень альбумина <35 г/л Albumin <35 g/L	112 (30,4)
Уровень лактатдегидрогеназы >450 Ед/л Lactate dehydrogenase >450 U/L	110 (29,8)
Мягкотканная плазмочитома Soft tissue plasmacytoma	124 (33,6)
Плазматические клетки >60 % Plasma cells >60 %	121 (32,8)
Стандартная терапия 1-й линии на основе бортезомиба: Standard 1 st line therapy based on bortezomib:	
VCD	125 (33,9)
PAD	89 (24,1)
VD	36 (9,8)
VMP	109 (29,5)
MP	10 (2,7)

Примечание. СЛЦ — свободные легкие цепи; VCD — бортезомиб, дексаметазон, циклофосфамид; PAD — бортезомиб, доксорубин, дексаметазон; VD — бортезомиб, дексаметазон; VMP — бортезомиб, мелфалан, преднизолон; MP — мелфалан, преднизолон.

Note. FLC — free light chains; VCD — bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide; PAD — bortezomib, doxorubicin, dexamethasone; VD — bortezomib, dexamethasone; VMP — bortezomib, melphalan, prednisolone; MP — melphalan, prednisone.

иммуноглобулинов. Преобладали пациенты с соматическим статусом по шкале ECOG ≥ 2 и плохим состоянием по шкале Карновского ≤ 70 %. Среди факторов неблагоприятного прогноза у более трети больных определялись признаки почечной недостаточности, анемия, высокий уровень β2-микроглобулина, снижение уровня альбумина, гиперкальциемия, увеличение уровня ЛДГ, плазмоклеточная инфильтрация костного мозга >60 % и наличие мягкотканной плазмочитомы (см. табл. 1).

При оценке достоверности, практической и прогностической значимости MCI у пациентов с ММ в реальной клинической практике показано, что использование данной шкалы на этапе первичной диагностики опухолевого процесса позволяет зарегистрировать высокую частоту сопутствующей патологии (85,9 %). У большинства больных отмечался хотя бы 1 неблагоприятный прогностический фактор, входящий в MCI. Преобладали пациенты с низким уровнем работоспособности по шкале Карновского ≤ 70 % (63,2 % больных) и повреждением функции почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м² по формуле СКД-EPI) (24,2 % пациентов) (табл. 2).

Таблица 2. Распространенность сопутствующих заболеваний у больных множественной миеломой в соответствии с индексом коморбидности миеломы (myeloma comorbidity index, MCI) (n = 369)

Table 2. The prevalence of concomitant diseases in patients with multiple myeloma in accordance with the myeloma comorbidity index (MCI) (n = 369)

Показатель Characteristic	n (%)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² : GFR, ml/min/1.73 m ² :	
≥30	280 (75,8)
<30	89 (24,2)
Соматический статус по шкале Карновского, %: Somatic status on the Karnowski scale, %:	
>70	136 (36,8)
≤70	233 (63,2)
Хроническая обструктивная болезнь легких: Chronic obstructive pulmonary disease:	
нет/легкая степень тяжести no/mild severity	342 (92,7)
средняя/тяжелая степень тяжести moderate/severe	27 (7,3)

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula). Легкая степень тяжести бронхиальной обструкции при объеме форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) ≥ 80 %; средняя степень при $50 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 80$ %; тяжелая степень при $30 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 50$ %.

Note. Here and in the tables 3, 4: GFR — glomerular filtration rate calculated using the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula). Mild severity of bronchial obstruction — forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) ≥ 80 %; moderate severity of bronchial obstruction — $50 \% \leq \text{FEV}_1 < 80$ %; severe of bronchial obstruction — $30 \% \leq \text{FEV}_1 < 50$ %.

Медиана значения MCI в изучаемой группе больных составила 1,5 (0–3) балла. Преобладали пациенты со значением MCI 1 и 2 балла, что соответствует среднему и высокому уровню коморбидности согласно данной шкале, в то время как значение MCI, равное 3 баллам, отмечено только у 12,7 % пациентов. Отсутствие коморбидности согласно MCI зарегистрировано у 14,1 % больных (рис. 1).

Для дальнейшей оценки прогностической значимости MCI в отношении предсказания ОВ согласно среднему баллу данной шкалы (1,5 балла в целом по группе) пациенты были распределены в группы благоприятного (стандартный риск) и неблагоприятного (высокий риск) прогноза. В группу стандартного риска отнесены пациенты со значением MCI 0–1 балл (n = 275), в группу высокого риска — пациенты со значением MCI 2–3 балла (n = 94).

Сравнительный анализ ОВ в зависимости от групп риска MCI позволил распределить пациентов на группы с достоверно различающимися показателями ОВ, что указывает на его прогностическое значение в предсказании исхода ММ (медиана ОВ составила 20 мес для группы высокого риска и 50 мес для группы стандартного риска ($\chi^2 = 42$, $p < 0,042$) (рис. 2).

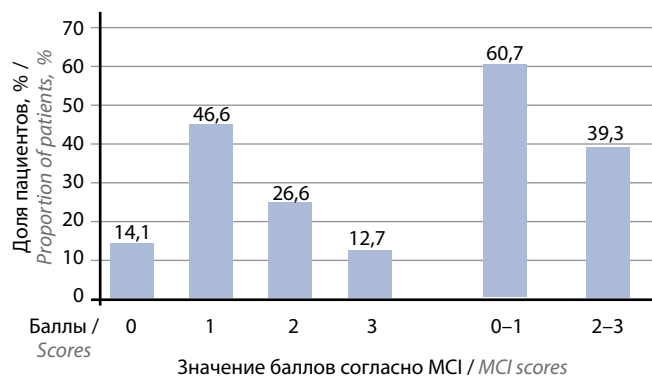


Рис. 1. Значение баллов индекса коморбидности миеломы (myeloma comorbidity index, MCI) у пациентов с множественной миеломой в целом по группе: 0–1 балл по MCI – группа благоприятного прогноза (стандартный риск/Fit); 2–3 балла по MCI – группа неблагоприятного прогноза (высокий риск/Frail)

Fig. 1. Myeloma comorbidity index (MCI) scores in the whole group of patients with multiple myeloma: 0–1 points according to MCI – group of favorable prognosis (standard risk/Fit); 2–3 points according to MCI – group of unfavorable prognosis (high risk/Frail)

При оценке прогностической значимости факторов, потенциально подходящих для модификации MCI, в многофакторном регрессионном анализе Кокса было показано, что среди всех изучаемых показателей наиболее значимыми предикторами снижения ОВ больных ММ согласно величине ОШ оказались: нарушение функции почек со снижением СКФ <30 мл/мин/1,73 м² (по формуле СКД-EPI), общее состояние

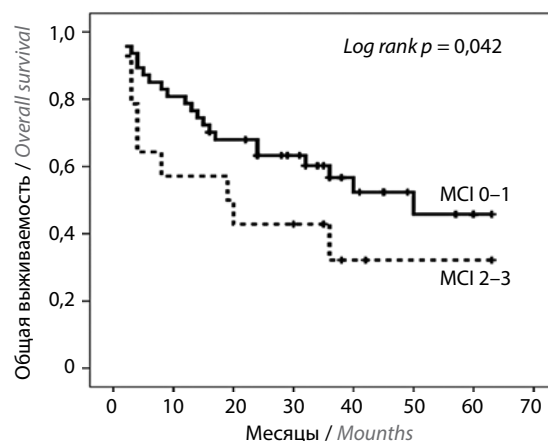


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с множественной миеломой в зависимости от групп согласно индексу коморбидности миеломы (myeloma comorbidity index, MCI). MCI 0–1 – группа стандартного риска по MCI; MCI 2–3 – группа высокого риска по MCI

Fig. 2. Overall survival of patients with multiple myeloma depending on the risk groups by myeloma comorbidity index (MCI). MCI 0–1 – standard risk group by MCI; MCI 2–3 – high risk group by MCI

по шкале Карновского ≤70 %, ХОБЛ со средней и тяжелой степенью бронхиальной обструкции и соотношение СЛЦ к/λ <0,04 или >65. Результаты окончательной многовариантной модели с прогностическими факторами, выбранными для включения в разрабатываемый индекс коморбидности ММ в зависимости от их вклада в снижение ОВ больных ММ, представлены в табл. 3. Далее каждому из отобранных независимых

Таблица 3. Регрессионный анализ предикторов общей выживаемости больных множественной миеломой (n = 369)

Table 3. Regression analysis of overall survival predictors in patients with multiple myeloma (n = 369)

Фактор Factor	n (%)	Многофакторный анализ Multivariate analysis			Балл Score
		ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI	p	
СКФ, мл/мин/1,73 м ² : GFR, ml/min/1.73 m ² :					
≥30	300 (75,8)	1,86	1,76–1,94	<0,072	0
<30	69 (24,2)	2,10	1,96–2,24	<0,002	1
Соматический статус по шкале Карновского, %: Somatic status on the Karnowski scale, %:					
>70	135 (36,8)	1,95	1,84–2,14	<0,058	0
≤70	234 (63,2)	2,26	2,16–2,47	<0,001	1
Хроническая обструктивная болезнь легких: Chronic obstructive pulmonary disease:					
нет/легкая степень тяжести no/mild severity	342 (92,7)	2,12	1,93–2,44	<0,063	0
средняя/тяжелая степень тяжести moderate/severe	27 (7,3)	2,25	2,12–2,34	<0,002	1
Соотношение СЛЦ к/λ: The ratio FLC κ/λ:					
0,04–65	269 (72,9)	2,76	2,42–3,12	<0,056	0
<0,04 или >65 <0,04 or >65	100 (27,1)	3,85	3,54–4,14	<0,001	1
Максимально Maximum					0–4

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; СЛЦ – свободные легкие цепи.

Note. OR – odds ratio; CI – confidence interval; FLC – free light chains.

Таблица 4. Распространенность сопутствующей патологии в соответствии с модифицированным индексом коморбидности миеломы (М-МСИ) у пациентов с множественной миеломой (n = 369)

Table 4. Prevalence of comorbidity according to the modified myeloma comorbidity index (M-MCI) in patients with multiple myeloma (n = 369)

Показатель Characteristic	n (%)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² : GFR, ml/min/1.73 m ² : ≥30 <30	280 (75,8) 89 (24,2)
Соматический статус по шкале Карновского, %: Somatic status on the Karnowski scale, %: >70 ≤70	136 (36,8) 233 (63,2)
Хроническая обструктивная болезнь легких: Chronic obstructive pulmonary disease: нет/легкая степень тяжести no/mild severity средняя/тяжелая степень тяжести moderate/severe	342 (92,7) 27 (7,3)
Соотношение СЛЦ κ/λ: The ratio FLC κ/λ: 0,04–65 <0,04 или >65 <0,04 or >65	269 (72,9) 100 (27,1)

Примечание. СЛЦ — свободные легкие цепи.
Note. FLC — free light chains.

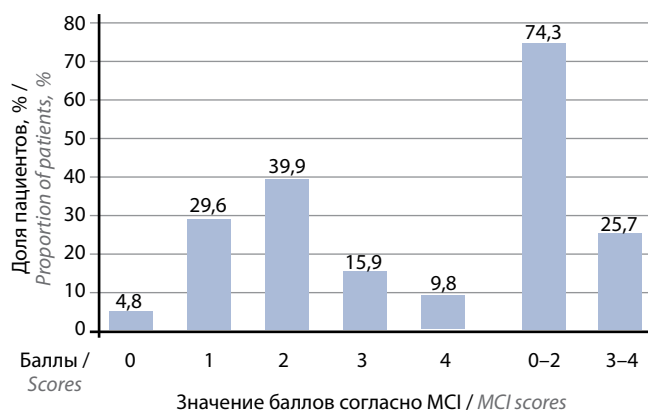


Рис. 3. Значение баллов модифицированного индекса коморбидности миеломы (М-МСИ) у пациентов с множественной миеломой в целом по группе: 0–2 балла по М-МСИ — группа благоприятного прогноза (стандартный риск/Fit); 3–4 балла по М-МСИ — группа неблагоприятного прогноза (высокий риск/Frail)

Fig. 3. Modified myeloma comorbidity index (M-MCI) scores in the whole group of patients with multiple myeloma: 0–2 points according to M-MCI — group of favorable prognosis (standard risk/Fit); 3–4 points according to M-MCI — group of unfavorable prognosis (high risk/Frail)

прогностических факторов с учетом их равнозначного веса, соответствующего величине ОШ, был присвоен вес, равный 1 баллу. Таким образом, наличие каждого неблагоприятного фактора прогноза соответствовало 1 баллу, его отсутствие — 0 баллов. В результате объе-

динения этих 4 параметров получилась 5-балльная шкала, названная нами модифицированный индекс коморбидности ММ (М-МСИ) (см. табл. 3).

Распространенность прогностических факторов, входящих в состав М-МСИ, у исследуемых пациентов с ММ указана в табл. 4.

При оценке соматической отягощенности исследуемых больных ММ с использованием М-МСИ показано достоверное увеличение частоты встречаемости коморбидности по сравнению с таковой при использовании МСИ (95,2 % против 85,9 % больных соответственно; $\chi^2 = 26$; $p < 0,034$). Медиана значения М-МСИ у больных ММ в целом по группе составила 2,5 (0–4) балла. Следует отметить, что добавление дополнительной переменной (соотношение СЛЦ κ/λ <0,04 или >65) к показателям МСИ привело к увеличению доли больных ММ со значением М-МСИ 2 и 3 балла и уменьшению доли пациентов со значением М-МСИ 0 и 1 балл по сравнению с прототипом (значение М-МСИ 2 балла зарегистрировано у 39,3 % против 26,6 % пациентов при расчете МСИ; М-МСИ 3 балла — у 15,9 % против 12,7 %; М-МСИ 0 баллов — у 4,8 % против 14,1 %; М-МСИ 1 балл — у 29,6 % против 46,6 % соответственно) (см. рис. 1, 3).

По аналогии с МСИ для дальнейшей оценки прогностической значимости М-МСИ в отношении предсказания ОВ согласно среднему баллу данной шкалы (2,5 балла в целом по группе) пациенты с ММ были распределены в группы благоприятного прогноза (стандартный риск) со значением М-МСИ 0–2 балла ($n = 308$) и неблагоприятного (высокий риск) прогноза со значением М-МСИ 3–4 балла ($n = 61$) (см. рис. 3). Обращал на себя внимание тот факт, что при разделении больных ММ на группы риска с использованием М-МСИ число пациентов, отнесенных к группе высокого риска, было достоверно меньше, чем при разделении на группы риска согласно МСИ (25,7 % при использовании М-МСИ против 39,9 % при использовании МСИ; $\chi^2 = 32$; $p < 0,05$). Это говорит о более строгих критериях отбора пациентов с неблагоприятным прогнозом в модели М-МСИ по сравнению с прототипом и, вероятнее всего, связано с увеличением доли пациентов со значением М-МСИ 2 балла, которое при использовании в качестве разделительного значения 2,5 балла обусловило увеличение доли больных, попавших в группу стандартного риска.

Сравнительный анализ ОВ в зависимости от групп риска М-МСИ позволил более значимо, по сравнению с МСИ, распределить пациентов с ММ на группы с достоверно различающимися показателями ОВ и подтвердить прогностическое значение М-МСИ в отношении исхода ММ (медиана ОВ для группы высокого риска М-МСИ составила 15,5 мес, для группы стандартного риска — 60 мес; $\chi^2 = 58$; $p < 0,016$) (рис. 4).

В целях дополнительного подтверждения прогностического значения предлагаемой шкалы М-МСИ выполнено построение ROC-кривой, позволяющей найти величину с оптимальным соотношением

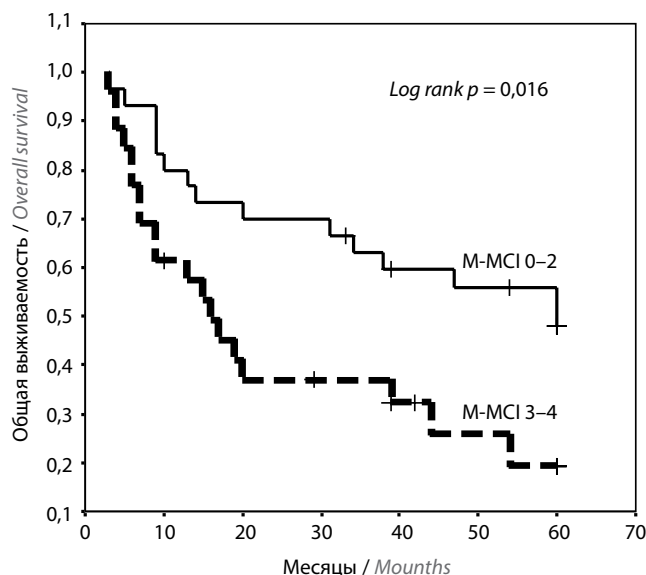


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов с множественной миеломой в зависимости от групп риска модифицированного индекса коморбидности миеломы (M-MCI). M-MCI 0–2 – группа стандартного риска по M-MCI; M-MCI 3–4 – группа высокого риска по M-MCI

Fig. 4. Overall survival of patients with multiple myeloma depending on the risk groups by modified myeloma comorbidity index (M-MCI). M-MCI 0–2 – standard risk group by M-MCI, M-MCI 3–4 – high risk group by M-MCI

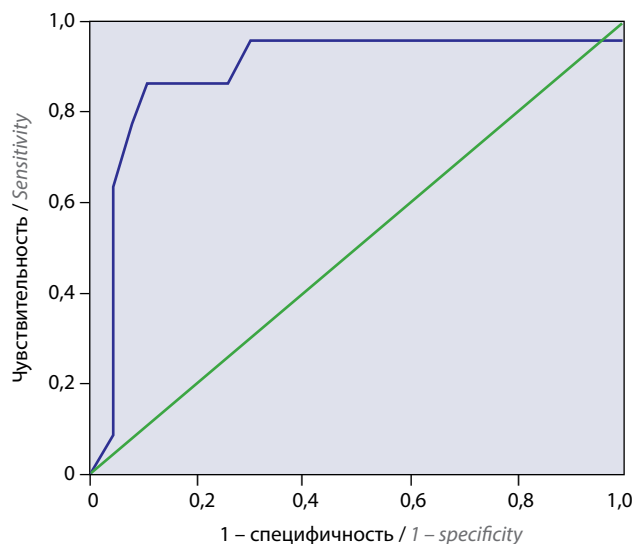


Рис. 5. ROC-кривая для модифицированного индекса коморбидности миеломы (M-MCI) в отношении неблагоприятного исхода множественной миеломы (площадь под кривой 0,888; 95 % доверительный интервал 0,843–0,936; $p < 0,001$)

Fig. 5. ROC curve for the modified myeloma comorbidity index (M-MCI) in relation to the adverse outcome of multiple myeloma (area under ROC curve 0.888; 95 % confidence interval 0.843–0.936; $p < 0.001$)

чувствительности и специфичности в отношении прогнозирования изучаемого события (в случае нашего исследования – наступление неблагоприятного исхода ММ). Достоверность прогностической шкалы оценивали по расчету AUC, величина которой в идеальной модели равна 1.

Результаты ROC-анализа, отображенные на рис. 5, свидетельствуют о высокой прогностической значи-

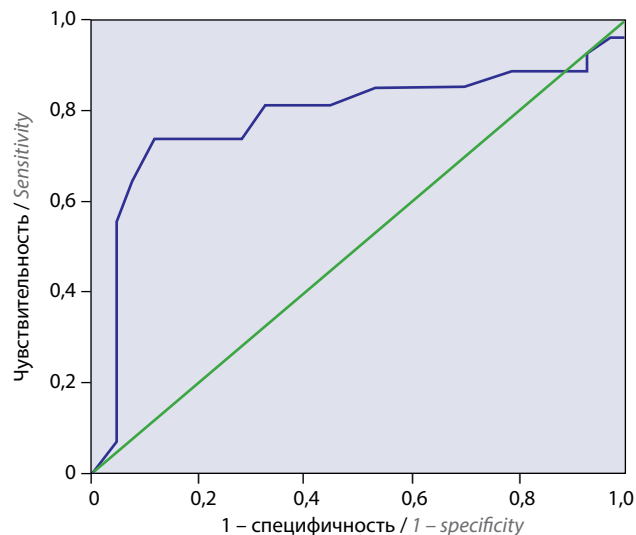


Рис. 6. ROC-кривая для индекса коморбидности миеломы (MCI) в отношении неблагоприятного исхода множественной миеломы (площадь под кривой 0,686; 95 % доверительный интервал 0,571–0,721; $p < 0,001$)

Fig. 6. ROC curve for the myeloma comorbidity index (MCI) in relation to the adverse outcome of multiple myeloma (area under ROC curve 0.686; 95 % confidence interval 0.571–0.721; $p < 0.001$)

мости анализируемой шкалы M-MCI, так как построенная кривая не пересекает диагональ абсолютно неинформативного теста и AUC составляет 0,888 (95 % ДИ 0,843–0,936; $p < 0,001$).

Для сравнения прогностической значимости предлагаемой шкалы M-MCI и прототипа проводили построение ROC-кривой для MCI и сравнивали показатели AUC обеих шкал. Полученные результаты продемонстрировали, что предлагаемая новая прогностическая модель превосходит по точности шкалу MCI: AUC для MCI составила 0,686 (95 % ДИ 0,571–0,721; $p < 0,001$), для M-MCI – 0,888 (95 % ДИ 0,843–0,936; $p < 0,001$), различия были достоверны ($p < 0,005$) (рис. 6).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что предлагаемая новая прогностическая шкала M-MCI по своей прогностической значимости в предсказании исхода ММ превосходит прототип ($\chi^2 = 58$ (M-MCI) против $\chi^2 = 42$ (MCI); $p < 0,001$) и может быть использована у пациентов с ММ на этапе первичной диагностики заболевания для их распределения в группы благоприятного и неблагоприятного прогноза выживаемости в целях индивидуализации лечения.

Обсуждение

В целях увеличения прогностической значимости в отношении предсказания исхода ММ нами была проведена модификация MCI с помощью добавления дополнительной переменной, отражающей биологические свойства опухоли – соотношения СЛП к/л $< 0,04$ или > 65 , прогностическая значимость которой была доказана в нашем исследовании и исследованиях других авторов.

Метод создания предлагаемой нами прогностической шкалы М-МСИ основывался на выборе независимых прогностических факторов неблагоприятного исхода с последующим присвоением каждому из них определенного веса согласно значениям ОШ, полученным в регрессионном анализе Кокса. В результате проведенного анализа в предлагаемую модель вошли 4 фактора неблагоприятного прогноза с практически равнозначными значениями ОШ, которым был присвоен одинаковый вес, равный 1 баллу (СКФ ≤ 30 мл/мин/1,73 м² (по формуле СКД-EPI), общее состояние по шкале Карновского ≤ 70 %, ХОБЛ со средней и тяжелой степенями бронхиальной обструкции, а также соотношение СЛЦ к/λ $< 0,04$ или > 65).

Шкала М-МСИ предполагает выделение 2 групп риска, достоверно различающихся по показателям ОВ. Группу высокого риска (медиана ОВ 15,5 мес) составляют пациенты, у которых есть 3 и более показателя М-МСИ (≥ 3 балла), у этой категории больных оправдано снижение интенсивности терапии или редукция доз, используемых в курсах химиотерапии препаратов, во избежание излишней токсичности. Группу стандартного риска (медиана ОВ 60 мес) составляют пациенты с числом баллов от 0 до 2, им показана стандартная терапия по программам, соответствующим возрастной группе.

По своей прогностической значимости в предсказании неблагоприятного исхода предлагаемая шкала М-МСИ превосходит свой прототип (в группе высокого риска согласно М-МСИ медиана ОВ составила 15,5 мес по сравнению с 20 мес согласно МСИ; в группе стандартного риска медиана ОВ составила 60 и 50 мес соответственно; $\chi^2 = 58$ (М-МСИ) против $\chi^2 = 42$ (МСИ); $p < 0,001$). Полученные результаты указывают на то, что предлагаемая шкала М-МСИ более точно распределяет пациентов в группу высокого риска по сравнению с МСИ, что позволяет проводить более точную оценку физического состояния пациентов и может помочь с выбором оптимального лечения для улучшения его переносимости и снижения токсичности.

Достоинством представленной прогностической шкалы является простота определения предлагаемых прогностических факторов. Так, 2 из 4 маркеров

шкалы М-МСИ (СКФ ≤ 30 мл/мин/1,73 м² (по формуле СКД-EPI), соотношение СЛЦ к/λ $< 0,04$ или > 65) являются количественными, относительно недорогими и определяются в сыворотке крови в клинической лаборатории у всех пациентов с впервые диагностированной ММ в реальной клинической практике. Оценка 2 других показателей также не вызывает сложностей в реальной клинической практике: шкала Карновского доступна в онлайн-режиме в виде интерактивного приложения и проста в интерпретации; исследование ОФВ₁ для определения степени тяжести бронхиальной обструкции при ХОБЛ доступно в рамках проведения обычной спирометрии. Кроме этого, информацию о наличии и тяжести сопутствующих заболеваний, а именно ХОБЛ, можно найти в медицинской документации пациента. Для расчета наиболее информативного в настоящее время пересмотренного индекса коморбидности ММ (R-МСИ) помимо определения СКФ, общего состояния по шкале Карновского, степени тяжести бронхиальной обструкции при ХОБЛ необходимо исследование инструментальной активности повседневной жизни (IADL) и цитогенетических аномалий, которое трудоемко, дорого и мало доступно большинству российских пациентов.

Предлагаемая прогностическая шкала создана на основе данных, полученных от российских пациентов, на независимой группе больных в реальной клинической практике, что усиливает ее практическую значимость, в то время как ее прототипы были апробированы и валидированы в основном на когортах пациентов из клинических исследований в зарубежных клиниках.

Заключение

Модифицированный индекс коморбидности ММ (М-МСИ), оценивающий риск неблагоприятного исхода ММ на этапе первичной диагностики заболевания, в зависимости от соматического статуса пациента и биологических характеристик болезни позволяет повысить достоверность предсказываемого события, что будет способствовать оптимальному распределению пациентов на терапевтические группы в целях повышения эффективности терапии и выживаемости больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Plummer C., Driessen C., Szabo Z. et al. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2019;9(3):26. DOI: 10.1038/s41408-019-0183-y.
2. Engelhardt M., Terpos E., Kleber M. et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2014;99(2):232–42. DOI: 10.3324/haematol.2013.099358.
3. Lohr J.G., Stojanov P., Carter S.L. et al. Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy. *Cancer Cell* 2014;25(1):91–101. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.12.015.
4. Ludwig H., Sonneveld P., Davies F. et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *Oncologist* 2014;19(8):829–44. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0042.
5. Palumbo A., Bringhen S., Ludwig H. et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2011;118(17):4519–29. DOI: 10.1182/blood-2011-06-358812.
6. Bringhen S., Mateos M.V., Zweegman S. et al. Age and organ damage correlate with

- poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials. *Haematologica* 2013;98(6):980–7. DOI: 10.3324/haematol.2012.075051.
7. Bila J., Jelacic J., Djurasinovic V. et al. Prognostic effect of comorbidity indices in elderly patients with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15(7):416–9. DOI: 10.1016/j.clml.2015.03.004.
 8. Onec B., Okutan H., Albayrak M. et al. Comparative evaluation of common comorbidity scores and Freiburger comorbidity index as prognostic variables in a real life multiple myeloma population. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2016;32(4):424–30. DOI: 10.1007/s12288-015-0618-y.
 9. Zhong Y.P., Zhang Y.Z., Liao A.J. et al. Geriatric assessment to predict survival and risk of serious adverse events in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: a multicenter study in China. *Chin Med J* 2017;130(2):130–4. DOI: 10.4103/0366-6999.197977.
 10. Williams G.R., Mackenzie A., Magnuson A. et al. Comorbidity in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol* 2016;7(4):249–57. DOI: 10.1016/j.jgo.2015.12.002.
 11. Mohammadi M., Cao Y., Glimelius I. et al. The impact of comorbid disease history on all-cause and cancer-specific mortality in myeloid leukemia and myeloma – a Swedish population-based study. *BMC Cancer* 2015;15:850. DOI: 10.1186/s12885-015-1857-x.
 12. Greipp P.R., Miguel J.S., Durie B.G. et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412–20. DOI: 10.1200/jco.2005.04.242.
 13. Duri B.G., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36(3):842–54. DOI: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cnrc2820360303>3.0.co;2-u.
 14. Ruiz M., Reske T., Cefalu C., Estrada J. Management of elderly and frail elderly cancer patients: the importance of comprehensive geriatrics assessment and the need for guidelines. *Am J Med Sci* 2013;346(1):66–9. DOI: 10.1097/maj.0b013e31826d59aa.
 15. Garcia de Veas Silva J.L., Guitarte C., Bermudo, Valladares P. Menéndez et al. Prognostic value of serum free light chains measurements in multiple myeloma patients. *PLoS One* 2016;11(11):0166841. DOI: 10.1371/journal.pone.0166841.
 16. Iwama K.I., Chihara D., Tsuda K. et al. Normalization of free light chain kappa/lambda ratio is a robust prognostic indicator of favorable outcome in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2013;90(2):134–41. DOI: 10.1111/ejh.12050.
 17. Kapoor P., Kumar S.K., Dispenzieri A. et al. Importance of achieving stringent complete response after autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2013;31(36):4529–35. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.0086.
 18. Radocha J., Pour L., Pika T. et al. Multicentered patient-based evidence of the role of free light chain ratio normalization in multiple myeloma disease relapse. *Eur J Haematol* 2016;96(2):119–27. DOI: 10.1111/ejh.12556.
 19. Paiva B., Martinez-Lopez J., Vidriales M.B. et al. Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29(12):1627–33. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.1967.
 20. Alhaj Moustafa M., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. et al. Utility of serum free light chain measurements in multiple myeloma patients not achieving complete response to therapy. *Leukemia* 2015;29(10):2033–8. DOI: 10.1038/leu.2015.118.
 21. Linn B.S., Linn M.W., Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc* 1968;16(5):622–6. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1968.tb02103.x.
 22. Miller M., Towers A. A manual of guidelines for scoring the cumulative illness rating scale for geriatrics (CIRS-G). Pittsburgh, Pennsylvania, 1991. Available at: http://www.anq.ch/fileadmin/redaktion/deutsch/20121211_CIRSG_Manual_E.pdf.
 23. Sorror M.L., Maris M.B., Storb R. et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106(8):2912–9. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2004.
 24. Kaplan M.H., Feinstein A.R. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis* 1974;27(7–8):387–404. DOI: 10.1016/0021-9681(74)90017-4.
 25. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373–83. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
 26. Kleber M., Ihorst G., Terhorst M. et al. Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM-comorbidity score. *Blood Cancer J* 2011;1(9):35. DOI: 10.1038/bcj.2011.34.
 27. Engelhardt M., Dold S.M., Ihorst G. et al. Geriatric assessment in multiple myeloma patients: validation of the International Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores. *Haematologica* 2016;101(9):1110–9. DOI: 10.3324/haematol.2016.148189.
 28. Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111(5):2516–20. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116129.
 29. Mey U.J., Leitner C., Driessen C. et al. Improved survival of older patients with multiple myeloma in the era of novel agents. *Hematol Oncol* 2016;34:217–23. DOI: 10.1002/hon.2205.
 30. 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;15:538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
 31. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология* 2016;61(1 Прил. 2):1–24. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1. [Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Pokrovskaya O.S. et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Gematologiya i transfuziologiya* = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2016;61(1 Suppl 2):1–24. (In Russ.)].
 32. Скворцова Н.В., Поспелова Т.И., Хальзов К.В. и др. Прогностическое значение сыровоточных свободных легких цепей иммуноглобулинов при множественной миеломе в реальной клинической практике. *Сибирский медицинский журнал* 2020;(2):4–19. [Skvortsova N.V., Pospelova T.I., Khalzov K.V. et al. The prognostic value of serum free light chains of immunoglobulins in multiple myeloma in real clinical practice. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* = The Siberian Medical Journal 2020;(2):4–19. (In Russ.)].
 33. Kleber M., Ihorst G., Gross B. et al. Validation of the Freiburg Comorbidity Index in 466 multiple myeloma patients and combination with the international staging system are highly predictive for outcome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13(5):541–51. DOI: 10.1016/j.clml.2013.03.013.
 34. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid S.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604–12. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.

Вклад авторов

Н.В. Сковцова: разработка дизайна и концепции исследования, сбор и обработка данных, написание текста рукописи, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, окончательное одобрение рукописи;

И.Б. Ковынев, К.В. Хальзов: окончательное одобрение рукописи;

А.Б. Логинова: обзор публикаций по теме статьи, окончательное одобрение рукописи;

Т.И. Поспелова: разработка дизайна и концепции исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

N.V. Skvortsova: concept and design development, data collection and processing, article writing, data analysis and interpretation, review of publications on the article topic, final approval of the article;

I.B. Kovynev, K.V. Halzov: final approval of the article;

A.B. Loginova: review of publications on the article topic, final approval of the article;

T.I. Pospelova: concept and design development, data analysis and interpretation, final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.В. Сковцова / N.V. Skvortsova: <https://orcid.org/0000-0001-6938-3802>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Протокол № 58 от 26.11.2013.

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 Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 58 dated 26.11.2013.

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

Периферическая Т-клеточная лимфома кожи неуточненная: трудности диагностики

О.Ю. Олисова, Е.Ю. Вертиева, Д.Р. Амшинская, М.Г. Лекайон, Е.В. Грекова

Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 4. стр. 1

Контакты: Джессика Рафаиловна Амшинская dr.jessika@yandex.ru

Периферические Т-клеточные лимфомы кожи неуточненные (ПТКЛн) имеют агрессивное, угрожающее жизни течение. Пятилетняя выживаемость составляет менее 20 %, что может быть связано с несвоевременной диагностикой. ПТКЛн могут гистологически и иммунофенотипически имитировать другие Т-клеточные лимфомы кожи, в том числе грибовидный микоз, в связи с чем правильный диагноз устанавливается чаще всего на поздних стадиях заболевания. Представляем клинический случай ПТКЛн, ошибочно диагностируемой как грибовидный микоз.

Ключевые слова: лимфома, Т-клеточная лимфома, периферическая Т-клеточная лимфома кожи неуточненная, грибовидный микоз

Для цитирования: Олисова О.Ю., Вертиева Е.Ю., Амшинская Д.Р. и др. Периферическая Т-клеточная лимфома кожи неуточненная: трудности диагностики. Онкогематология 2020;15(3):63–6.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-63-66



Unspecified skin peripheral T-cell lymphoma: diagnostic difficulties

O. Yu. Olisova, E. Yu. Vertieva, D. R. Amshinskaya, M. G. Lecaillon, E. V. Grekova

Department Skin and Venereal Diseases named after V.A. Rakhmanov, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); 4, Build. 1 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia

Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS) have an aggressive, life-threatening course. 5-year survival rate is less than 20 %, which may be due to not timely diagnosis. PTCL-NOS can histologically and immunophenotypically mimic other T-cell lymphomas of the skin, including mycosis fungoides. In this connection, the correct diagnosis is most often established in the late stages of the disease. We present a clinical case of PTCL-NOS misdiagnosed as mycosis fungoides.

Key words: lymphoma, T-cell lymphoma, cutaneous peripheral T-cell lymphomas, not otherwise specified, mycosis fungoides

For citation: Olisova O. Yu., Vertieva E. Yu., Amshinskaya D. R. et al. Unspecified skin peripheral T-cell lymphoma: diagnostic difficulties. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(3):63–6. (In Russ.).

Введение

Термином «периферические Т-клеточные лимфомы» (ПТКЛ) обозначают опухоли, происходящие из зрелых (посттимических) Т-лимфоцитов и НК-клеток. Это редкое заболевание представляет собой гетерогенную группу неходжкинских лимфом и составляет 5–20 % всех неходжкинских лимфом кожи [1]. Наиболее частой нозологической формой является ПТКЛ неуточненная (ПТКЛн), составляющая 26 % всех ПТКЛ. ПТКЛн имеет агрессивное, угрожающее жизни течение. Пятилетняя выживаемость составляет менее 20 %, что может быть связано с несвоевременной диагностикой. ПТКЛн может гистологически и иммунофенотипически имитировать другие Т-клеточные лимфомы кожи (ТКЛК), в том числе грибовидный микоз (ГМ), в связи с чем правильный диагноз устанавливается чаще всего на поздних стадиях заболевания [2, 3].

Представляем клинический случай ПТКЛн, ошибочно диагностируемой как ГМ.

Клинический случай

Пациент К., 47 лет, поступил в клинику с диагнозом ТКЛК, ГМ. При поступлении клиническая картина была представлена пятнами, инфильтрированными бляшками и узлами, некоторые из них изъязвлялись. Верхние и нижние конечности отечны. Субъективные ощущения, в том числе зуд, отсутствовали (рис. 1). Пациент отмечал снижение массы тела до 10 кг за последние полгода. При осмотре выявлены риноррея, увеличение миндалин, неприятный запах изо рта (галитоз), чувствительность верхнечелюстной пазухи, генерализованная лимфаденопатия. При поступлении пациенту была проведена компьютерная томография органов брюшной полости, по результатам которой специфических изменений внутренних органов не обнаружено.

Из анамнеза известно, что клиническая картина развилась в течение 4 лет (с 2014 г.) на фоне постоянного приема препаратов народной медицины (названия препаратов пациент не смог указать). Первые высыпания были представлены шелушащимися пятнами на коже кистей без субъективных ощущений. В 2016 г., когда высыпания распространились на кожу туловища, пациент обратился в частную клинику, где ему был поставлен диагноз псориаза, проведен курс ПУВА-терапии № 18 с положительным эффектом в виде полного регресса высыпаний. Однако через полгода вновь появились генерализованные высыпания, выполнена биопсия кожи, по результатам которой установлен диагноз лимфомы кожи. От лечения пациент отказался. В 2017 г. больной стал отмечать появление бляшек и узлов, в связи с чем дерматологом были назначены ПУВА-терапия № 10 и изотретиноин 80 мг/сут без положительной динамики. Пациент стал отмечать появление отеков верхних и нижних конечностей, увеличение количества и размеров бляшек.

Выполнено иммуногистохимическое исследование кожи, по результатам которого обнаружены резко выраженная экспрессия CD4⁺ и умеренно выраженная экспрессия CD7⁺ (рис. 2). Индекс пролиферативной активности по Ki-67 — около 10 %. Также проведено определение клональности по генам γ -цепи T-клеточного рецептора, которое выявило 2 T-клеточных клон с перестроением локусов TCRG и TCRB. Таким образом, диагноз ТКЛК (ГМ) был подтвержден.

Пациенту проведена ПУВА-терапия № 15, назначен преднизолон 40 мг/сут с положительным эффектом в виде уплощения узлов, рассасывания бляшек и побледнения пятен (рис. 3). Однако узел, локализуемый в области стопы, продолжал увеличиваться и изъязвляться (рис. 4). Отмечались повышение температуры тела до субфебрильных значений и ночные поты. В биохимическом анализе крови наблюдалось повышение уровня лактатдегидрогеназы до 483 Ед/л (норма 135–240 Ед/л). Повторно было проведено КТ-исследование органов брюшной полости, по результатам которого выявлены очаговые



Рис. 1. Внешний вид пациента К. до лечения
Fig. 1. Patient K.: appearance before treatment

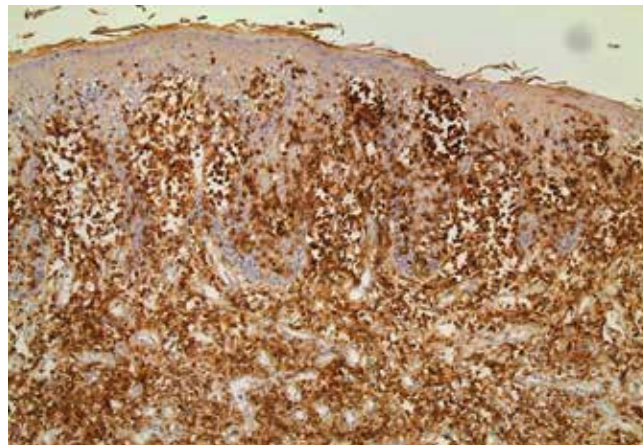


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование биоптата кожи. Многочисленные эпидермотропные лимфоциты образуют скопление преимущественно с иммунофенотипом CD4⁺

Fig. 2. Skin biopsy: immunohistochemistry. Numerous epidermotropic lymphocytes form a cluster mainly with CD4⁺ immunophenotype



Рис. 3. Внешний вид пациента К. после лечения
Fig. 3. Patient K.: appearance after treatment

уплотнения в легких, гепато- и спленомегалия, не определяющиеся за месяц до этого. От биопсии очагов уплотнения пациент отказался.

С учетом клинической картины, результатов проведенной КТ, агрессивного характера процесса, плохо поддающегося терапии, нетипичной картины иммуногистохимического исследования, а также данных литературы диагноз ГМ был изменен на ПТКЛн.

Пациент был направлен к гематологам для проведения курса химиотерапии, однако от лечения он отказался. Заболевание прогрессировало, на коже возникли новые высыпания, которые быстро изъязвлялись. В связи с тяжелым психологическим состоянием общение с пациентом было затруднено по его инициативе, и связь с ним была потеряна.

Обсуждение

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения и Европейской организации по исследованию и лечению рака диагноз ПТКЛн устанавливается при исключении других Т-клеточных лимфом.



Рис. 4. Узел на стопе, не поддающийся терапии, со склонностью к распаду
Fig. 4. Node on the foot that does not respond to therapy, with a tendency to decay

Дифференциальная диагностика должна проводиться с такими заболеваниями, как ГМ, первичная анапластическая CD30⁺-крупноклеточная ТКЛК, экстра nodальная NK-/Т-клеточная лимфома назального типа, первичная кожная γ/δ -позитивная Т-клеточная лимфома, первичная CD4⁺-ТКЛК из мелких и средних клеток [4, 5].

Факторы риска для ПТКЛн не были четко определены. По данным литературы, курение, иммуносупрессия, употребление химических веществ, таких как растворители, пестициды, а также наличие у пациента вируса Эпштейна–Барр могут рассматриваться в качестве триггеров [2], что, однако, не было выявлено в нашем случае.

По данным литературы, в клинической картине чаще всего наблюдаются генерализованные высыпания в виде бляшек и узлов, которые впоследствии могут изъязвляться. Высыпания сопровождаются лихорадкой, снижением массы тела, ночными потами и умеренным зудом. Возможны легкая анемия, тромбоцитопения. Характерными являются повышение уровня лактатдегидрогеназы, гиперэозинофилия, а также гепато- и спленомегалия [2, 5].

Иммунофенотип ПТКЛн характеризуется экспрессией Т-клеточных антигенов CD2, CD3, CD4, CD5,

CD7, CD8 с признаками aberrантности иммунофенотипа (утратой некоторых из них), часть клеток может экспрессировать CD30. ПТКЛн чаще имеет иммунофенотип CD4⁺/CD8⁻. Вариант CD4⁻/CD8⁺ встречается приблизительно в 6–12 % случаев [6].

Терапией выбора при ПТКЛн считаются циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон. Может применяться химиотерапия с использованием схем лечения для высокодифференцированных Т-клеточных неходжкинских лимфом, а также возможно назначение альтернативных методов лечения моноклональными антителами. Имеются данные об использовании ПУВА-терапии в лечении ПТКЛн. Однако нет единого мнения об оптимальной терапии, так как стандарты лечения ПТКЛн находятся в стадии разработки. Раннее выявление и начало терапии улучшают прогноз для больного [7, 8].

Заключение

Атипичное, агрессивное течение ТКЛК требует проведения дифференциальной диагностики с ПТКЛн. При выявлении ПТКЛн пациент должен быть направлен к онкогематологам для подбора индивидуального лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Доронин В.А. Т-клеточные лимфомы: возможности терапии при ограниченном выборе. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2013;6(2): 127–38. [Doronin V.A. T-cell lymphomas: therapeutic possibilities for a limited choice. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Hematology Oncology. Basic Research and Clinical Practice 2013;6(2):127–38. (In Russ.)].
2. Tolkachjov S.N., Weenig R.H., Comfere N.I. Cutaneous peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a single-center prognostic analysis. J Am Acad Dermatol 2016;75(5):992–9. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.06.011.
3. Singh A., Bhagat M., Siddiqui A.D., Thapa S.S. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: an unusual presentation of a rare lymphoma. Cureus 2019;11(1):e3813. DOI: 10.7759/cureus.3813.
4. Willemze R., Cerroni L., Kempf W. et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood 2019;133(16):1703–14. DOI: 10.1182/blood-2018-11-881268.
5. Aderhold K., Carpenter L., Brown K., Donato A. Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified:

- a rapidly progressive variant of cutaneous T-cell lymphoma. Case Rep Oncol Med 2015;2015:429068.
DOI: 10.1155/2015/429068.
6. Kempf W., Rozati S., Kerl K. et al. Cutaneous peripheral T-cell lymphomas, unspecified/NOS and rare subtypes: a heterogeneous group of challenging cutaneous lymphomas. G Ital Dermatol Venereol 2012;147(6):553–62.
7. Moskowitz A.J., Lunning M.A., Horwitz S.M. How I treat the peripheral T-Cell lymphomas. Blood 2014;123(17):2636–44.
DOI: 10.1182/Blood-2013-12-516245.
8. Dearden C.E., Johnson R., Pettengell R. et al. Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphoma). Br J Haematol 2011;153(4):451–85.
DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08651.x.

Вклад авторов

О.Ю. Олисова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание части текста рукописи;
Е.Ю. Вертиева: получение и анализ данных;
Д.Р. Амшинская: получение и анализ данных, написание части текста рукописи, оформление иллюстративного материала;
М.Г. Лекайон: написание части текста рукописи, подготовка части иллюстративного материала;
Е.В. Грекова: получение данных, оформление иллюстративного материала.

Authors' contributions

O.Yu. Olisova: research design development, review of publications on the article topic, manuscript writing;
E.Yu. Vertieva: data collection and analysis;
D.R. Amshinskaya: data collection and analysis, manuscript writing, illustrations design;
M.G. Lecaillon: manuscript writing, illustrations design;
E.V. Grekova: data collection, illustrations design.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Ю. Олисова / O.Yu. Olisova: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>
Е.Ю. Вертиева / E.Yu. Vertieva: <https://orcid.org/0000-0002-1088-2911>
Д.Р. Амшинская / D.R. Amshinskaya: <https://orcid.org/0000-0002-3907-2189>
М.Г. Лекайон / M.G. Lecaillon: <https://orcid.org/0000-0003-4767-3002>
Е.В. Грекова / E.V. Grekova: <https://orcid.org/0000-0002-7968-9829>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. 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.

Паранеопластическая эндокринопатия при болезни Кастлемана и POEMS-синдроме

В.И. Один¹, А.С. Поляков¹, А.В. Ковалев¹, С.В. Бондарчук¹, В.В. Тыренко¹,
А.М. Михайлов², Т.Ю. Боговская³

¹Кафедра и клиника факультетской терапии им. С.П. Боткина ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, лит. А;

²кафедра госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 199106 Санкт-Петербург, В.О., Большой проспект, 85;

³ООО «ЛабТест»; Россия, 195197 Санкт-Петербург, ул. Минеральная 13, лит. А

Контакты: Виталий Иванович Один OdinVitali@mail.ru

POEMS-синдром (P — полинейропатия, O — органомегалия, E — эндокринопатия, M — моноклональная гаммапатия, S — изменения кожи), ассоциированный с болезнью Кастлемана, моноклональной гаммапатией неясного значения, симптоматическими гемобластозами, системным амилоидозом, системными аутоиммунными заболеваниями, — редкий паранеопластический синдром, характеризующийся развитием полинейропатии, органомегалии, эндокринопатии, моноклональной гаммапатии и изменений кожи. Медленное развитие и неспецифичность большинства клинических проявлений, недостаточная информированность врачей различных специальностей являются основными причинами позднего обращения за медицинской помощью и длительного, иногда многолетнего, диагностического поиска. Даже после установки диагноза применение современных методов иммуносупрессивной, иммуномодулирующей или противоопухолевой терапии существенно ограничивается сложностями таксономической рубрификации диагноза, отсутствием единых терапевтических подходов и связанными с этим нерешенными вопросами профилактики и лекарственного обеспечения больных. В статье представлен обзор основных сведений о патогенезе и клинических проявлениях POEMS-синдрома. На примере пациента с болезнью Кастлемана продемонстрированы сложности первичной диагностики POEMS-синдрома и проблемы междисциплинарного взаимодействия врачей различных специальностей. Проанализировано значение эндокринных нарушений в диагностике и планировании терапии.

Ключевые слова: POEMS-синдром, болезнь Кастлемана, паранеопластическая эндокринопатия, эндокринопатия, тестостерон, гипогонадизм, гипотиреоз, дермопатия, нейропатия, VEGF

Для цитирования: Один В.И., Поляков А.С., Ковалев А.В. и др. Паранеопластическая эндокринопатия при болезни Кастлемана и POEMS-синдроме. Онкогематология 2020;15(3):67–79.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-67-79



Paraneoplastic endocrinopathy in Castleman disease and POEMS syndrome

V.I. Odin¹, A.S. Polyakov¹, A.V. Kovalev¹, S.V. Bondarchuk¹, V.V. Tyrenko¹, A.M. Mykhailov², T.Yu. Bogovskaya³

¹Department and Clinic of Faculty Therapy named after S.P. Botkin, C.M. Kirov Military Medical Academy, Russian Defense Ministry; 6, Lit. A Akademika Lebedeva St., Saint-Petersburg 194044, Russia;

²Department of Hospital Therapy and Cardiology named after M.S. Kushakovsky, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 85 Bol'shoy Prospekt, V.I., Saint-Petersburg 199106, Russia;

³LabTest; 13, Lit. A Mineral'naya St., Saint-Petersburg 195197, Russia

Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, skin changes (POEMS) syndrome is a rare paraneoplastic syndrome associated with Castleman disease, monoclonal gammopathy of undetermined significance, symptomatic hemoblastosis or systemic autoimmune diseases. Slow development, nonspecificity of most clinical manifestations and lack of awareness of physicians are the main reasons for the late access to medical care and a long, sometimes many years, diagnostic search. Even after diagnosis, the use of modern methods of immunosuppressive, immunomodulating or antitumor therapy is significantly limited by the difficulties of taxonomic classification of the diagnosis, the lack of unified therapeutic approaches, and related unresolved issues of profiling and drug provision of patients. The article provides an overview of the basic information about the pathogenesis and clinical manifestations of POEMS syndrome. Using the example of a patient with Castleman's disease, the difficulties of primary diagnosis of POEMS syndrome and the problems of interdisciplinary interaction of doctors of various specialties are demonstrated. The significance of endocrine disorders in the diagnosis and treatment planning is analyzed.

Key words: POEMS-syndrome, Castleman disease, paraneoplastic endocrinopathy, endocrinopathy, testosterone, hypogonadism, hypothyroidism, dermatopathy, neuropathy, VEGF

For citation: Odin V.I., Polyakov A.S., Kovalev A.V. et al. Paraneoplastic endocrinopathy in Castleman disease and POEMS syndrome. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(3):67–79. (In Russ.).

Введение

POEMS-синдром (P — полинейропатия, O — органомегалия, E — эндокринопатия, M — моноклональная гаммапатия, S — изменения кожи) — редко встречающийся полиорганный паранеопластический синдром, связанный с дискразией плазматических клеток. Другие эпонимические названия данного синдрома — синдром Такацуки, Кроу—Фуказа, PEP-синдром (P — дискразия плазматических клеток, E — эндокринопатия, P — полинейропатия). Впервые акроним POEMS был введен P. Bardwick и соавт. в 1980 г. [1]. Однако первое описание пациентов с плазмоцитомой и полинейропатией, а также с гиперпигментацией кожи, феноменом «белых ногтей», лимфаденопатией и кахексией привел R.S. Crow в 1958 г. [2]. В 1968 г. в Японии под руководством Fukase был опубликован клинический случай пациента с полинейропатией, органомегалией, анасаркой, изменениями кожи, эндокринопатией, дисглобулинемией в сочетании с плазмоцитомой [3]. В 1980 г. S. Saikawa предложил название «PEP-синдром» (P — своеобразный прогрессирующий полиневрит, E — отеки, P — плазмоклеточная дискразия) [4]. H. Driedger и соавт. в 1980 г. ввели название «синдром Такацуки» [5] в честь японского исследователя K. Takatsuki, описавшего в 1977 г. более 30 случаев пациентов с плазмоклеточной дискразией, полинейропатией и эндокринопатией [6]. В 1984 г. T. Nakanishi и соавт. на основании изучения 91 клинического случая предложили название «синдром Кроу—Фуказа» (Crow—Fukase) в честь истинных первооткрывателей [7]. Вклад, внесенный в те годы японскими учеными в исследование POEMS-синдрома, привел к появлению термина «японская системная болезнь», однако последующие исследования данной нозологической формы в других странах изменили представление о распространенности заболевания в мире [8].

Клинически POEMS-синдром кроме полинейропатии, органомегалии, эндокринопатии, моноклональной гаммапатии и изменений кожи также включает отечный синдром, остеосклероз, тромбоцитоз или тромбоцитопению, повышенный уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и нарушение функции внешнего дыхания [9, 10].

Наиболее часто возникновение POEMS ассоциируется с множественной миеломой, болезнью Вальденстрема, лимфоплазмочитарной лимфомой или другими секретирующими парапротеин новообразованиями. При этом развитие клинической картины POEMS может на несколько лет опережать развитие симптоматической формы гемобластоza. Без патоморфологического выявления опухолевого субстрата признаками клональности могут служить цитогенетические изменения, в частности аномалии хромосомы 13, но в целом молекулярно-генетические изменения в плазматических клетках при POEMS-синдроме совпадают с таковыми при множественной миеломе, но отличаются по частоте отдельных вариантов [11, 12] или об-

наруживаемым при экзомном секвенировании мутациям в генах *KLHL6*, *LTB*, *EHD1*, *EML4*, *HEPHL2*, *HIPK2* и *PCDH10* [13].

При отсутствии предполагаемого паранеопластического генеза POEMS плазмоклеточная дискразия и секреция парапротеина (более чем в 95 % случаях гаммапатия с легкими λ -цепями иммуноглобулинов G (IgG)) ассоциируются с иммунопатологическими процессами, генез которых не вполне изучен [14, 15]. В таких случаях POEMS-синдром может рассматриваться как компонент системного аутоиммунного заболевания или даже как условно самостоятельная нозология. При изолированном POEMS-синдроме доминирующими симптомами являются нейропатия, эндокринная дисфункция и отечный синдром, а не гематологические цитопенические синдромы, оссалгии, почечная недостаточность, характерные для парапротеинемических гемобластозов [16].

Патогенетические аспекты

Определенная роль в формировании POEMS-синдрома принадлежит увеличенной продукции VEGF. Считается, что интерлейкин (IL) 1 β и IL-6, взаимодействуя с рецепторами на детерминированных клетках, стимулируют образование VEGF [17]. Также имеются данные о корреляции уровня IL-12 с тяжестью заболевания [18]. По мнению других авторов, возникновение POEMS-синдрома связано с активацией провоспалительной части системы цитокинов: IL-1, IL-3, IL-6, IL-11, фактора некроза опухоли α , а также с депрессией синтеза трансформирующего фактора роста β [19]. По современным представлениям, уровень VEGF коррелирует с тяжестью заболевания [20–29]. Данный цитокин может являться ключевым патогенетическим фактором, что подтверждают некоторые результаты анти-VEGF-терапии [30–36]. Известно, что VEGF, воздействуя на рецепторы эндотелиоцитов, вызывает быстрое и обратимое увеличение проницаемости сосудов, кроме того, он играет важную роль в ангиогенезе, что предположительно и приводит к органомегалии, отечному синдрому и появлению гемангиом кожи. Данный цитокин экспрессируется остеобластами, макрофагами, опухолевыми клетками [17] (включая плазматические [37, 38]), а также мегакариоцитами и тромбоцитами [39].

В эксперименте на плазматических клетках у пациентов с POEMS-синдромом C. Wang и соавт. продемонстрировали, что плазматические клетки имеют более высокие уровни экспрессии матричной РНК VEGF, чем CD138-негативные клетки [40]. Также было выявлено, что как поликлональные, так и моноклональные плазматические клетки костного мозга имеют сходно высокие уровни внутриклеточного VEGF, при этом моноклональные плазматические клетки имеют более высокие уровни внутриклеточной экспрессии IL-6.

Патогенез полинейропатии в рамках POEMS-синдрома связан с отложением иммунных комплексов

в *vasa nervorum* и эпинеурии, что, в свою очередь, вызывает активацию местного иммунного ответа, высвобождение провоспалительных цитокинов, образование хемоаттрактантов и миграцию нейтрофилов. Разрушение эндотелиального слоя в мелкокалиберных *vasa nervorum* приводит к проникновению через гематоневральный барьер свободных радикалов и матричных металлопротеиназ, разрушающих миелин [41].

Причины эндокринной дисфункции при POEMS, по-видимому, носят функциональный, а не органический характер. До сих пор при этом синдроме не выявлено циркулирующих антител к гормонам или специфическим гормональным рецепторам [42]. При аутопсии пациентов с POEMS-синдромом не было обнаружено нарушений структуры эндокринных желез [43]. Вероятной причиной эндокринных нарушений является ингибирующее воздействие вышеописанных цитокинов [19].

Поражение кожи, в свою очередь, ассоциировано с нарушением диффузионной способности легких по рестриктивному типу, а также с наличием IgG-гаммапатии и повышением уровня VEGF [44–46].

Клиническая картина

Наиболее частым и клинически ярким симптомом POEMS-синдрома является периферическая полинейропатия [47] (табл. 1). Периферическая нейропатия при POEMS-синдроме имеет восходящий симметричный характер, при этом клинически наблюдается как снижение двигательной функции, так и нарушение чувствительности [48]. Боль в конечностях является наиболее яркой жалобой, однако встречается лишь в 10–15 % случаев, в то время как гиперестезии испытывают около 50 % пациентов [49]. У некоторых пациентов первыми признаками заболевания являются онемение и парестезии с последующим развитием двигательных нарушений. Двигательные нарушения включают арефлексию, петушиную походку, положительный симптом Ромберга. Существенно, что автономная кардиальная нейропатия не встречается у пациентов с POEMS-синдромом [50]. Аналогичные данные приводят китайские авторы. Так, по данным регистра Китайской Народной Республики, при первичной постановке диагноза периферическая нейропатия встречалась в 60,44 % случаев, отечный синдром — в 15,72 %, эндокринопатии — в 9,87 %, кожные изменения — в 8,05 % и органомегалия — в 2,13 % [51].

Органомегалия наиболее часто манифестирует в виде гепатомегалии, спленомегалии и/или лимфаденопатии [10]. Что касается болезни Кастлемана, то ее находят у больных POEMS-синдромом с подтвержденной моноклональной плазмноклеточной пролиферацией в 11–30 % случаев [1, 7, 17, 52, 53].

Существенно, что у трети пациентов при офтальмологическом обследовании диагностируется отек диска зрительного нерва, что ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [54].

Таблица 1. Частота встречаемости симптомов при POEMS-синдроме [47] (n = 107)

Table 1. Characteristic features of POEMS syndrome [47] (n = 107)

Симптом Feature	n (%)
Полинейропатия Polyneuropathy	105 (98)*
Органомегалия Organomegaly	81 (76)
Эндокринопатия Endocrinopathy	98 (92)
Моноклональная гаммапатия Monoclonal gammopathy	
κ-гаммапатия κ Gammopathy	6 (6)
λ-гаммапатия λ Gammopathy	98 (92)
IgA	56 (52)
IgG	43 (40)
IgM	1 (1)
Поражение кожи Skin lesions	96 (90)
Другие симптомы Other	
Отечный синдром Volume overload	101 (94)
Очаги остеосклероза Sclerotic bone lesions	86 (80)
Нарушение функций дыхания Abnormal PFTs	72 (67)
Тромбоцитоз Thrombocytosis	66 (62)
Отек соска зрительного нерва Papilledema	30 (28)
Болезнь Кастлемана Castleman disease	23 (22)
Эритроцитоз Erythrocytosis	22 (21)

* Среди пациентов без полинейропатии у 2 пациентов была гистологически подтверждена болезнь Кастлемана и поставлен диагноз атипичного POEMS-синдрома.

Примечание. Ig — иммуноглобулин.

* Of the patients without polyneuropathy on presentation, two patients with biopsy-proven Castleman disease received a diagnosis of "atypical" POEMS syndrome.

Note. IgA — immunoglobulin; PFT — pulmonary function test.

Кожные проявления включают гиперпигментацию, наличие гемангиом, гипертрихоза, акроцианоза, лейконихии, склеродермоидных изменений, симптомов повышенного кровенаполнения и барабанных палочек. Симптом барабанных палочек встречается у 4 % пациентов, однако есть данные о частоте встречаемости 49 %

[7, 44]. По данным клиники Мейо, среди 107 пациентов с ROEMS-синдромом у 96 больных были выявлены те или иные кожные поражения (табл. 2) [47].

Таблица 2. Частота встречаемости кожных проявлений ROEMS-синдрома [47] ($n = 107$)

Table 2. Prevalence of cutaneous manifestations in ROEMS syndrome [47] ($n = 107$)

Симптом Feature	n (%)
Гиперпигментация Hyperpigmentation	50 (47)
Гемангиомы Hemangioma	50 (47)
Гипертрихоз Hypertrichosis	41 (38)
Акроцианоз Acrocyanosis	36 (34)
«Белые ногти» “White nails”	32 (30)
Склеродермоидные изменения Sclerodermoid changes	28 (26)
Феномен Рейно Raynaud phenomenon	21 (20)
Гиперемия/эритема Hyperemia/erythema	21 (20)
Приливы Flushing	17 (16)
Симптом барабанных палочек Clubbing	6 (6)

Неклассическим проявлением, т. е. не вошедшим в пентаду ROEMS-синдрома, некоторые авторы называют развитие нефропатии по типу гломерулонефрита или тромботической микроангиопатии. Гломерулонефрит наиболее часто развивается по мезангиокапиллярному варианту и в ряде случаев приводит к терминальной почечной недостаточности [55, 56].

Одной из наиболее ярких форм ROEMS-синдрома, является его развитие в ассоциации с неклональным лимфопролиферативным заболеванием, таким как мультицентричная болезнь Кастлемана [57]. Мультицентричная болезнь Кастлемана (ангиофолликулярная гиперплазия лимфатических узлов) — редкое лимфо-пролиферативное заболевание, сопровождающееся повышенным синтезом провоспалительных цитокинов, поликлональной лимфо-пролиферацией, цитопенией и развитием полиорганной недостаточности. Одна из важных патогенетических характеристик болезни Кастлемана — возможность развития поликлональной гипергаммаглобулинемии, а также доминантное повышение уровня IL-6 в крови [58].

Эндокринопатия при ROEMS-синдроме может включать поражение любой эндокринной железы, в том числе гипоталамус и гипофиз. При этом эректильная дисфункция может быть одним из первых симптомов, проявляющихся у мужчин с ROEMS-син-

дромом. Большинство пациентов (более 80 %) имеют различной степени выраженности снижения функции гонад, щитовидной железы, надпочечников и нарушение функции β -клеток (табл. 3) [42].

Таблица 3. Частота встречаемости эндокринопатий при ROEMS-синдроме [42] ($N = 64$)

Table 3. Prevalence of endocrine abnormalities in ROEMS syndrome [42] ($N = 64$)

Показатель Characteristic	Значение Value
Пациенты с эндокринопатиями, n (%) Patients with endocrinopathy, n (%)	54 (84)
Пол, n : Gender, n : мужской male женский female	38 16
Медиана возраста (межквартильный интервал), лет Median age (interquartile range), years	50 (43–59)
Раса, n : Race, n : европеоидная white латиноамериканская hispanic афроамериканская african american	48 5 1
Средний индекс массы тела (стандартное отклонение), $\text{кг}/\text{м}^2$ Mean body mass index (standard deviation), kg/m^2	25 (4)
Эректильная дисфункция, n/N (%) Erectile dysfunction, n/N (%)	23/38 (61)
Гипогонадизм (мужчины), n/N (%) Hypogonadism (men), n/N (%)	26/33 (79)
Гинекомастия (мужчины), n/N (%) Gynecomastia (men), n/N (%)	10/38 (26)
Гиперпролактинемия, n/N (%) Hyperprolactinemia, n/N (%)	10/35 (29)
Латентный гипотиреоз, n/N (%) Subclinical hypothyroidism, n/N (%)	14/48 (29)
Явный гипотиреоз, n/N (%) Manifest hypothyroidism, n/N (%)	14/48 (29)
Нарушение углеводного обмена, n/N (%) Glucoseintolerance, n/N (%)	24/50 (48)
Сахарный диабет, n/N (%) Diabetes mellitus, n/N (%)	8/50 (16)
Надпочечниковая недостаточность (в тесте с АКТГ 250 мкг), n/N (%) Adrenal insufficiency (in 250 mcg ACTH test), n/N (%)	6/9 (67)
Гипокальциемия, n/N (%) Hypocalcemia, n/N (%)	14/51 (27)
Частота множественной эндокринной патологии, n/N (%) Evidence of multiple endocrine abnormalities, n/N (%)	29/54 (54)

Примечание. Здесь и в табл. 4: АКТГ — аденокортикотропный гормон.

Note. Here and in the table 4: ACTH — adrenocorticotrophic hormone.

Эндокринопатия является одним из центральных, но недостаточно изученных признаков ROEMS-синдрома, и может включать кроме вышеуказанных гиперпролактинемия, гинекомастию у мужчин и нагрубание молочных желез у женщин, гиперэстрогемия и гипопаратиреоз [42, 59].

Более 50 % пациентов имеют множественные эндокринопатии, включающие 4 эндокринных нарушения. Как правило, это сочетание поражения гонад, щитовидной железы, надпочечников и нарушения углеводного обмена (гипергликемия). Отдельный интерес представляет изолированное повышение уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ), что, предполагается, приводит к гиперпигментации.

При обследовании 64 пациентов в клинике Мейо (см. табл. 3) надпочечниковую недостаточность определяли в тесте со стимуляцией АКТГ и она была выявлена у 6 (67 %) из 9 пациентов, у которых проводилось исследование. Существенно, что 13 (48 %) из 27 пациентов имели повышенный уровень АКТГ. При этом у 7 пациентов наблюдался нормальный уровень утреннего кортизола [42]. Гипогонадизм у данных пациентов (мужчин) встречался в 79 % случаев, при этом у большинства уровень свободного тестостерона также был ниже нормальных значений. Преимущественной формой был первичный гипогонадизм, эректильная дисфункция наблюдалась у 61 % и гинекомастия – у четверти пациентов. Из обследованных лиц ($n = 35$) незначительная гиперпролактинемия определялась в 29 % случаев (7 мужчин, 3 женщины). При этом 2 женщины имели нарушение менструального цикла, у 1 определялась галакторея. Таким образом, по данным клиники Мейо, в большинстве случаев обследованные пациенты с ROEMS-синдромом имели те или иные эндокринопатии. Наибольшую частоту имело поражение гонад у мужчин.

По данным британского исследования, в которое вошли 59 пациентов с ROEMS-синдромом, у 63 % больных была достоверно подтверждена ROEMS-ассоциированная эндокринопатия, при этом у 92 % из этих пациентов имелась как минимум одна эндокринная патология. Наиболее часто встречался гипогонадизм (68 %). Гиперпролактинемия наблюдалась у 56 % пациентов, гипотиреоз – у 54 %, нарушение углеводного обмена – у 24 %, надпочечниковая недостаточность – у 17 %. Часть пациентов не нуждались в специфическом лечении эндокринопатий, у других наблюдалась нормализация функций желез внутренней секреции при лечении основного заболевания [60].

Также существуют варианты дебюта ROEMS-синдрома, при которых эндокринопатии занимают основное место в клинической картине. Так, описан случай дебюта ROEMS-синдрома аддисоническим кризом на фоне предшествующей длительной тяжелой полинейропатии у 77-летнего пациента, осложненным сахарным диабетом 2-го типа и гипотиреозом [61]. J. Proctor и соавт. описали случай развития ROEMS-синдрома

у 33-летнего пациента в виде надпочечниковой недостаточности, сенсорно-моторной периферической полинейропатии и латентного первичного гипотиреоза [62]. Также описан дебют у 48-летнего пациента в сочетании нейропатии и гипопитуитаризма на фоне макроаденомы гипофиза, что потребовало гормонозаместительной терапии тестостероном, тироксином и гидрокортизоном [63]. H. Li и соавт. описали случай дебюта ROEMS-синдрома у пациента 61 года с гиперпигментации кожи и симметричных отеков нижних конечностей с последующей верификацией надпочечниковой недостаточности, гипотиреоза и гипогонадизма [59].

Ввиду частой встречаемости эндокринопатий при ROEMS-синдроме предлагается следующий алгоритм обследования пациентов с впервые выявленным ROEMS-синдромом (табл. 4).

В заключение обзора клинических нарушений, свойственных ROEMS-синдрому, необходимо отметить, что диагностика данного патологического состояния требует тесного контакта специалистов разных дисциплин, прежде всего гематолога, невролога и эндокринолога. В настоящее время для диагностики ROEMS-синдрома используются критерии Международной группы по изучению миеломы (IMWG) [64], основанные на предложенной в 2003 г. A. Dispenzieri и соавт. критериальной таблице (табл. 5) [52]. Рубрика «другие признаки», не входящая в критерии IMWG, приводится по таблице A. Dispenzieri 2019 г. [10].

Таким образом, диагноз ROEMS-синдрома устанавливается с помощью диагностических критериев. Для подтверждения диагноза необходимо наличие 3 больших критериев (из них 2 обязательных) и 1 малого.

Следует заметить, что ранее в критерии «другие признаки» включали лихорадку, нефрит и кардиомиопатию (систолическую дисфункцию) [52].

В связи с редкой частотой встречаемости ROEMS-синдром представляет собой сложный диагностический случай даже в условиях современной технологичной медицины. Приводим клинический случай выявления ROEMS-синдрома при мультицентричной болезни Кастлемана.

Клинический случай

Пациент Л., 70 лет, 17.01.2018 поступил в гематологическое отделение клиники кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с жалобами на кахексию (индекс массы тела $21,5 \text{ кг/м}^2$ на фоне анасарки), возникающие преимущественно в ночное время внезапные приступы общей слабости, сопровождающиеся тахипноэ и имеющие длительность около 1 мин. Приступы разрешались спонтанно, заканчивались непроизвольным мочеиспусканием. Также беспокоили постоянная выраженная слабость в ногах, жгучие боли в стопах и первых пальцах ног, усиливающиеся к вечеру и незначительно уменьшающиеся после приема анальгетиков, немотивированное снижение массы тела на 20 кг

Таблица 4. Алгоритм обследования эндокринной системы для выявления POEMS-синдрома [42]

Table 4. Endocrine review of systems and laboratory tests during initial evaluation of POEMS syndrome [42]

Эндокринная система Endocrine axis	Клинические признаки Review of systems	Лабораторные тесты Initial laboratory tests
Щитовидная железа Thyroid	Повышенная утомляемость, изменения кожи и волос, дисменорея, зябкость, изменения частоты стула, изменения массы тела и настроения Change in energy level, skin and hair changes, menstrual irregularities, heat or cold intolerance, change in bowel habits, weight change, mood changes	Тиреотропный гормон, свободный тироксин Thyrotropin, free thyroxine
Углеводный обмен Glucose metabolism	Полиурия, полидипсия, полифагия, изменение массы тела Polyuria, polydipsia, polyphagia, weight change	Глюкоза натощак Fasting glucose
Половые железы Gonadal	Нарушение либидо, эректильная дисфункция, дисменорея Change in libido, erectile dysfunction, menstrual irregularities	Общий и свободный тестостерон, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, эстрадиол (у женщин) Total and bioavailable testosterone, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol (in women)
Пролактин Prolactin	Гинекомастия, галакторея, нагрубание молочных желез, дисменорея, головные боли, нарушения зрения Gynecomastia, galactorrhea, breast engorgement, menstrual irregularities, headaches, visual changes	Пролактин Prolactin
Надпочечниковая система Adrenal	Повышенная утомляемость, изменение массы тела, гиперпигментация кожи, миалгии, влечение к соленой пище Weight change, change in energy level, skin color changes, salt craving, muscle aches	Кортизол, АКТГ Cortisol, ACTH
Кальциевый обмен Calcium regulation	Парестезии, мышечные судороги Paresthesias, muscle cramps	Кальций сыворотки крови Calcium

Таблица 5. Диагностические критерии POEMS-синдрома [10, 64]

Table 5. Criteria for the diagnosis of POEMS syndrome [10, 64]

Обязательные большие критерии Mandatory major criteria	Полинейропатия (характерна демиелинизирующая форма). Моноклональное плазмоклеточное пролиферативное заболевание (преимущественно λ-цепи) Polyneuropathy (typically demyelinating). Monoclonal plasma cell-proliferative disorder (almost always λ)
Другие большие критерии Other major criteria	Болезнь Кастлемана*. Очаги остеосклероза. Повышенная продукция сосудистого эндотелиального фактора роста Castleman disease*. Sclerotic bone lesions. Vascular endothelial growth factor elevation
Малые критерии Minor criteria	Органомегалия (спленомегалия, гепатомегалия, лимфоаденопатия). Отечный синдром (периферические отеки, плевральный выпот, асцит). Эндокринопатия (поражение надпочечников, щитовидной**, паращитовидной и поджелудочной** желез, гипофиза и половых желез). Изменения кожи (гиперпигментация, гипертрихоз, гломерулоидная гемангиома, плетора, акроцианоз, приливы, «белые ногти»). Отек диска зрительного нерва. Тромбоцитоз/полицитемия*** Organomegaly (splenomegaly, hepatomegaly, or lymphadenopathy). Extravascular volume overload (edema, pleural effusion, or ascites). Endocrinopathy (adrenal, thyroid**, pituitary, gonadal, parathyroid, pancreatic**). Skin changes (hyperpigmentation, hypertrichosis, glomeruloid hemangioma, plethora, acrocyanosis, flushing, “white nails”). Papilledema. Thrombocytosis/polycythemia***

Окончание табл. 5

End of the table 5

Другие признаки
Other symptoms and
signs

Симптом барабанных палочек, снижение массы тела, гипергидроз, легочная гипертензия/рестриктивное поражение легких, тромботический диатез, диарея, снижение уровня витамина В₁₂ в крови
Clubbing, weight loss, hyperhidrosis, pulmonary hypertension/restrictive lung disease, thrombotic diatheses, diarrhea, low vitamin В₁₂ level

При POEMS-синдроме, ассоциированном с болезнью Кастлемана, возможно не учитывать отсутствие моноклонального плазматочного пролиферативного заболевания. **Из-за высокой распространенности сахарного диабета и патологии щитовидной железы эти диагнозы по отдельности не могут являться малым критерием. *Около 50 % пациентов имеют изменения костного мозга, позволяющие исключить моноклональную гаммапатию неясного генеза или множественную миелому [65]. Для болезни Кастлемана более характерны тромбоцитопения или анемия.*

There is a Castleman disease variant of POEMS syndrome that occurs without evidence of a clonal plasma cell disorder that is not accounted for in this table. This entity should be considered separately. **Because of the high prevalence of diabetes mellitus and thyroid abnormalities, this diagnosis alone is not sufficient to meet this minor criterion. *Approximately 50 % of patients will have bone marrow changes that distinguish it from a typical monoclonal gammopathies of undetermined significance or myeloma bone marrow [65]. Anemia and/or thrombocytopenia are distinctively unusual in this syndrome unless Castleman disease is present.*

за последние 6 мес, повышенную потливость по вечерам, гранулирующий язвенный дефект в области тыла левой стопы после перенесенного рожистого воспаления.

При оценке объективного статуса обращали на себя внимание симметричные отеки нижних конечностей до уровня колен, равномерно увеличенный живот за счет асцита, а также выраженные склеродермоидные изменения кожи, «белые ногти» и гипотония (артериальное давление на обеих руках 100/60 мм рт. ст.) (рис. 1–3). Пациент находился в тяжелом состоянии ввиду полной утраты способности к самообслуживанию и низкого общесоматического статуса (ECOG 4).



Рис. 1. Внешний вид пациента. Отмечаются кахексия, отечный синдром, склеродермоидные изменения кожи

Fig. 1. Patient review. Cachexia, edema, sclerodermoid skin lesions



Рис. 2. Симптом «белых ногтей»

Fig. 2. "White nails" symptom



Рис. 3. Склеродермоидные изменения кожи

Fig. 3. Sclerodermoid skin lesions

Особый интерес представляет анамнез болезни, демонстрирующий длительный диагностический процесс, берущий свое начало в 2014 г., когда пациент отметил появление распирающей боли в ногах, усиливающейся к вечеру. Со временем болевой синдром и нарастание слабости в ногах прогрессировали до полной утраты способности к передвижению пешком. Больной неоднократно обращался к ангиохирургу, при ультразвуковой доплерографии сосудов нижних конечностей патологии артериального и венозного русла не было выявлено. В 2015 г. при

очередном ультразвуковом исследовании сосудов нижних конечностей с захватом сосудов таза в малом тазу впервые было обнаружено увеличение лимфатических узлов. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза в левых отделах визуализировалось объемное образование неправильной формы с четким полициклическим контуром, неоднородной структуры, размером 9×10 см, деформирующее и значительно смещающее вправо прямую кишку, мочевой пузырь, предстательную железу и семенные пузырьки, также визуализировались множественные структурно измененные лимфатические узлы до 6 см в диаметре.

В апреле 2015 г. в городском клиническом центре пациенту была выполнена первая эксцизионная биопсия пахового лимфатического узла слева. Результат гистологического исследования: лимфатический узел с гиперплазией лимфоидной ткани. В связи с неинформативным исследованием пациенту была проведена прицельная биопсия конгломерата забрюшинных лимфатических узлов. Результат цитологического исследования: клетки лимфатической ткани с деструктивными изменениями. Результат гистологического исследования: неходжкинская лимфома. При пересмотре микропрепаратов и парафиновых блоков в референс-лаборатории было получено заключение: гистологическая картина соответствует реактивной лимфаденопатии. По результатам иммуногистохимического исследования данных о наличии опухолевого процесса также не получено. Пациента продолжали беспокоить выраженные боли в нижних конечностях.

В августе 2015 г. пациенту была выполнена биопсия солидного образования малого таза. Результат гистологического исследования: жировая ткань с острым расстройством кровообращения; фрагмент фибролипомы.

При МРТ органов малого таза в сентябре 2015 г. было констатировано сохранение паховой, тазовой, забрюшинной лимфаденопатии без существенной динамики. В январе 2016 г. больному выполнена эксцизионная биопсия вновь выявленного увеличенного лимфатического узла подмышечной области слева. Результат гистологического исследования: лимфатический узел без признаков патологии. Была выполнена контрольная МРТ органов малого таза, по данным которой отмечалось минимальное увеличение размеров лимфатических узлов в динамике. Пациент продолжал наблюдаться с диагнозом лимфаденопатии подмышечных, абдоминальных, внутригрудных лимфатических узлов.

В марте 2016 г. пациенту была выполнена эксцизионная биопсия лимфатического узла в левой подмышечной области. Результат гистологического исследования: липоматоз лимфатического узла. Признаки опухолевого роста не выявлены. Пациент продолжал находиться под амбулаторным наблюдением.

При обследовании в августе 2016 г. данные компьютерной томографии органов брюшной полости и малого таза показали картину гепатоспленомегалии, умеренного асцита, гидроторакса, абдоминальной лимфаденопатии на уровне ворот печени; выраженной забрюшин-

ной и тазовой лимфаденопатии с 2 сторон; наблюдалась отрицательная динамика в виде увеличения всех групп лимфатических узлов. Пациенту была выполнена резекция лимфатических узлов правой паховой области; по данным гистологического исследования материал неинформативен.

В ноябре 2016 г. пациент перенес ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии. При госпитализации в стационар впервые были описаны неврологические симптомы, объяснявшие основные субъективные проявления заболевания. Выявлена полинейропатия с поражением двигательных и чувствительных волокон верхних конечностей смешанного характера, преимущественно демиелинизирующего, чувствительных и двигательных волокон нижних конечностей смешанного характера. При иммунологическом исследовании обнаружено значительное снижение количества Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$ 14,1 %; $0,45 \times 10^9/\text{л}$). При иммуноферментном анализе выявлены антитела IgG к вирусу простого герпеса 1-го типа (1:800) и вирусу Эпштейна–Барр (1:1400). Пациенту была проведена электронейромиография, выявлено глубокое поражение сенсорных и моторных волокон периферических нервов верхних и нижних конечностей. Была выполнена биопсия кожного-мышечного лоскута; гистологическое заключение: смешанный процесс — микроангиит, вероятно дерматомиозит (исключить возможность вторичного поражения). В связи с этим была проведена консультация ревматолога; заключение: критерияльных данных о ревматологическом заболевании нет, имеет место хроническое вирусоносительство простого герпеса и вируса Эпштейна–Барр, которое на фоне нарушения иммунореактивности могло вызвать поражение капилляров и периферических нервов. Рекомендована симптоматическая терапия.

Пациенту был проведен скрининг на системные заболевания соединительной ткани, а также на скрытые инфекции. Результат: волчаночный антикоагулянт LA1 66,2 с, LA2 47,8 с, LA1/LA2 1,38 — результат слабopоложительный; уровень миоглобина 105 мкг/л; результат на антинуклеарный фактор, антитела к митохондриям, антитела к цитоплазме нейтрофилов отрицательный; полимеразная цепная реакция крови на цитомегаловирус и вирус Эпштейна–Барр отрицательна; данных о боррелиозе, клещевом энцефалите, гранулоцитарном анаплазмозе человека, моноцитарном эрлихиозе человека не обнаружено.

Следующие 4 мес пациент отмечал ухудшение состояния, повторно амбулаторно был консультирован ревматологом, назначена терапия преднизолоном 60 мг/сут. Из-за появления и нарастания отеков нижних конечностей, ощущения учащенного сердцебиения больной был консультирован кардиологом, верифицирована мерцательная аритмия и назначена соответствующая терапия, лечебный эффект практически отсутствовал.

В рамках следующей госпитализации в мае 2017 г. обращало на себя внимание высокое содержание γ -глобулинов (электрофорез белков крови: альфа 1 — 3,59 %, альфа 2 — 1,12 %, бета — 1,12 %, гамма — 1,12 %).

альфа 2 — 10,07 %, бета — 8,56 %, гамма-фракция 1 — 13,86 %, гамма-фракция 2 — 25,32 %), М-протеин не выявлен, уровни С-реактивного белка 11,51 мг/л, церулоплазмина 37,32 мг/дл. В рамках диагностического обследования проведена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией. Ее заключение: лимфаденопатия шейной слева, паратрахеальной, бифуркационной, паракаваальной, парааортальной, мезентериальной, подвздошной, запирательной, паховой групп с минимальной метаболической активностью; жидкость в полости перикарда; гепатоспленомегалия. Больному проведено ультразвуковое исследование щитовидной железы; эхографических изменений не выявлено.

В сентябре 2017 г. пациенту была выполнена очередная биопсия пахового лимфатического узла. Результат гистологического заключения: болезнь Кастлемана, гиалино-васкулярный тип (рис. 4, 5). При электрофорезе с иммунофиксацией в сыворотке крови обнаружен моноклональный компонент (М-градиент, тип G/λ, 4,59 г/л), в моче легких цепей (белок Бенс-Джонса) и моноклональных иммуноглобулинов не выявлено, селективная гломерулярная протеинурия.

При поступлении в клинику у пациента наблюдалась трехкратная цитопения (уровни лейкоцитов $3,3 \times 10^9$ /л, эритроцитов $3,56 \times 10^{12}$ /л, гемоглобина 102 г/л, гематокрита 31,9 %, тромбоцитов 27×10^9 /л). В общем анализе мочи уровень белка 0,3 г/л. Ранее, в мае 2017 г., отмечалось однократное повышение уровня белка мочи до 1 г/л. Также наблюдались признаки печеночной (уровни общего белка 62 г/л, альбумина 27,9 г/л, холестерина 1,59 ммоль/л, активированное частичное тромбопластиновое время 53,2 с, протромбиновый индекс 64 %) и почечной (уровни мочевины 10,3 ммоль/л, креатинина 139,1 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации $34 \text{ мл/м}^2 \times \text{мин}$) недостаточности, гипогликемия (уровень глюкозы натощак 3,76 ммоль/л). При исследовании содержания электролитов уровни калия (4,83 ммоль/л),

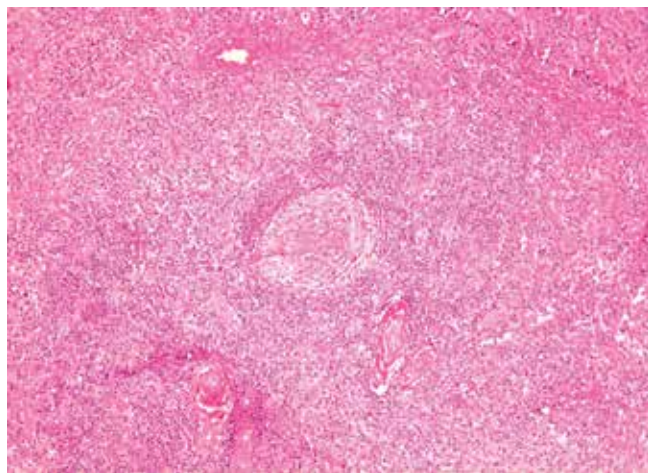


Рис. 4. Общий вид лимфатического узла ($\times 10$, окраска гематоксилином и эозином)

Fig. 4. Review of the lymph node ($\times 10$, hematoxylin & eosin)

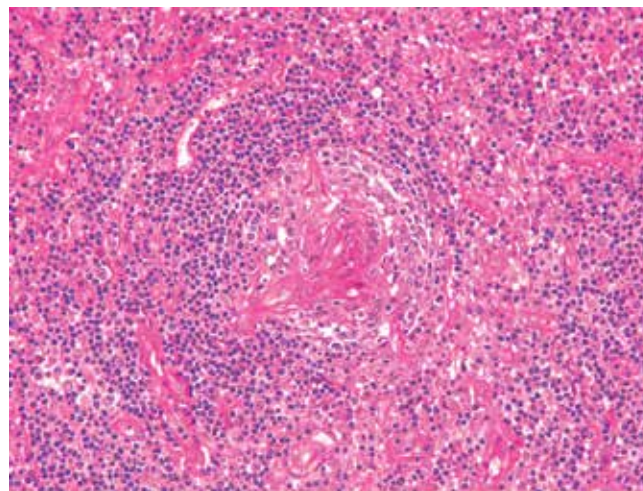


Рис. 5. Врастающие в фолликул сосуды и мантийная зона в виде «луковой шелухи», гиалиноз герминативного центра ($\times 100$, окраска гематоксилином и эозином)

Fig. 5. Vessels and mantle growing into the follicle in the form of "onion skin" pattern, hyalinosis of the germinal center ($\times 100$, hematoxylin & eosin)

натрия (138 ммоль/л), хлора (100 ммоль/л) и магния (0,72 ммоль/л) находились в пределах нормальных значений, однако наблюдалась гипокальциемия (уровень кальция 1,88 ммоль/л).

С учетом жалоб пациента и анамнеза болезни был поставлен предварительный диагноз: идиопатическая мультицентрическая болезнь Кастлемана. Однако данный диагноз не отражал полного состояния больного. По результатам проведенной полимеразной цепной реакции в крови данных о носительстве вируса иммунодефицита человека и вируса герпеса 8 не получено.

Прогрессирующая в течение последних лет полинейропатия, наличие жидкости в перикарде, плевральных полостях и брюшной полости, лимфаденопатия и гепатоспленомегалия, протеинурия, снижение скорости клубочковой фильтрации, а также наличие гипогликемии, склероподобных изменений кожи, «белых ногтей», тромбоцитопении тяжелой степени и М-протеина указывали на POEMS-синдром у пациента. Для верификации наличия POEMS-синдрома пациенту проведен скрининг на эндокринную патологию (табл. 6).

Из эндокринных нарушений выявлен гипогонадизм (уровень общего тестостерона 2,43 нмоль/л) и гипотиреоз (уровни тиреотропного гормона 4,9 мМЕ/л, свободного тироксина 9,8 пмоль/л). Был поставлен окончательный диагноз: идиопатическая мультицентрическая болезнь Кастлемана; POEMS-синдром с выраженной полинейропатией и поражением двигательных и чувствительных волокон верхних и нижних конечностей смешанного, преимущественно демиелинизирующего характера, поражением кожи, полисерозитом, нефритом, гипогонадизмом и гипотиреозом.

Была инициирована специфическая иммунотерапия ритуксимабом в дозе 375 мг/м^2 (700 мг на введение) еженедельно 4 введения, далее — ежемесячно. Также проводилось сопроводительное лечение в виде гемотрансфузионной

терапии 5 % раствором альбумина человеческого, обогащенного тромбоцитами плазмы. На фоне проводимой гемотрансфузионной терапии отмечено повышение уровня тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$, однако уровень альбумина оставался сниженным.

В дальнейшем пациент был переведен в другой стационар. На момент перевода выполнено 3 введения ритуксимаба, достигнуто улучшение в виде повышения уровней тромбоцитов ($88 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитов ($7,6 \times 10^9/\text{л}$), стабилизации уровня гемоглобина ($104 \times 10^{12}/\text{л}$), отсутствия нарастания отеочного синдрома, лихорадки, осложнений цитолитического синдрома, улучшения общесоматического статуса (ECOG 2–3), субъективного улучшения (уменьшение слабости).

Заместительная гормонотерапия препаратами тестостерона и тироксина не проводилась, так как известно, что лечение основного заболевания способно нивелировать эндокринологические расстройства у данной категории больных.

Таблица 6. Результаты гормонального исследования крови

Table 6. Results of hormonal blood tests

Показатель Test	Значение Value	Референсный интервал Reference value
Свободный тироксин, пмоль/л Free thyroxine, pmol/L	9,8	10,3–24,5
Тиреотропный гормон, мМЕ/л Thyrotropin, mIU/L	4,9	0,4–4,0
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл Follicle-stimulating hormone, mIU/ml	6,15	0,7–11,1
Эстрадиол, пг/мл Estradiol, pg/ml	24,7	0,0–56,0
Пролактин, мМЕ/л Prolactin, mIU/L	318	53–360
Общий тестостерон, нмоль/л Total testosterone, nmol/L	2,43	6,9–25,7
Лютеинизирующий гормон, МЕ/л Luteinizing hormone, IU/L	3,25	0,8–7,6
Альдостерон, пг/мл Aldosterone, pg/ml	190,2	25,0–315,0

Обсуждение

Трудности диагностики POEMS-синдрома, ассоциированного с болезнью Кастлемана, объясняются, прежде всего, медленным развитием и неспецифичностью субъективной симптоматики при обоих патологических состояниях, поздним обращением пациентов за медицинской помощью, а также недостаточной информированностью врачей различных специальностей в вопросах выявления редких заболеваний. В таких случаях болезнь Кастлемана, являясь, по сути, неклональ-

ной опухолью, выпадает из поля зрения онкологов, гематологов и тем более неврологов или нефрологов — чаще всего первых специалистов на пути пациентов.

Даже после установки диагноза POEMS-синдрома, развившегося на фоне болезни Кастлемана, системных аутоиммунных заболеваний, системного амилоидоза, моноклональной гаммапатии неясного значения или других вариантов доклинического течения гемобластозов, пациенты оказываются вне рамок свойств каждой из специальностей терапевтических подходов. Применение современных методов иммуносупрессивной, иммуномодулирующей или противоопухолевой терапии существенно ограничивается сложностями таксономической рубрикации диагноза, отсутствием единых терапевтических подходов и связанными с этим нерешенными вопросами профилизации и лекарственного обеспечения больных.

В представленном клиническом примере наглядно продемонстрированы сложности и длительность диагностического поиска. Заболевание дебютировало болевой нейропатией с медленным развитием других составляющих POEMS-синдрома. Интересным представляется нарастающее значение эндокринных нарушений, возникших на финальном этапе развития болезни. Обращает на себя внимание длительная и неэффективная «маршрутизация» больного. Так, по поводу интенсивного болевого синдрома нижних конечностей вследствие болевой нейропатии пациент годами обследовался и лечился у сосудистых хирургов. Только после перенесенного инсульта больной был впервые обследован неврологом. Однако даже на этапе выявления характерного типа полинейропатии направление диагностики не изменилось. Нарастание отеочного синдрома расценивалось в качестве проявлений мерцательной аритмии с хронической сердечной недостаточностью и патологии сосудов, в связи с чем кардиологом проводилась кардиотропная, а флебологом — ангиотропная терапия. Изменения кожи привели к установке ревматологом этапного диагноза дерматомиозита и назначению глюкокортикостероидной терапии. Только при серийных доплерографических исследованиях сосудов нижних конечностей была впервые выявлена значительная лимфаденопатия малого таза. Только после 7 патоморфологических исследований различных биопсийных материалов выявлена характерная для болезни Кастлемана гистологическая картина. Окончательный диагноз болезни Кастлемана в сочетании с POEMS-синдромом был верифицирован только после системного анализа результатов более чем 4-летнего обследования (2014–2018 гг.) и внимательного объективного обследования больного.

При диагностике и планировании терапии у пациентов с POEMS-синдромом значимость эндокринных нарушений обычно занижается на фоне развернутой картины других характерных проявлений. Выявленные у представленного пациента эндокринные нарушения носили характер множественных поражений

и характеризовали поражение щитовидной железы, гонад, нарушений кальциевого и углеводного обмена. Гипогонадизм у пациента носил преимущественно первичный характер, так как при резком снижении уровня общего тестостерона в крови уровни лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов находились в пределах референсных значений. Обследование на предмет возрастного андрогенного дефицита и эректильной дисфункции не проводилось по причине тяжелого соматического состояния пациента. Гипотиреоз у пациента носил характер явный, первичный, при этом обращает на себя внимание низкая реакция аденогипофиза на сниженную концентрацию периферического гормона (тироксина). Гиперпролактинемия отсутствовала. Нарушений секреции

альдостерона не отмечалось. Обращает на себя внимание неоднократно диагностируемая гипокальциемия, которая характерна для POEMS-синдрома. Выявленное у пациента сочетание гипогликемии и стойкой гипотонии можно было трактовать в рамках надпочечниковой недостаточности.

Заключение

Таким образом, не только популяризация знаний о редких видах патологии и мультидисциплинарные подходы к их выявлению, но и введение в алгоритмы диагностики своевременного эндокринологического обследования могут способствовать совершенствованию диагностики и лечения пациентов с болезнью Кастлемана и POEMS-синдромом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bardwick P.A., Zvaifler N.J., Gill G.N. et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes. *Medicine* 1980;59(4):311–22. DOI: 10.1097/00005792-198007000-00006.
- Crow R.S. Peripheral neuritis in myelomatosis. *BMJ* 1956;2(4996):802–4. DOI: 10.1136/bmj.2.4996.802.
- Shimpo S., Nishitani H., Tsunematsu T. et al. Solitary plasmacytoma with polyneuritis and endocrine disturbances. *Nippon Rinsho* 1968;26:2444–56.
- Saikawa S. On the etiology of “PEP syndrome (a peculiar progressive polyneuritis associated with pigmentation, edema, plasma cell dyscrasia)”. *Med J Kagoshima Univ* 1980;32:219–43.
- Driedger H., Pruzanski W. Plasma cell neoplasia with peripheral polyneuropathy. *Medicine* 1980;59(4):301–10. DOI: 10.1097/00005792-198007000-00005.
- Takatsuki K., Yodoi J., Uchiyama T. et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy and endocrine disorders. Review of 36 cases. *Neurol Med* 1977;7:483–93.
- Nakanishi T., Sobue I., Toyokura Y. et al. The Crow–Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology* 1984;34(6):712. DOI: 10.1212/wnl.34.6.712.
- Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гинзберг М.А. и др. POEMS-синдром: обзор литературы и описание клинических наблюдений. *Журнал неврологии и психиатрии* 2014;4:4–10. [Piradov M.A., Suponeva N.A., Ginzberg S.S. et al. POEMS-syndrome: a literature review and case reports. *Zhurnal neurologii i psichiatrii* = *Journal of Neurology and Psychiatry* 2014;4:4–10. (In Russ.)].
- Михайлов А.М., Бессмельцев С.С., Агеева Т.А. и др. Болезнь Кастлемана с развитием POEMS-синдрома: особенности клинической картины, структуры лимфатических узлов и костного мозга. *Бюллетень сибирского отделения Российской академии наук* 2013;(2):63–71. [Mikhaylov A.M., Bessmeltsev S.S., Ageeva T.A. et al. Castleman's disease with POEMS syndrome: clinical and histopathological features with regard to lymph nodes and bone marrow. *Byulleten' sibirskogo otdeleniya Rossijskoy akademii nauk* = *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences* 2013;(2):63–71. (In Russ.)].
- Dispenzieri A. POEMS Syndrome: 2019 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2019;94(7):812–27. DOI: 10.1002/ajh.25495.
- Kang W.Y., Shen K.N., Duan M.H. et al. 14q32 translocations and 13q14 deletions are common cytogenetic abnormalities in POEMS syndrome. *Eur J Haematol* 2013;91(6):490–6. DOI: 10.1111/ajh.12189.
- Bryce A.H., Ketterling R.P., Gertz M.A. et al. A novel report of cIg-FISH and cytogenetics in POEMS syndrome. *Am J Hematol* 2008;83(11):840–1. DOI: 10.1002/ajh.21285.
- Nagao Y., Mimura N., Takeda J. et al. Genetic and transcriptional landscape of plasma cells in POEMS syndrome. *Leukemia* 2019;33(7):1723–35. DOI: 10.1038/s41375-018-0348-x.
- Soubrier M., Labauge P., Jouanel P. et al. Restricted use of lambda genes in POEMS syndrome. *Haematologica* 2004;89(4):ECR02.
- Abe D., Nakaseko C., Takeuchi M. et al. Restrictive usage of monoclonal immunoglobulin λ light chain germline in POEMS syndrome. *Blood* 2008;112(3):836–9. DOI: 10.1182/blood-2007-12-126979.
- Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Blood Rev* 2007;21(6):285–99. DOI: 10.1016/j.blre.2007.07.004.
- Soubrier M., Dubost J.J., Serre A.F. et al. Growth factors in POEMS syndrome: evidence for a marked increase in circulating vascular endothelial growth factor. *Arth Rheumat* 1997;40(4):786–7. DOI: 10.1002/art.1780400430.
- Kanai K., Sawai S., Sogawa K. et al. Markedly upregulated serum interleukin-12 as a novel biomarker in POEMS syndrome. *Neurology* 2012;79(6):575–82. DOI: 10.1212/wnl.0b013e318263c42b.
- Gheradi R., Belec L., Soubrier M. et al. Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome. *Blood* 1996;87(4):1458–65. DOI: 10.1182/blood.v87.4.1458.bloodjournal8741458.
- Watanabe O., Arimura K., Kitajima I. et al. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet* 1996;347(9002):702. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)91261-1.
- Soubrier M., Guillon R., Dubost J.J. et al. Arterial obliteration in POEMS syndrome: possible role of vascular endothelial growth factor. *J Rheumatol* 1998;25(4):813–15.
- Watanabe O., Maruyama I., Arimura K. et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow–Fukase (POEMS) syndrome. *Muscle Nerve* 1998;21(11):1390–7. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199811)21:11<1390::AID-MUS5>3.0.CO;2-4.
- Nishi J., Arimura K., Utsunomiya A. et al. Expression of vascular endothelial growth factor in sera and lymph nodes of the plasma cell type of Castleman's disease. *Br J Haematol* 1999;104(3):482–5. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01208.x.
- Soubrier M., Sauron C., Souweine B. et al. Growth factors and proinflammatory cytokines in the renal involvement of POEMS syndrome. *Am J Kidney Dis* 1999;34(4):633–8. DOI: 10.1016/s0272-6386(99)70386-0.
- Niimi H., Arimura K., Jonosono M. et al. VEGF is causative for pulmonary hypertension in a patient with Crow–Fukase (POEMS) syndrome. *Int Med* 2000;39(12):1101–4. DOI: 10.2169/internalmedicine.39.1101.

26. Scarlato M., Previtali S.C., Carpo M. et al. Polyneuropathy in POEMS syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis. *Brain* 2005;128(8):1911–20. DOI: 10.1093/brain/awh519.
27. Kuwabara S., Misawa S., Kanai K. et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology* 2005;66(1):105–7. DOI: 10.1212/01.wnl.0000188757.38495.23.
28. Mineta M., Hatori M., Sano H. et al. Recurrent Crow–Fukase syndrome associated with increased serum levels of vascular endothelial growth factor: a case report and review of the literature. *Tohoku J Exp Med* 2006;210(3):269–77. DOI: 10.1620/tjem.210.269.
29. D'Souza A., Hayman S.R., Buadi F. et al. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. *Blood* 2011;118(17):4663–5. DOI: 10.1182/blood-2011-06-362392.
30. Kanai K., Kuwabara S., Misawa S. et al. Failure of treatment with anti-VEGF monoclonal antibody for long-standing POEMS syndrome. *Int Med* 2007;46(6):311–3. DOI: 10.2169/internalmedicine.46.6246.
31. Straume O., Bergheim J., Ernst P. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. *Blood* 2006;107(12):4972–4. DOI: 10.1182/blood-2005-12-5045.
32. Dietrich P.Y., Duchosal M.A. Bevacizumab therapy before autologous stem-cell transplantation for POEMS syndrome. *Ann Oncol* 2007;19(3):595. DOI: 10.1093/annonc/mdm602.
33. Badros A., Porter N., Zimrin A. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. *Blood* 2005;106(3):1135. DOI: 10.1182/blood-2005-03-0910.
34. Ohwada C., Nakaseko C., Sakai S. et al. Successful combination treatment with bevacizumab, thalidomide and autologous PBSC for severe POEMS syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2008;43(9):739–40. DOI: 10.1038/bmt.2008.381.
35. Samaras P., Bauer S., Stenner-Liewen F. et al. Treatment of POEMS syndrome with bevacizumab. *Haematologica* 2007;92(10):1438–9. DOI: 10.3324/haematol.11315.
36. Sekiguchi Y., Misawa S., Shibuya K. et al. Ambiguous effects of anti-VEGF monoclonal antibody (bevacizumab) for POEMS syndrome. *J Neurol* 2013;254(12):1346–8. DOI: 10.1007/s00487-012-2048-7.
37. Endo I., Mitsui T., Nishino M. et al. Diurnal fluctuation of edema synchronized with plasma VEGF concentration in a patient with POEMS syndrome. *Int Med* 2002;41(12):1196–8. DOI: 10.2169/internalmedicine.41.1196.
38. Nakano A., Mitsui T., Endo I. et al. Solitary plasmacytoma with VEGF overproduction: report of a patient with polyneuropathy. *Neurology* 2001;56(6):818–9. DOI: 10.1212/wnl.56.6.818.
39. Koga H., Tokunaga Y., Hisamoto T. et al. Ratio of serum vascular endothelial growth factor to platelet count correlates with disease activity in a patient with POEMS syndrome. *Eur J Int Med* 2002;13(1):70–4. DOI: 10.1016/s0953-6205(01)00199-6.
40. Wang C., Huang X.F., Cai Q.Q. et al. Remarkable expression of vascular endothelial growth factor in bone marrow plasma cells of patients with POEMS syndrome. *Leuk Res* 2016;50:78–84. DOI: 10.1016/j.leukres.2016.09.017.
41. Lavenstain B., Dalakas M., Engel W.K. et al. Polyneuropathy in non-secretory osteosclerotic multiple myeloma with immunoglobulin deposition in peripheral nerve tissue. *Neurology* 1979;29:611.
42. Ghandi G.Y., Basu R., Dispenzieri A. et al. Endocrinopathy in POEMS syndrome: the Mayo clinic experience. *Mayo Clinic Proc* 2007;82(7):836–42. DOI: 10.4065/82.7.836.
43. Gherardi R., Baudrimont M., Kujas M. et al. Pathological findings in three non-japanese patients with the POEMS syndrome. *Virch Arch Pathol Anat Histopathol* 1988;413(4):357–66. DOI: 10.1007/bf00783029.
44. Allam J.S., Kennedy C.C., Aksamit T.R. et al. Pulmonary manifestations in patients with POEMS syndrome. *Chest* 2008;133(4):969–74. DOI: 10.1378/chest.07-1800.
45. Barete S., Mouawad R., Choquet S. et al. Skin manifestations and vascular endothelial growth factor levels in POEMS syndrome. *Arch Dermatol* 2010;146(6). DOI: 10.1001/archdermatol.2010.100.
46. Distler O., Del Rosso A., Giacomelli R. et al. Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and are associated with the absence of fingertip ulcers. *Arth Res* 2002;4(6):R11. DOI: 10.1186/ar596.
47. Miest R.Y.N., Comfere N.I., Dispenzieri A. et al. Cutaneous manifestations in patients with POEMS syndrome. *Int J Dermatol* 2013;52(11):1349–56. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2012.05648.x.
48. Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematology* 2012;87:805–14.
49. Miralles G.D., O'Fallon J.R., Talley N.J. Plasma-cell dyscrasia with polyneuropathy. *New Eng J Med* 1992;327(27):1919–23. DOI: 10.1056/nejm199212313272705.
50. Dispenzieri A., Buadi F.K. A review of POEMS syndrome. *Cancer Network*, 2013. Pp. 1–11.
51. Wang Y., Huang L., Shi Y. et al. Characteristics of 1946 Cases of POEMS syndrome in chinese subjects: a literature-based study. *Front Immunol* 2019;10. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01428.
52. Dispenzieri A., Kyle R.A., Lacy M.Q. et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003;101(7):2496–506. DOI: 10.1182/blood-2002-07-2299.
53. Li J., Zhou D.B., Huang Z. et al. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with POEMS syndrome in China. *Ann Hematol* 2011;90(7):819–26. DOI: 10.1007/s00277-010-1149-0.
54. Kaushik M., Pulido J.S., Abreu R. et al. Ocular findings in patients with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes syndrome. *Ophthalmology* 2011;118(4):778–82. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.08.013.
55. Mizuiri S., Mitsuo K., Sakai K. et al. Renal involvement in POEMS syndrome. *Nephron* 1991;59(1):153–6. DOI: 10.1159/000186536.
56. Nakamoto Y., Imai H., Yasuda T. et al. A spectrum of clinicopathological features of nephropathy associated with POEMS syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(10):2370–86. DOI: 10.1093/ndt/14.10.2370.
57. Dispenzieri A. Castleman disease. *Rare Hematological Malignancies* Springer US. Pp. 293–330. Available at: http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-73744-7_13.
58. Yu L., Tu M., Cortes J. et al. Clinical and pathological characteristics of HIV- and HHV-8-negative Castleman disease. *Blood* 2017;129(12):1658–68. DOI: 10.1182/blood-2016-11-748855.
59. Li H., Huang Y., Li Y. et al. Endocrine manifestations in POEMS syndrome: a case report and literature review. *BMC Endocr Disord* 2019;19(1):33. DOI: 10.1186/s12902-019-0355-6.
60. Caimari F., Keddie S., Lunn M.P. et al. Prevalence and course of endocrinopathy in POEMS syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;104(6):2140–6. DOI: 10.1210/je.2018-01516.
61. Lewandowski K., Al-Din A., Spencer N. et al. Addisonian crisis in a patient with a progressive polyneuropathy. *Endocr Abstr* 2003;5:19. Available at: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0005/ea0005p19>.
62. Prokop J., Estorninho J., Marote S. et al. POEMS syndrome: a rare cause of adrenal insufficiency in a young male. *Endocrinol Diabet Metabol Case Rep* 2019. DOI: 10.1530/EDM-19-0010.
63. Bruno C., Fleck J., Cavaghan M. Pituitary macroadenoma in a patient with poems syndrome in conjunction with Castleman disease: first report of a case and review of related literature. *Endocr Pract* 2010;16(1):97–101. DOI: 10.4158/ep09027.crr.
64. Rajkumar S., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncology* 2014;15(12):538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
65. Dao L.N., Hanson C.A., Dispenzieri A. et al. Bone marrow histopathology in POEMS syndrome: a distinctive combination of plasma cell, lymphoid, and myeloid findings in 87 patients. *Blood* 2011;117(24):6438–44. DOI: 10.1182/blood-2010-11-316935.

Вклад авторов

В.И. Один, А.С. Поляков: разработка концепции и дизайна, клинические исследования, лабораторные исследования, сбор данных, интерпретация данных, написание текста статьи;

А.В. Ковалев: клинические исследования, сбор данных, интерпретация данных, написание текста статьи;

С.В. Бондарчук: интерпретация данных, редактирование статьи;

В.В. Тыренко: разработка концепции и дизайна, интерпретация данных, редактирование статьи, окончательное одобрение статьи;

А.М. Михайлов, Т.Ю. Боговская: лабораторные исследования, сбор данных.

Authors' contributions

V.I. Odin, A.S. Polyakov: concept and design development, clinical and laboratory study, data collection, data interpretation, article writing;

A.V. Kovalev: clinical study, data collection, data interpretation, article writing;

S.V. Bondarchuk: data interpretation, article editing;

V.V. Tyrenko: concept and design development, data interpretation, article editing, final approval of the article;

A.M. Mikhailov, T.Yu. Bogovskaya: laboratory study, data collection.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.И. Один / V.I. Odin: <https://orcid.org/0000-0003-1638-6510>

А.С. Поляков / A.S. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0001-9238-8476>

А.В. Ковалев / A.V. Kovalev: <https://orcid.org/0000-0001-5884-2057>

С.В. Бондарчук / S.V. Bondarchuk: <https://orcid.org/0000-0003-2990-8621>

В.В. Тыренко / V.V. Tyrenko: <https://orcid.org/0000-0002-0470-1109>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. 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.

Лекарственные поражения печени у онкологических пациентов

В.Т. Ивашкин¹, К.Л. Райхельсон², Л.К. Пальгова², М.В. Маевская¹, О.А. Герасимова^{2,3},
Э.А. Кондрашина², Н.В. Марченко^{2,3}, А.Ю. Барановский²

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

³ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, 70

Контакты: Людмила Константиновна Пальгова L_Palgova@mail.ru

В статье содержится информация об эпидемиологических данных, особенностях развития, фенотипах, принципах классификации, диагностики, прогноза лекарственных поражений печени (ЛПП). Обсуждены актуальные клинические рекомендации, касающиеся ведения пациентов с ЛПП, возникающими при лечении онкологических заболеваний. Рассмотрены лекарственные средства, способные воздействовать на отдельные звенья патогенеза и симптомы ЛПП. Подробно проанализированы клинические исследования по профилактике и лечению ЛПП, ассоциированных с противоопухолевыми препаратами. Приведены схемы ведения пациентов, используемые при лечении и профилактике ЛПП, вызванных химиотерапией и иммунотерапией онкологических заболеваний в исследованиях и рекомендуемые для практического применения.

Ключевые слова: лекарственное поражение печени, гепатотоксичность, рак, химиотерапия, ингибитор контрольных точек, N-ацетил-L-цистеин, глюкокортикостероиды, S-адметионин, бициклол, эссенциальный фосфолипид

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К. и др. Лекарственные поражения печени у онкологических пациентов. Онкогематология 2020;15(3):80–94.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-80-94



Drug-induced liver injury in cancer patients

V.T. Ivashkin¹, K.L. Raikhelson², L.K. Palgova², M.V. Maevskaya¹, O.A. Gerasimova^{2,3}, E.A. Kondrashina²,
N.V. Marchenko^{2,3}, A.Yu. Baranovsky²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University);
Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²Saint-Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint-Petersburg 199034, Russia;

³Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies named after acad. A.M. Granov, Ministry of Health of Russia;
70 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint-Petersburg 197758, Russia

This review includes information about epidemiological data, development feature, phenotypes, principles of classification, diagnosis, and prognosis for drug-induced liver injury (DILI). Actual clinical recommendations regarding management of the DILI arising in the chemotherapy of cancer discussed. Drugs that can influence on individual pathogenetic mechanisms of growth and symptoms DILI are considered. Clinical studies for the prophylaxis and treatment of DILI associated with anticancer chemotherapy analyzed in detail. The prevention and treatment regimens for DILI in patients receiving chemotherapy and immunotherapy various localizations of cancer given both in research and in practical recommendations.

Key words: drug-induced liver injury, hepatotoxicity, cancer, chemotherapy, checkpoint inhibitor, N-acetylcysteine, glucocorticosteroids, S-adenosylmethionine, bicyclol, essential phospholipid

For citation: Ivashkin V.T., Raikhelson K.L., Palgova L.K. et al. Drug-induced liver injury in cancer patients. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(3):80–94. (In Russ.).

Лекарственные поражения печени (ЛПП) представляют собой сложную лечебную и диагностическую задачу для врачей всех специальностей. У онкологических пациентов возникновение, своевременная ди-

агностика и тактика лечения ЛПП являются особой проблемой. Многие противоопухолевые лекарственные средства (ЛС) обладают высоким потенциалом гепатотоксичности (табл. 1) [1, 2]. Развитие ЛПП зачастую

препятствует проведению в полном объеме противоопухолевой терапии, требует пересмотра ее курса, что, несомненно, влияет на прогноз заболевания.

Таблица 1. Частота гепатотоксичности противоопухолевых препаратов согласно Клиническим рекомендациям по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией (Ассоциация онкологов России, 2014) [1]

Table 1. The frequency of hepatotoxicity of antitumor drugs according to the Clinical Recommendations for the correction of hepatotoxicity induced by antitumor chemotherapy (Association of Russian Oncologists, 2014) [1]

Препарат Drug	Частота гепатотоксичности, % Frequency of hepatotoxicity, %
Цитарабин Cytarabine	44–100
Флуордезоксифуридин Fluorodesoxyuridine	42–100
Оксалиплатин Oxaliplatin	<80
СМФ (циклофосфамид + метотрексат + 5-фторурацил) CMF (cyclophosphamide + methotrexate + 5-fluorouracil)	<77
Нитрозомочевина Nitrosourea	15–67
Таксаны, фторпиримидины, иринотекан Taxanes, fluoropyrimidines, irinotecan	<47
Гемтузумаб Gemtuzumab	31
Метотрексат Methotrexate	10–30
Пентостатин Pentostatin	19
Препараты платины Platinum preparations	<15
Аналоги цитидина (гемцитабин) Cytidine analogues (gemcitabine)	<10
Винкаалкалоиды Vinca alkaloids	<7–8
Антрациклины Anthracyclines	<5

По данным рандомизированных клинических исследований (РКИ) многие химиопрепараты с высокой частотой вызывают ЛПП, в то время как в литературе сведения об истинной частоте ЛПП при лечении онкологических пациентов относительно скудны. Известно, что при применении отдельных ЛС, таких как препараты платины или таксаны, в реальной онкологической практике ЛПП развиваются примерно в 50 % случаев [3].

В последние годы опубликован ряд клинических рекомендаций, посвященных ЛПП, в том числе рассматривающих вопросы противоопухолевой терапии [4–7]. Также существуют российские рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией (ХТ) [1, 8–10].

Развитие ЛПП при лечении онкологических заболеваний имеет особенности, сформулированные A.D. Ricart [11]:

- гетерогенность онкологических пациентов;
- наличие сопутствующих процессов, которые являются факторами восприимчивости к гепатотоксичности (кахексия, полипрагмазия);
- факторы, влияющие на диагностику ЛПП (метастазирование в печень, обструкция желчного протока, метастазирование в кости как источник повышенной щелочной фосфатазы (ЩФ) и т. п.);
- использование дополнительных и альтернативных методов лечения, которые могут быть гепатотоксичными;
- высокодозная терапия по некоторым показаниям;
- повышение частоты гепатотоксичности из-за комбинации агентов и схем;
- появление новых препаратов, ингибирующих внутриклеточные сигнальные пути, и препаратов с иммунологическим эффектом;
- применение препаратов, вызывающих реактивацию вирусного гепатита (например, анти-CD20-терапия, ромидепсин);
- новые парадигмы лечения, которые изменили схемы на ежедневный пероральный прием препаратов при прогрессировании заболевания;
- частые заборы крови, что делает доступным контроль анализов;
- различные параметры лечения (частота ЛПП в условиях 1-й линии для некоторых лекарств может зависеть от объема лечения);
- потребность повторного назначения ЛС, вызвавших нетяжелые варианты ЛПП.

Лекарственные поражения печени разделяются на дозозависимые и предсказуемые (гепатотоксические), дозозависимые и непредсказуемые (идиосинкразические) [4, 6]. Одни ЛПП, возникающие в онкологической практике, зависят от дозы ЛС (таких как метотрексат, трабектин, гемтузумаб, озогамидин, циклофосфамид и другие алкилирующие агенты), другие являются дозозависимыми и непредсказуемыми [11].

Тяжесть ЛПП варьирует от легкой до крайне тяжелой, приводящей к летальному исходу. При этом химиопрепараты относятся к наиболее частым причинам развития ЛПП с летальным исходом [12]. Советом международных организаций медицинских наук (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) в 1999 г. было предложено определять повреждение печени при повышении в 2 раза от верхнего предела нормы (ВПН) одного из показателей

повреждения печени (при отсутствии гистологических данных) [13]. В 2011 г. Международной рабочей группой экспертов было отмечено, что низкие пороговые уровни могут привести к гипердиагностике ЛПП и отмене потенциально полезных ЛС [14].

Российское общество по изучению печени (РОПИП, 2019) предлагает использовать следующие критерии для постановки диагноза ЛПП (при отсутствии гистологических данных):

- бессимптомное повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) ≥ 5 ВПН;
- повышение активности ЩФ ≥ 2 ВПН;
- повышение уровня общего билирубина > 2 ВПН в сочетании с любым повышением показателей других печеночных тестов;
- повышение активности АСТ или АЛТ < 5 ВПН в сочетании с симптомами [6].

При менее чем двукратном повышении лабораторных показателей, характеризующих состояние печени, следует говорить об «изменении печеночных тестов». Изолированное изменение активности АЛТ (АСТ) от 2 до 5 ВПН может рассматриваться как повреждение печени [6].

CIOMS также было предложено выделить гепатоцеллюлярного, холестатического и смешанного типов поражения печени согласно показателю R — отношения активности АЛТ (кратность к ВПН) к уровню ЩФ (кратность к ВПН) (табл. 2) [13]. Это деление было поддержано всеми гепатологическими ассоциациями и рабочими группами [4–6, 14], поскольку на определении типа ЛПП базируется дифференциально-диагностическая и лечебная тактика.

Для оценки степени тяжести ЛПП предложен ряд классификаций. Так, Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) [6] в клинической практике рекомендует использовать критерии, созданные Международной рабочей группой экспертов по ЛПП (2011) [14], которые приведены в табл. 3. Следует различать степень тяжести поражения печени и критерии тяжести гепатотоксичности, обычно используемые химиотерапевтами (табл. 4). Последние разработаны не столько для оценки тяжести поражения, сколько для определения возможности продолжения лечения. В практической деятельности обычно применяют постоянно обновляемые критерии тяжести гепатотоксичности химиотерапевтических препаратов Национального института рака США [15] и их модификации.

Выделяют хроническое ЛПП, но в сроках его постановки существуют расхождения между мнениями отдельных гепатологических ассоциаций [5–7, 13]. Следует понимать, что диагноз хронического ЛПП не обязательно означает прогрессирующее поражение печени, а предполагает сохранение уже сформировавшихся изменений (например, портальной гипертензии, цирроза печени) [4, 6]. РГА (2019) рекомендует устанавливать диагноз хронического ЛПП, если

Таблица 2. Типы лекарственных поражений печени

Table 2. Types of drug-induced liver injury

Тип поражения Pattern	Активность Activity		R
	АЛТ ALT	ЩФ ALP	
Гепатоцеллюлярный Hepatocellular	> 2 ВПН > 2 ULN	< 2 ВПН < 2 ULN	≥ 5
Холестатический Cholestatic	< 2 ВПН < 2 ULN	> 2 ВПН > 2 ULN	≤ 2
Смешанный Mixed	> 2 ВПН > 2 ULN	> 2 ВПН > 2 ULN	2–5

Примечание. R = АЛТ (кратность ВПН)/ЩФ (кратность ВПН). Здесь и в табл. 3: АЛТ — аланинаминотрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; ВПН — верхний предел нормы.
Note. R = ALT (multiplicity of ULN)/ALP (multiplicity of ULN). Here and in the tables 3, 4: ALT — alanine aminotransferase; ALP — alkaline phosphatase; ULN — upper limit of the norm.

в течение 6 мес от начала ЛПП отсутствует возвращение ферментов печени или билирубина к исходному уровню и/или имеются другие признаки или симптомы продолжающегося заболевания печени [6].

Патогенез и факторы риска развития ЛПП многообразны. Соответственно, разнообразны и возникающие фенотипы ЛПП. Предложен ряд классификаций, описывающих клинико-морфологические варианты [6, 16, 17]. В табл. 5 приведены основные фенотипы ЛПП, наблюдающиеся при противоопухолевой терапии, и их возможный патогенез.

Согласно рекомендациям РОПИП (2019) диагноз ЛПП должен базироваться на оценке взаимосвязи приема ЛС и развития поражения печени; клинических, лабораторных, а при необходимости — на инструментальных и морфологических признаках поражения печени; оценке факторов риска; исключении других причин поражения печени; анализе имеющихся данных литературы о гепатотоксичности ЛС [6]. Следует помнить, что ЛПП — всегда диагноз исключения. Объем обследования определяется отдельно в каждом конкретном случае и должен основываться на существующих клинических рекомендациях по диагностике различных заболеваний печени [6].

Не существует тестов, позволяющих однозначно подтвердить лекарственный генез поражения, поэтому крайне важна оценка причинно-следственных связей между ЛС и фактом повреждения печени. Для клинической практики большинством ассоциаций [6, 7, 14] рекомендуется Метод оценки причинности Roussel Uclaf (Roussel Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM), разработанный под эгидой CIOMS в 1989 г., последние его обновления выпущены в 2016 г. [18, 19].

Традиционный график назначения цитотоксических препаратов в виде циклов, как правило, имеет низкую частоту гепатотоксичности, за исключением случаев, при которых вводят высокие дозы алкилирующих

Таблица 3. Классификация лекарственных поражений печени по степени тяжести (адаптировано из [14] с разрешения авторов)

Table 3. Classification of drug-induced liver injury by severity (adapted from [14] with permission of the authors)

Категория Category	Степень тяжести Severity	Определение Definition
1	Легкая Mild	Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина <2 ВПН Elevated ALT/ALP concentration and bilirubin concentration <2 ULN
2	Умеренная Moderate	Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина ≥2 ВПН, клинические симптомы* Elevated ALT/ALP concentration and bilirubin concentration ≥2 ULN, or symptomatic hepatitis*
3	Тяжелая Severe	Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина ≥2 ВПН и одно из нижеследующего: • международное нормализованное отношение ≥1,5; • асцит или энцефалопатия; • недостаточность второго органа кроме печени вследствие лекарственных поражений печени Elevated ALT/ALP concentration and bilirubin concentration ≥2 ULN, and one of the following: • international normalized ratio ≥1.5; • ascites and/or encephalopathy; • other organ failure considered to be due to drug-induced liver injury
4	Фатальная или требующая трансплантации Fatal or transplantation	Смерть или трансплантация печени как ее альтернатива Death or transplantation due to drug-induced liver injury

*Клинические симптомы: усталость, тошнота, рвота, боль в правом верхнем квадранте живота, зуд, кожная сыпь, желтуха, слабость, отсутствие аппетита, снижение массы тела.

*Clinical symptoms: fatigue, nausea, vomiting, pain in the upper right quadrant of the abdomen, itching, skin rash, jaundice, weakness, lack of appetite, weight loss.

Таблица 4. Критерии тяжести гепатотоксичности химиотерапевтических препаратов Национального института рака США [15] в модификации Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) [10]

Table 4. Criteria for the severity of hepatotoxicity of chemotherapeutic drugs of the US National Cancer Institute [15] in the Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO) modification [10]

Параметр Parameter	Степень гепатотоксичности Degree of hepatotoxicity			
	I	II	III	IV
ЩФ ALP	<2,5 ВПН <2.5 ULN	2,5–5 ВПН 2.5–5 ULN	>5–20 ВПН >5–20 ULN	>20 ВПН >20 ULN
Общий билирубин Total bilirubin	<1,5 ВПН <1.5 ULN	1,5–3 ВПН 1.5–3 ULN	3–10 ВПН 3–10 ULN	>10 ВПН >10 ULN
Гамма-глутамилтрансфераза Gamma-glutamyl-transferase	<2,5 ВПН <2.5 ULN	2,5–5 ВПН 2.5–5 ULN	5–20 ВПН 5–20 ULN	>20 ВПН >20 ULN
АСТ AST	<2,5 ВПН <2.5 ULN	2,5–5 ВПН 2.5–5 ULN	5–20 ВПН 5–20 ULN	>20 ВПН >20 ULN
АЛТ ALT	<2,5 ВПН <2.5 ULN	2,5–5 ВПН 2.5–5 ULN	5–20 ВПН 5–20 ULN	>20 ВПН >20 ULN
Печеночная недостаточность Liver failure	Нет No	Нет No	Астериксис Astericis	Тяжелая энцефалопатия, кома Severe encephalopathy, coma
Портальный кровоток Portal blood flow	Норма Normal	Снижен Decreased	Ретроградный кровоток, варикозное расширение вен пищевода/асцит Retrograde blood flow, varicose veins of the esophagus/ascites	Состояние, требующее экстренного оперативного вмешательства Emergency surgery

Примечание. АСТ – аспаратаминотрансфераза.

Note. AST – aspartate aminotransferase.

Таблица 5. Фенотипы лекарственных поражений печени при лечении онкологических пациентов (адаптировано из [11] с разрешения авторов)
Table 5. Drug-induced liver injury phenotypes (adapted from [11] with permission of the authors)

Фенотип Phenotype	Возможный патогенез Possible pathogenesis	Препарат, используемый в онкологии Drug used in oncology
Острый печеночный некроз Hepatocellular-acute hepatic necrosis	Прямое влияние на гепатоциты, некроз Direct effect on hepatocytes, necrosis	Ацетаминофен, метотрексат, сунитиниб, пазопаниб, регорафениб, брентуксимаб ведотин Acetaminophen, methotrexate, sunitinib, pazopanib, regorafenib, brentuximab vedotin
Острый гепатит Hepatocellular-acute hepatitis	Прямое воздействие на гепатоциты, приводящее к дисфункции клеток Direct effect on hepatocytes leads to cell dysfunction	Лапатиниб, иматиниб, идилализиб; возможно, многие другие ингибиторы тирозинкиназы Lapatinib, imatinib, idelalisib; possibly many other tyrosine kinase inhibitors
Холестаз Cholestasis	Повреждение канальцевой мембраны и транспортеров Injury to canalicular membrane and transporters	Эстрогены, хлорамбуцил, циклофосфамид, темозоломид, леналидомид Estrogens, chlorambucil, cyclophosphamide, temozolomide, lenalidomide
Смешанный гепатоцеллюлярно-холестатический гепатит Mixed hepatocellular-cholestatic hepatitis	Цитоплазматическое и канальцевое повреждение, повреждение желчных протоков Cytoplasmic and tubular injury, bile ducts damage	Азатиоприн, флутамид, трабектин Azathioprine, flutamide, trabectedin
Повышение активности ферментов без желтухи Enzyme elevations without jaundice	—	Ацетаминофен, метотрексат, эрлотиниб, gefитиниб, кетоконазол, трабектин, бозутиниб Acetaminophen, methotrexate, erlotinib, gefitinib, ketoconazole, trabectin, bozutinib
«Чистый» холестаз Bland cholestasis	Внутриклеточный и канальцевый холестаз, повреждение мембраны и транспортеров Intracellular and tubular cholestasis, damage to the membrane and transporters	Эстрогены, азатиоприн, меркаптопурин Estrogens, azathioprine, mercaptopurine
Микровезикулярный стеатоз и лактоацидоз Microvesicular steatosis and lactic acidosis	Митохондриальный стресс, нарушение β -окисления Mitochondrial stress, violation of β -oxidation	Вальпроевая кислота, ингибиторы нуклеозидной обратной транскриптазы Valproic acid, nucleoside reverse transcriptase inhibitors
Стеатогепатит (жировая болезнь печени) Steatohepatitis (fatty liver disease)	Неалкогольная жировая дистрофия печени, многофакторный процесс Non-alcoholic fatty liver disease, multifactorial process	Тамоксифен, метотрексат, кортикостероиды, L-аспарагиназа, трабектин Tamoxifen, methotrexate, corticosteroids, L-asparaginase, trabectin
Хронический гепатит Chronic hepatitis	Вероятно, многофакторный, но в настоящее время плохо определен Hepatitis is probably multifactorial	Диклофенак, иматиниб Diclofenac, imatinib
Синдром синусоидальной обструкции (веноокклюзионное заболевание) Sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease)	Прямая цитотоксичность по отношению к эндотелиальным клеткам, последующая обструкция синусоид в центральных областях с некрозом и кровоизлиянием в гепатоциты Direct cytotoxicity against endothelial cells, subsequent obstruction of sinusoids in the central regions with necrosis and hemorrhage in hepatocytes	Высокие дозы алкилирующих агентов (бусульфана, мелфалана, циклофосфамида и др.), высокие дозы митомицина С и карбоплатины, длительное введение тиопуринов (азатиоприна, меркаптопурина и 6-тиогуанина), дакарбазина, оксалиплатина и гемтузумаба озогамидина High doses of alkylating agents (busulfan, melphalan, cyclophosphamide, etc.), high doses of mitomycin C and carboplatin, long-term administration of thiopurines (azathioprine, mercaptopurine and 6-thioguanine), dacarbazine, oxaliplatin and gemtuzumab ozogamicin
Узловая регенераторная гиперплазия Nodular regenerative hyperplasia	Патогенез недостаточно четко определен, предполагается венозное повреждение Pathogenesis is not well defined. The injury is likely vascular (small portal veins)	Азатиоприн, тиогуанин, меркаптопурин и, возможно, метотрексат Azathioprine, thioguanine, mercaptopurine, and possibly methotrexate

Окончание табл. 5

End of the table 5

Фенотип Phenotype	Возможный патогенез Possible pathogenesis	Препарат, используемый в онкологии Drug used in oncology
Печеночная аденома и гепатоцеллюлярная карцинома Hepatic adenoma and hepatocellular carcinoma	Канцерогенез Cancerogenesis	Эстрогены, андрогены Estrogen, androgens
Фиброз или цирроз Fibrosis or cirrhosis	Активация stellate клеток Activation of stellate cells	Метотрексат Methotrexate
Ишемическое повреждение печени Ischemic liver damage	Ишемия Ischemia	Возможно, сунитиниб и пазопаниб Possibly sunitinib and pazopanib
Иммуноопосредованный (аутоиммунopodobный) гепатит Immuno-mediated (autoimmune-like) hepatitis	Т-лимфоцитарная реакция, направленная на структуры гепатоцитов/холангиоцитов T-lymphocytic reaction directed to hepatocyte/cholangiocyte structures	Интерферон α , блокирующие антитела CTLA-4 и PD-1 Interferon α blocking antibodies CTLA-4 and PD-1

агентов. Однако отмечена тенденция к увеличению ЛПП с внедрением в практику новых противо-раковых парадигм, которые требуют ежедневного перорального приема химиотерапевтических препаратов. К тому же, как правило, онкологический пациент кроме ХТ получает иные ЛС, межлекарственные взаимодействия с которыми также надо учитывать. При развитии ЛПП в условиях комбинации ЛС, когда все препараты могут быть причастны к возникновению ЛПП, следует ранжировать вероятность различных ЛС как причины ЛПП на основании фенотипа поражения и сопоставления с данными литературы [6, 14]. Полезным ресурсом, подробно описывающим гепатотоксичность отдельных ЛС, является сайт LiverTox® (<http://livertox.nlm.nih.gov>), содержащий информацию о документально подтвержденной гепатотоксичности ЛС, отраженных в регистре Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) [20, 21].

Считается, что следует избегать повторного назначения ЛС, вызвавшего или подозреваемого в инициации ЛПП, поскольку повторное поражение может развиваться быстрее и иметь более тяжелое течение [5, 6]. Исключением являются ситуации, когда препарат назначается по жизненным показаниям и ему не существует альтернативы. В этом случае необходимо учитывать соотношение риск/польза и действующие рекомендации по лечению соответствующих заболеваний [5, 6].

К сожалению, в онкологической практике почти всегда сохраняется необходимость повторного назначения препаратов, вызвавших ЛПП. В связи с частым развитием дозозависимых ЛПП существует практика редукции доз препаратов (табл. 6). Согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO, 2019) указаны ЛС, требующие

обязательной редукции дозы при развитии гепатотоксичности [10].

Для выявления риска серьезных, потенциально летальных случаев ЛПП служит закон Хая (Hy's law), сформулированный Н.Ж. Zimmerman в 1978 г. и получивший его имя: сочетание гепатоцеллюлярного повреждения и желтухи (уровень билирубина >2 ВПН) [22]. Считается, что в таких случаях риск летальности составляет 10 %, а в старших возрастных группах достигает 50 %. Специфичность закона Хая – 92 %, чувствительность – 68 % [23, 24].

Первым шагом в лечении ЛПП является отмена препарата, вызвавшего поражение печени. Ведение больных с ЛПП легкой и умеренной степени тяжести возможно в амбулаторных условиях. Госпитализация показана пациентам с тяжелым ЛПП с развитием печеночно-клеточной недостаточности, выраженной клинической симптоматикой и с неблагоприятным прогнозом [6].

Не существует универсальных препаратов-антидотов, эффективных в лечении любых форм ЛПП [6]. Мы рассмотрим ЛС, об эффективности которых при развитии ЛПП у онкологических пациентов или их профилактике имеются данные литературы.

N-ацетил-L-цистеин (ацетилцистеин, N-АЦ) является антидотом при ЛПП, вызванном передозировкой парацетамола (ацетаминофена) [25]. Его эффективность при применении на ранних стадиях печеночной недостаточности была доказана в РКИ [26]. Наиболее часто используемые схемы назначения N-АЦ при передозировке парацетамола в Реестре лекарственных средств России [6, 27]:

- пероральный 72-часовой режим: насыщающая (ударная) доза 140 мг/кг, далее 70 мг/кг каждые 4 ч (до 72 ч);

Таблица 6. Редукция дозы химиопрепаратов в зависимости от уровня биохимических показателей (адаптировано из [8, 28] с разрешения авторов)
Table 6. Dose reduction of chemotherapy drugs depending on the level of biochemical parameters (adapted from [8, 28] with permission of the authors)

Параметр Parameter	Уровень биохимических изменений Level of biochemical changes	Тактика Tactic
ОБ TBL	1,2–2,5 ВПН 1.2–2.5 ULN	Уменьшение дозы антрациклинов на 50 %, других цитостатиков — на 25 % Dose reduction of anthracyclines by 50 %, other cytostatics — by 25 %
АЛТ (АСТ) ALT (AST)	2–5 ВПН 2–5 ULN	
ОБ TBL	2,6–5 ВПН 2.6–5 ULN	Уменьшение дозы антрациклинов на 75 %, других цитостатиков — на 50 % Dose reduction of anthracyclines by 75 %, other cytostatics — by 50 %
АЛТ (АСТ) ALT (AST)	5–10 ВПН 5–10 ULN	
ОБ TBL	>5 ВПН >5 ULN	Отмена противоопухолевой терапии Chemotherapy withdrawal
АЛТ (АСТ) ALT (AST)	>10 ВПН >10 ULN	

Примечание. Здесь и в табл. 7: ОБ — общий билирубин; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ВПН — верхний предел нормы.

Note. Here and in the table 7: TBL — total bilirubin; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; ULN — upper limit of the norm.

- внутривенный 21-часовой режим: насыщающая (ударная) доза в виде инфузии 150 мг/кг в течение 1 ч, далее 50 мг/кг в течение 4 ч, затем 100 мг/кг в течение 16 ч.

В недавней работе была оценена эффективность N-АЦ (в дозе 3 мкг/кг в течение 24-часовой внутривенной инфузии) при ЛПП, вызванном ХТ у 102 пациентов. Введение N-АЦ приводило к более быстрому снижению показателей состояния печени по сравнению с контрольной группой [29].

Фолиевая кислота в рутинной клинической практике используется для редукции токсичности метотрексата [30].

Холестирамин применяется в дозе 8 г 3 раза в день в лечении ЛПП в случаях, когда причинный агент имеет длительный период полувыведения за счет энтерогепатической циркуляции [6].

Глюкокортикостероиды показаны при развитии аутоиммунopodobного фенотипа ЛПП. В онкологической практике подобные поражения печени обычно связаны с иммунотерапией. Таргетные моноклональные антитела, нацеленные на иммунные контрольные точки и одобренные для лечения ряда онкологических заболеваний, могут индуцировать иммунообусловленную гепатотоксичность у значительной части пациентов, причем считается, что ингибиторы CTLA-4 вызывают ее чаще, чем PD-L1-агенты, и комбинированное лечение несет в себе больший риск [4].

Обычно при аутоиммунopodobном ЛПП назначают преднизолон в дозе 20–40 мг/сут с последующим (после нормализации биохимических показателей) постепенным снижением дозы в течение 6 мес [6, 31]. В онкологической практике при применении ингибиторов контрольных точек тактика зависит от степени тяжести гепатотоксичности, для оценки которой ис-

пользуются критерии Национального института изучения рака США (см. табл. 4). Тактика ведения подобных ЛПП подробно рассмотрена в рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL, 2019) [4] (табл. 7). Схемы лечения продолжают разрабатываться для новых препаратов.

При отсутствии специфических антидотов для большинства ЛПП при их терапии часто используют средства, способные либо уменьшить симптомы ЛПП, либо воздействовать на отдельные патогенетические механизмы их развития [6]. Это особенно актуально в онкологической практике, когда отмена/прерывание курса лечения может привести к ухудшению прогноза у пациента.

Адемeтионин (S-аденозил-L-метионин, Гептрал®) является метаболически плейотропной молекулой, которая участвует во множестве клеточных реакций. Гепатоцеллюлярная концентрация адемeтионина влияет на разнообразные патофизиологические процессы: окислительный стресс, митохондриальную функцию, гепатоцеллюлярный апоптоз и злокачественную трансформацию. Он способствует восстановлению уровня глутатиона в печени, снижает концентрацию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), предотвращает апоптоз гепатоцитов и способствует индукции апоптоза в клетках печеночных опухолей [32, 33]. Немаловажное значение имеют антинейротоксические и антидепрессивные свойства адемeтионина, способность уменьшать гепатогенную слабость и повышенную утомляемость [34].

Эффективность адемeтионина в профилактике гепатотоксичности при лечении оксалиплатином, циклоспорином и рядом других препаратов была продемонстрирована во многих работах как российских, так и зарубежных авторов. В исследованиях

по профилактике и лечению лекарственной гепатотоксичности в качестве препарата адеметионина использовался преимущественно адеметионина 1,4-бутандисульфат (Гептрал®).

Результаты ретроспективного исследования с участием 105 пациентов с колоректальным раком, получавших ХТ в режиме FOLFOX (оксалиплатин, 5-фторурацил, кальция фолинат), показали, что адъювантное

Таблица 7. Рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени (EASL, 2019) по лечению ЛПП, вызванных ингибиторами иммунных контрольных точек (адаптировано из [4] с разрешения авторов)

Table 7. European Association for the Study of the Liver (EASL, 2019) recommendations for the treatment of DILI caused by immune checkpoint inhibitors (adapted from [4] with permission of the authors)

Этап лечения Stage of treatment	Рекомендации Recommendations	Ограничения в знаниях Knowledge gaps
До начала терапии Before start of therapy	Оценить исходные параметры печени и липидный спектр крови. Проверить возможные сопутствующие факторы, такие как уже существующие заболевания печени и наличие метастазов в печени, вирусные инфекции (ВИЧ, HBV, HCV, HEV). Исключить сопутствующие АИГ и аутоиммунные заболевания Assess baseline liver parameters and lipid profile. Check for potential confounding factors such as pre-existing liver diseases and presence of liver metastases, viral infections (HIV, HBV, HCV, HEV). Rule out underlying autoimmune hepatitis and underlying autoimmune conditions	Ограниченный опыт клинических исследований у пациентов с АИГ. Следует использовать на индивидуальной основе. Риск использования сопутствующих лекарств в зависимости от степени тяжести иммунозависимого ЛПП не установлен Limited experience from clinical trials in patients with AIH. Use on a case by case basis. Risk of associated medication on immune-related DILI severity is not established
Во время терапии During therapy	Мониторинг биохимических показателей печени каждые 2 нед в течение первых 8–12 нед, затем каждые 4 нед. При измененных параметрах печени следовать рекомендациям Monitor liver biochemical parameters every 2 weeks during the first 8 to 12 weeks and then every 4 weeks. If abnormal liver parameters, follow recommendations	
Степень 1: Уровень АЛТ ≤ 3 ВПН Уровень АСТ ≤ 3 ВПН Уровень ОБ $\leq 1,5$ ВПН Уровень ЩФ $\leq 2,5$ ВПН Grade 1: ALT ≤ 3 ULN AST ≤ 3 ULN TBL ≤ 1.5 ULN ALP ≤ 2.5 ULN	Оценка. Определить тип повреждения печени в соответствии с биохимическими показателями: $R = (\text{уровень АЛТ}/\text{АЛТ ВПН})/(\text{уровень ЩФ}/\text{ЩФ ВПН})$. При $R \geq 5$ – гепатоцеллюлярный, $R = 2-5$ – смешанный, $R \leq 2$ – холестатический. Исключить неалкогольный стеатогепатит или другие заболевания печени (визуализирующие методы обследования). Уточнить алкогольный анамнез, онкологическую патологию. Оценить сопутствующую лекарственную терапию, в том числе фитотерапию и добавки. Оценить другие нежелательные явления. Ведение. Если другие нежелательные явления исключены, продолжать терапию с тщательным наблюдением. Начать симптоматическое лечение Assessment. Define type of liver injury according to biochemical parameters: $R = (\text{ALT level}/\text{ALT ULN})/(\text{ALP level}/\text{ALP ULN})$. $R \geq 5$ – hepatocellular, $R = 2-5$ – mixed, $R \leq 2$ – cholestatic. Rule out non-alcoholic steatohepatitis or other liver diseases (include imaging test). Investigate history of alcohol consumption. Record status of the tumoural disease. Review concomitant medications including herbal supplements. Assess for other adverse events. Management. If adverse events are excluded (unlikely or unrelated) continue therapy with close follow-up. Start symptomatic treatment	Эпизод можно считать адаптивным ответом. Необходимо определить время для достижения разрешения состояния печени The episode could be considered an adaptive response. Time to achieve liver test resolution while on the drug needs to be defined

Окончание табл. 7

End of the table 7

Этап лечения Stage of treatment	Рекомендации Recommendations	Ограничения в знаниях Knowledge gaps
Степень 2: Уровень АЛТ 3–5 ВПН Уровень АСТ 3–5 ВПН Уровень ОБ 1,5–3,0 ВПН Уровень ЩФ 2,5–5,0 ВПН Grade 2: ALT 3–5 ULN AST 3–5 ULN TBL 1.5–3.0 ULN ALP 2.5–5.0 ULN	Оценка. Аналогично степени 1. Ведение. Пропустить дозу и контролировать параметры печени, МНО и уровень альбумина 2 раза в неделю. Начать симптоматическое лечение. Если патологические печеночные параметры сохраняются дольше 2 нед, на старте подавить иммунитет и прекратить прием препарата. При улучшении состояния на фоне приема кортикостероидов иммунотерапия может быть возобновлена Assessment. Similar to grade 1. Management. Skip dose and monitor liver parameters, INR and albumin twice weekly. Start symptomatic treatment. If abnormal liver parameters persist longer than 2 weeks, start immunosuppression and discontinue the drug. Upon improvement immunotherapy could be resumed after corticosteroid tapering	Необходимо определить пороговое значение АЛТ для оценки возможного ответа при иммунозависимом ЛПП у пациентов с изменением печеночных ферментов или без него The ALT threshold for a possible signal of immune-related DILI in patients with or without abnormal liver parameters at baseline needs to be defined
Степень 3: Уровень АЛТ 5–20 ВПН Уровень АСТ 5–20 ВПН Уровень ОБ 3–10 ВПН Уровень ЩФ 5–20 ВПН Степень 4: Уровень АЛТ >20 ВПН Уровень АСТ >20 ВПН Уровень ОБ >10 ВПН Уровень ЩФ >20 ВПН Grade 3: ALT 5–20 ULN AST 5–20 ULN TBL 3–10 ULN ALP 5–20 ULN Grade 4: ALT >20 ULN AST >20 ULN TBL >10 ULN ALP >20 ULN	Оценка. Аналогично степени 1. У пациентов с заболеванием печени или метастазами в печени оценка является сложной задачей. Биопсия печени для исключения метастатической прогрессии и оценки характера и тяжести повреждения. Ведение. Прекратить иммунотерапию и контролировать параметры печени и МНО ежедневно. Срочная госпитализация, если диагностирована печеночная недостаточность (уровень ОБ $\geq 2,5$ мг/дл и/или МНО $\geq 1,5$). Прекратить дальнейшую иммунотерапию до устранения гепатотоксичности. Рассмотреть перманентное прекращение иммунотерапии. Начать прием кортикостероидов (метилпреднизолон или эквивалент) в дозе 1–2 мг/кг/сут в зависимости от тяжести. Если нет ответа на лечение кортикостероидами в течение 2–3 сут, следует добавлять микофенолата мофетил по 1000 мг 2 раза в день. Поддерживающая терапия. Отмена гепатотоксичных препаратов. Если возникает стероидная рефрактерная гепатотоксичность, рассмотреть дополнительные возможности иммуносупрессии: микофенолата мофетил, циклоспорин, такролимус, антитимоцитарный глобулин (альтернатива 1-й линии при непереносимости стероидов). Инфликсимаб не рекомендуется к использованию Assessment. Similar to grade 1. DILI assessment in patients with underlying liver disease or liver metastases is challenging. Liver biopsy to exclude metastatic progression and to assess the pattern of damage and severity. Management. Discontinue immunotherapy and monitor liver parameters and INR daily. Hospital admission if biochemical evidence of impending liver failure (bilirubin ≥ 2.5 mg/dl and/or INR ≥ 1.5). Stop further immunotherapy until hepatotoxicity is resolved. Consider permanent discontinuation of immunotherapy. Start corticosteroids (methylprednisolone or equivalent) at a dose of 1–2 mg/kg/day depending on severity. If there is no response to corticosteroids within 2–3 days, mycophenolate mofetil should be added at 1,000 mg twice daily. Supportive care. Withdraw hepatotoxic drugs. If steroid refractory hepatotoxicity, consider additional immunosuppression: mycophenolate mofetil, cyclosporine, tacrolimus, anti-thymocyte globulin (first line alternative choice for intolerance to steroids). Infliximab is not recommended	Высокая доза, большая продолжительность лечения и особенности пациента как факторы риска гепатотоксичности неясны. Влияние иммуносупрессивного лечения на эффективность иммунных ингибиторов контрольной точки и выживаемость пациента неизвестны. Отсутствие критериев для выявления пациентов, резистентных к терапии кортикостероидами. Критерии отличия иммунозависимого ЛПП от ЛПП, ассоциированных с гепатотоксичностью препаратов High dose, longer duration of treatment and host characteristics as risk factors for hepatotoxicity are unclear. The effect of immunosuppressive treatment on immune checkpoint inhibitor efficacy and patient survival is unknown. Lack of criteria to identify refractory patients to corticosteroids therapy. Criteria to distinguish immune-related DILI from DILI due to an associated hepatotoxic drug

Примечание. ЛПП – лекарственные поражения печени; ЩФ – щелочная фосфатаза; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; HBV – вирус гепатита В (вирусный гепатит В); HCV – вирус гепатита С (вирусный гепатит С); HEV – вирус гепатита Е (вирусный гепатит Е); АИГ – аутоиммунный гепатит; МНО – международное нормализованное отношение.

Note. DILI – drug-induced liver injury; ALP – alkaline phosphatase; HIV – human immunodeficiency virus; HBV – hepatitis B virus; HCV – hepatitis C virus; HEV – hepatitis E virus; AIH – autoimmune hepatitis; INR – international normalized ratio.

назначение адеметионина в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение всего курса ХТ достоверно снижает уровни АЛТ, АСТ, ЩФ и общего билирубина по сравнению с контрольной группой [35]. Аналогичные результаты были получены в исследовании тех же авторов: 78 пациентов с метастатическим колоректальным раком получали ХТ по схеме XELOX (оксалиплатин, капецитабин, бевацизумаб); части больным дополнительно был назначен адеметионин в дозе 400 мг 2 раза в сутки. У последних при развитии ЛПП отмечалось достоверное снижение уровня сывороточных трансаминаз по сравнению с пациентами, которые адеметионин не применяли. Результаты 2 исследований продемонстрировали, что поддерживающая терапия адеметионином приводит к значимому снижению необходимости коррекции, удлинения или отмены курсов полихимиотерапии [36].

В наблюдательном исследовании пациенты получали 3 разных противоопухолевых режима: ралтитрексид + оксалиплатин, FOLFIRI (иринотекан, 5-фторурацил, кальция фолиат), CMF (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил). При возникновении лабораторных признаков гепатотоксичности им назначался адеметионин, что приводило к снижению этих показателей уже в течение 1-й недели с сохранением положительного эффекта. Это обеспечивало возможность проведения запланированного курса ХТ [37].

В неинтервенционной наблюдательной многоцентровой проспективной программе изучалось применение адеметионина (Гептрал®) у 99 пациентов с различными онкологическими заболеваниями (в том числе с сопутствующими хроническими заболеваниями печени), с развитием ЛПП гепатоцеллюлярного и холестатического типа на фоне ХТ в течение 27 мес в условиях обычной клинической практики. Препарат вводили в 2 этапа: внутривенно или внутримышечно в дозе 400–800 мг/сут, далее пероральный прием в дозе 800–1200–1600 мг/сут в среднем в течение 4 нед. Результатом служило клиническое улучшение (в том числе уменьшение симптомов депрессии), улучшение лабораторных показателей (уменьшение уровней трансаминаз, общего билирубина, показателей холестаза), что позволило провести ХТ в полном объеме и улучшить ее переносимость [38].

В экспериментальных работах на моделях рака молочной железы, колоректального рака и рака печени была показана антипролиферативная активность адеметионина, в частности за счет подавления экспрессии β -катенина, что еще раз демонстрирует рациональность использования данного соединения для профилактики и лечения ЛПП при ХТ этих патологий [39].

В постоянно обновляемых клинических рекомендациях, разработанных RUSSCO и Обществом специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RSASC), адеметионин включен в схемы профилактики и коррекции ЛПП, ассоциированных с ХТ [1, 9, 40].

Рекомендуются следующие схемы назначения адеметионина 1,4-бутандисульфата (Гептрал®): при выявлении ЛПП препарат вводится внутривенно в высокой дозе 800 мг/сут в течение 2–3 нед с последующим переходом на пероральный прием в стандартной дозе 800–1000 мг/сут или (при необходимости) в высокой дозе 1500–1600 мг/сут. В целях поддержания ремиссии при хронической форме ЛПП рекомендуется курсовой прием препарата (доза 500–1600 мг/сут), продолжительность курса не менее 30 сут.

Сукцинатсодержащий препарат **ремаксол** применяется в онкологической практике для лечения и профилактики ЛПП, а также в качестве поддерживающей терапии. При проведении ХТ по схеме FAC (5-фторурацил, доксорубин, циклофосфамид) при раке молочной железы введение ремаксала после каждого курса сопровождалось более быстрым снижением лабораторных показателей состояния печени и повышением качества жизни пациенток [41]. У 145 больных колоректальным раком проводилась сравнительная оценка эффективности 2 схем ХТ (FOLFOX и FOLFIRI) с применением данного гепатопротектора или без него [42].

Протективный эффект **бициклола** доказан в экспериментальных моделях повреждения печени четыреххлористым углеродом, ацетаминофеном, D-галактозамином и конкавалином А. При этом рассмотрены различные дозы препарата, возможная длительность курсового лечения и доказана его безопасность [43, 44]. Применение бициклола при ЛПП обосновано воздействием его на ключевые факторы развития повреждения печени. В частности, бициклол угнетает продукцию ФНО- α активными нейтрофилами, купферовскими клетками и макрофагами, подавляет свободнорадикальное воздействие на клеточные структуры, препятствует апоптозу и аутофагии гепатоцитов, что в итоге способствует восстановлению повреждений ядра и ДНК гепатоцитов [45, 46].

Подтверждена эффективность применения бициклола в онкологической практике для профилактики побочных действий ХТ. В РКИ X. Li и соавт. [47] были включены пациенты в возрасте старше 60 лет. Пациенты основной группы ($n = 147$) профилактически принимали бициклол в дозе 75 мг/сут, больные контрольной группы ($n = 153$) не получали препаратов для профилактики ЛПП при проведении ХТ различных форм и стадий рака. Оценка влияния бициклола на предотвращение ЛПП в зависимости от конкретных схем ХТ не проводилась. Установлено, что профилактическое назначение бициклола позволило уменьшить число пациентов с ЛПП до 17,1 % относительно 47,1 % в контрольной группе.

Препараты **урсодезоксихолевой кислоты (УДХК)** обычно назначаются пациентам с холестатическим типом ЛПП [6]. Ее эффективность при ЛПП изучалась в РКИ [48], существуют данные о хороших результатах сочетания глюкокортикостероидов с УДХК при ЛПП

гепатоцеллюлярного и холестатического типа [49]. Однако сведения о применении УДХК именно у онкологических пациентов ограничены.

В работе А.А. Алыевой и соавт. при ХТ рака молочной железы продемонстрирована хорошая переносимость, безопасность и эффективность длительного (6–9 мес) применения комбинации УДХК и Фосфоглива® (эссенциальные фосфолипиды, глицирризиновая кислота) [50].

В клинических рекомендациях RUSSCO (2019) при холестатическом/смешанном типе ЛПП рекомендуется назначение препаратов УДХК в дозе 15–20 мг/кг массы тела в 2–3 приема до разрешения холестаза совместно с адеметионином [10].

Эффективность **эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ)** в лечении ЛПП [51] изучена у 28 больных онкогематологического профиля в возрасте от 18 до 75 лет с гепатоцеллюлярным типом ЛПП. Схемы ХТ включали онковин, доксорубин, флударабин, бусульфид, препараты гидроксимочевины, циклофосфамид. На фоне 1,5-месячной терапии Эссенциале® Н и Эссенциале® форте Н отмечались положительная динамика клинических синдромов по визуально-аналоговой шкале, снижение активности АЛТ, АСТ и гамма-глутамил-трансферазы в 2,6; 1,5 и 1,6 раза соответственно с одновременным повышением детоксической функции печени, оцениваемой по увеличению активности аргиназы крови в 1,6 раза и снижению в 1,3 раза уровня молекул средней массы. В многоцентровом ретроспективном исследовании проанализирована эффективность ЭФЛ с пероральным и парентеральным применением ($n = 66$) и адеметионина с парентеральным и пероральным применением ($n = 59$) [52]. Показано, что ЭФЛ эффективны в коррекции проявлений цитолитического синдрома и профилактике поздней гепа-

тотоксичности. Адеметионин был наиболее эффективен в качестве средства купирования проявлений острой и профилактики поздней гепатотоксичности. Положительное влияние ЭФЛ в комбинации с альфалипоевой кислотой, витамином Е, энтеросорбентами в среднетерапевтических дозах продемонстрировано в программах лечения 31 ребенка с локальной формой остеогенной саркомы, которые получили 110 курсов метотрексата в высокой дозе (12 г/м²) [53]. Критериями оценки служили снижение активности аминотрансфераз и возможность интенсификации проведения ХТ.

Препараты **глицирризиновой кислоты** рассматриваются при лечении ЛПП, в частности входят в рекомендации Китайской медицинской ассоциации [54]. Показана их эффективность при терапии туберкулеза [54], но исследований их эффективности именно при противоопухолевой терапии выполнялось мало. Выше приведены положительные результаты работы, в которой комбинация глицирризинсодержащего препарата (Фосфоглив®) и УДХК успешно длительно использовалась при ХТ рака молочной железы [50].

Длительную историю изучения гепатопротективного действия имеют препараты **расторопши пятнистой (силибинин)**. Надо отметить, что имеются исследования, рассматривающие патогенетические предпосылки использования препаратов силибинина в комплексной терапии рака [55]. Эффективность силибинина исследовалась преимущественно при ЛПП, обусловленных противотуберкулезной терапией. Доказательных данных о его эффективности в лечении гепатотоксичности у онкологических пациентов нет.

Схемы применения основных препаратов, используемых при ЛПП в онкологической практике, отражены в табл. 8.

Таблица 8. Используемые в клинических исследованиях и рекомендуемые схемы применения отдельных гепатопротективных препаратов при противоопухолевой терапии

Table 8. Schemes applying of hepatoprotective drugs for CT (a summation of data from clinical studies and recommendations)

Препарат Drug	Заболевания, вид противоопухолевой терапии Diseases, a type of antitumor therapy	Схема Scheme	Источник Source
Гептрал® Heptral®	Профилактика ЛПП при ХТ колоректального рака Prevention DILI in colorectal cancer CT	400 мг 2 раза в сут в течение всего курса ХТ 400 mg twice per day during course	[35, 36]
	Лечение ЛПП при ХТ Treatment DILI in CT	1-й этап: 800 мг/сут внутривенно в течение 2 нед; 2-й этап: внутрь 800–1600 мг/сут в 2 приема, или 1000–1500 мг/сут перорально в 2 приема в течение 4 нед, или от 3 до 6 мес. Возможно применение адеметионина 500 мг в таблетках Stage 1: 800 mg/day iv for 2 weeks; Stage 2: per os 800–1600 mg/day in 2 doses or 1000–1500 mg orally per day in 2 doses for 4 weeks. Ademetionine 500 mg tablets can be used	[10, 38]
Бициклोल Bicyclol	Профилактика ЛПП при ХТ Prevention DILI in CT	25 мг 3 раза в сутки в течение курса ХТ 25 mg 3 times a day during the course	[6]

Окончание табл. 8
End of the table 8

Препарат Drug	Заболевания, вид противоопухолевой терапии Diseases, a type of antitumor therapy	Схема Scheme	Источник Source
Ремаксол Remaxol	Лечение ЛПП при ХТ рака молочной железы Treatment DILI in CT of breast cancer	400 мл внутривенно 2 раза в сутки не менее 4 сут во время каждого курса 400 ml iv twice per day for at least 4 days during each course	[41]
	Лечение ЛПП при ХТ колоректального рака и других онкологических заболеваний Treatment DILI in CT of colorectal cancer and etc.	400 мл внутривенно 2 раза в сутки не менее 4 сут после каждого курса 400 ml iv twice per day for at least 4 days after each cycle	[9]
	Профилактика ЛПП при ХТ колоректального рака и других онкологических заболеваний Prevention DILI in CT of colorectal cancer and etc.	400 мл внутривенно 1 раз в сутки не менее 4 инфузий 400 ml iv per day at least 4 days	[9]
УДХК UDCA	Лечение холестатических ЛПП при ХТ Treatment of cholestatic DILI	13–15 мг/кг в сутки внутрь в 2–3 приема. Возможен многомесячный прием 13–15 mg/kg per day per os for 2–3 time. Monthly reception possible	[6]
УДХК + адеметионин UDCA + ademetionine	Лечение холестатических/смешанных ЛПП при ХТ Treatment of cholestatic/mixed DILI during CT	УДХК 15–20 мг/кг массы тела/сут в 2–3 приема. Адеметионин 800–1600 мг/сут внутрь. До разрешения холестаза UDCA 15–20 mg/kg body weight/day in 2–3 doses Ademetionine 800–1600 mg/day orally. Before cholestasis resolves.	[10]
УДХК + Фосфоглив® UDCA + Phosphogliv®	Профилактика ЛПП при ХТ рака молочной железы Prevention DILI in CT of breast cancer	Фосфоглив® 10 мл/сут внутривенно 2 нед ежедневно, затем 3 раза в неделю. УДХК 250 мг 3 раза в сутки перорально (при массе тела ≥75 кг), 250 мг 2 раза в сутки (при массе тела <75 кг). В течение всего периода ХТ + 3 мес после ее завершения Phosphogliv® 10 ml per day iv 2 weeks daily, then 3 times a week. UDCA 250 mg 3 times a day per os (body weight ≥75 kg), 250 mg 2 times a day (body weight <75 kg). During the entire period of CT + 3 months after completion	[50]
Эссенциальные фосфолипиды Essential phospholipids	Лечение ЛПП при ХТ Treatment of DILI during CT	От 500 до 1000 мг внутривенно в течение 7–10 сут, затем по 600 мг 3 раза в сутки внутрь от 4 до 12 нед 500 to 1000 mg iv for 7–10 days, then 600 mg 3 times a day per os from 4 to 12 weeks	[6]

Примечание. ЛПП – лекарственные поражения печени; ХТ – химиотерапия; УДХК – урсодезоксихолевая кислота.
Note. DILI – drug-induced liver injury; CT – chemotherapy; UDCA – ursodeoxycholic acid.

Препараты для лечения печеночной энцефалопатии рассматриваются в рекомендациях RUSSCO [8]. В случаях, когда ЛПП сопровождаются развитием печеночной энцефалопатии, рекомендуется применение флумазенила (0,2–0,3 мг струйно внутривенно, затем 5 мг/ч, при улучшении состояния – 50 мг/сут внутрь), лактулозы (30–45 мл 3–4 раза в сутки, затем переходят на индивидуально подобранную поддерживающую дозу так, чтобы мягкий стул был примерно

2–3 раза в сутки), рифаксимины (600 мг 3 раза в сутки или 1200 мг 2–3 раза в сутки, не более 5–7 сут), адеметионина (800–1600 мг/сут), орнитина (от 20–40 г/сут внутривенно или по 6–9 г 3 раза в сутки внутрь). При этом режимы использования гепатотропных препаратов определяются степенью тяжести печеночной энцефалопатии. При минимальной печеночной энцефалопатии считается возможным рекомендовать курсовые стандартные дозы препаратов [8].

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

1. Ларионова В.Б., Громова Е.Г., Снеговой А.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией. М., 2014. Доступно по: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/09.pdf>. [Larionova V.B., Gromova E.G., Snegovoy A.V. Clinical guidelines for the correction of hepatotoxicity induced by antitumor chemotherapy. M., 2014. Available at: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/09.pdf>. (In Russ.)].
2. Bahrwani R., Reddy K.R. Drug-induced liver injury due to cancer chemotherapeutic agents. *Semin Liver Dis* 2014;34(2):162–71. DOI: 10.1055/s-0034-1375957.
3. Azad A., Chang P., Devuni D. et al. Real world experience of drug induced liver injury in patients undergoing chemotherapy. *J Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;2(3):18. DOI: 10.21767/2575-7733.1000047.
4. Andrade R.J., Aithal G.P., Björnsson E.S. et al. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019;70(6):1222–61. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
5. Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L. et al. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014;109(7):950–66. DOI: 10.1038/ajg.2014.131.
6. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2019;29(1):85–115. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131. [Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L. et al. Drug-induced liver injuries (clinical guidelines for physicians). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology 2019;29(1):85–115. (In Russ.)].
7. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2020;174(2):29–54. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Hlynova O.V. et al. Medicinal liver damage in adults. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* = Experimental and Clinical Gastroenterology 2020;174(2):29–54. (In Russ.)].
8. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей. Практические рекомендации по поддерживающей терапии в онкологии. Злокачественные опухоли 2015;(4s):1–456. DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-1-456. [Practical recommendations for drug-treatment of malignant tumors. Practical recommendations for maintenance therapy in oncology. *Zlokachestvennyye opukholi* = Malignant Tumours 2015;(4s):1–456. (In Russ.)].
9. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RSASC). Под ред. М.И. Давыдова. 2-е изд., перераб. и дополн. М.: АБВ-пресс, 2018. 224 с. [Clinical guidelines protocols for maintenance therapy in oncology. The Society of Supportive Care in Oncology (RASSC). Ed.: M.I. Davydov. 2nd ed., rev. Moscow: ABV-press, 2018. 224 p. (In Russ.)].
10. Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2019;9(3s2):595–608. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-595-608. [Tkachenko P.E., Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V. Clinical guidelines for the correction of hepatotoxicity induced by antitumor therapy. *Malignant tumors: Practical guidelines RUSSCO* 2019;9(3s2):595–608. (In Russ.)].
11. Ricart A.D. Drug-induced liver injury in Oncology. *Ann Oncol* 2017;28(8):2013–20. DOI: 10.1093/annonc/mdx158.
12. Tajiri K., Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol* 2008;14(64):6774–85. DOI: 10.3748/wjg.14.6774.
13. Reporting adverse drug reactions: definitions of terms and criteria for their use. Geneva: CIOMS, 1999. 146 p.
14. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J. et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89(6):806–5. DOI: 10.1038/clpt.2011.58.
15. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention>.
16. Burt A.D., Ferrell L.D., Hubscher S. et al. MacSween's Pathology of the Liver, 6th edn. Edinburgh: Churchill Livingstone (Elsevier), 2012. Pp. 645–760.
17. Ortega-Alonso A., Stephens C., Lucena M.I. et al. Case characterization, clinical features and risk factors in drug-induced liver injury. *Int J Mol Sci* 2016;17(5):714. DOI: 10.3390/ijms17050714.
18. Danan G., Benichou C.J. Causality assessment of adverse reactions to drugs – I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993;46(11):1323–30. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90101-6.
19. Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci* 2015;17(1):14. DOI: 10.3390/ijms17010014.
20. Drug-Induced Liver Injury Network. Available at: <http://www.dilin.org>.
21. LiverTox. Clinical and research information on drug-induced liver injury. Available at: <https://livertox.nih.gov>.
22. Zimmerman H.J. Drug-induced liver disease. In: *Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver*. N.Y.: Appleton-Century-Crofts, 1978. Pp. 351–353.
23. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernández M.C. et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish Registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005;129(2):512–21. DOI: 10.1016/j.gastro.2005.05.006.
24. Lo Re V. 3rd, Haynes K., Forde K.A. et al. Risk of acute liver failure in patients with drug-induced liver injury: evaluation of Hy's law and a new prognostic model. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(13):2360–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.06.020.
25. Stine J.G., Lewis J.H. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;10(4):517–36. DOI: 10.1586/17474124.2016.1127756.
26. Leise M.D., Poterucha J.J., Talwalkar J.A. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc* 2014;89(1):95–106. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016.
27. Woodhead J.L., Howell B.A., Yang Y. et al. An analysis of N-acetylcysteine treatment for acetaminophen overdose using a systems model of drug-induced liver injury. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;342(2):529–40. DOI: 10.1124/jpet.112.192930.
28. Cancer Therapy Evaluating Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events. Ver.3.0 (CTCAE). Available at: <http://ctep.cancer.gov>.
29. Eroglu N., Erduran E., Reis G.P., Bahadır A. Therapeutic effect of N-acetylcysteine on chemotherapy-induced liver injury. *Ir J Med Sci* 2020. DOI: 10.1007/s11845-020-02219-1.
30. Shea B., Swinden M.V., Ghogomu E.T. et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2014;41(6):1049–60. DOI: 10.3899/jrheum.130738.
31. Björnsson E.S., Gunnarsson B.I., Gröndal G. et al. Risk of drug-induced liver injury from tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(3):602–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.062.
32. Anstee Q.M., Day C.P. S-adenosyl-methionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and

- clinical utility. *J Hepatol* 2012;57(5):1097–109. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.041.
33. Saigal S., Kapoor D., Roy D.S. Ademethionine in patients with liver disease: a review. *Int J Res Med Sci* 2019;7(6):2482–93. DOI: 10.18203/2320-6012.ijrms20192550.
 34. Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А. Адemetiонин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор. *Терапевтический архив* 2019;91(2):8–142. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000130. [Raikhelson K.L., Kondrashina E.A. Ademethionine in the treatment of fatigue in liver diseases: a systematic review. *Therapeutic Archive* 2019;91(2):8–142. (In Russ.)].
 35. Vincenzi B., Santini D., Frezza A.M. et al. The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10(3):345–9. DOI: 10.1517/14740338.2011.562888.
 36. Vincenzi B., Daniele S., Frezza A.M. et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen. *Support Care Cancer* 2012;20(1):135–9. DOI: 10.1007/s00520-010-1078-4.
 37. Santini D., Vincenzi B., Massacesi C. et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. *Anticancer Res* 2003;23(6D):5173–9.
 38. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Зейналова П.А. и др. Окончательные результаты проспективной многоцентровой программы P12-717 (применение гептрала при хронической болезни печени, обусловленной лекарственно-индуцированным поражением печени вследствие химиотерапии). *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2016;27(2):143–56. [Snegovoi A.V., Larionova V.B., Zeynalova P.A. et al. Final results prospective, multicenter program P12-717 (same application in chronic liver disease, conditionality of drug-induced liver injury due to chemotherapy). *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center* 2016;27(2):143–56. (In Russ.)].
 39. Li T.W., Peng H., Yang H. et al. S-Adenosylmethionine and methylthioadenosine inhibit β -catenin signaling by multiple mechanisms in liver and colon cancer. *Mol Pharmacol* 2015;87(1):77–86. DOI: 10.1124/mol.114.095679.
 40. Снеговой А.В., Громова Е.Г., Ларионова В.Б. Практические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией. *Злокачественные опухоли* 2015;4(спецвыпуск):358–68. DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-358-368. [Snegovoi A.V., Gromova E.G., Larionova V.B. Practical recommendations for the correction of hepatotoxicity induced by anti-tumor chemotherapy. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours* 2015;4(special issue):358–68. (In Russ.)].
 41. Конопацкова О.М., Аверьянова С.В. Применение ремаксола при полихимиотерапии у больных раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2015;4(6):35–7. DOI: 10.17116/onkolog20154635-37. [Konopatskova O.M., Averyanova S.V. Use of Remaxol in the polychemotherapy of patients with breast cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2015;4(6):35–7. (In Russ.)].
 42. Конопацкова О.М., Аверьянова С.В. Сопроводительная терапия при проведении полихимиотерапии колоректального рака. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2016;5(1):42–6. DOI: 10.17116/onkolog20165142-46. [Konopatskova O.M., Averyanova S.V. Adjunct therapy during combination chemotherapy for colorectal cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2016;5(1):42–6. (In Russ.)].
 43. Li M., Liu G.T. Inhibition of Fas/FasL mRNA expression and TNF- α release in concanavalin A-induced liver injury in mice by bicyclol. *World J Gastroenterol* 2004;10(12):1775–9. DOI: 10.3748/wjg.v10.i12.1775.
 44. Liu G.T., Li Y., Wei H.L. et al. Toxicity of novel anti-hepatitis drug bicyclol: a preclinical study. *World J Gastroenterol* 2005;11(5):665–71. DOI: 10.3748/wjg.v11.i5.665.
 45. Bao X., Liu G. Bicyclol protects HepG2 cells against D-galactosamine-induced apoptosis through inducing heat shock protein 27 and mitochondria associated pathway. *Acta Pharmacol Sin* 2010;31(2):219–26. DOI: 10.1038/aps.2009.194.
 46. Wang Y., Nie H., Zhao X. et al. Bicyclol induces cell cycle arrest and autophagy in HepG2 human hepatocellular carcinoma cells through the PI3K/AKT and Ras/Raf/MEK/ERK pathways. *BMC Cancer* 2016;16(1):742. DOI: 10.1186/s12885-016-2767-2.
 47. Li X., Zhou J., Chen S. et al. Role of bicyclol in preventing chemotherapeutic agent-induced liver injury in patients over 60 years of age with cancer. *J Int Med Res* 2014;42(4):906–14. DOI: 10.1177/0300060514527058.
 48. Huang Y.S. The Therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid (UDCA) in drug-induced liver injury: results of a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2010;138(5):809. DOI: 10.1016/S0016-5085(10)63727-4.
 49. Wree A., Dechène A., Herzer K. et al. Steroid and ursodeoxycholic Acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. *Digestion* 2011;84(1):54–9. DOI: 10.1159/000322298.
 50. Алыева А.А., Никитин И.Г., Архипов А.В. Сопроводительная терапия острого лекарственного повреждения печени на фоне химиотерапевтического лечения у пациенток с раком молочной железы. *Лечебное дело* 2018;2:74–85. DOI: 10.24411/2071-5315-2018-12005. [Alyeva A.A., Nikitin I.G., Arkhipov A.V. Supporting therapy of acute drug-induced liver damage during chemotherapy in patients with breast cancer. *Lechebnoe delo = Medicine* 2018;2:74–85. (In Russ.)].
 51. Гуревич К.Г. Возможности применения эссенциале при лекарственных поражениях печени. *Фарматека* 2007;2:46–8. [Gurevich K.G. Possibilities of the use of Essentiale in druginduced liver injuries. *Farmateka = Farmateka* 2007;2:46–8. (In Russ.)].
 52. Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Королева И.А. Возможности преодоления гепатотоксичности при проведении комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология* 2011;3:66–72. [Kazyulin A.N., Vel'sher L.Z., Koroleva I.A. Opportunities for overcoming hepatotoxicity in the combined and complex treatment of breast cancer. *Effectivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya = Effective Pharmacotherapy. Gastroenterology* 2011;3:66–72. (In Russ.)].
 53. Кобысь В.Л., Коноваленко В.Ф. Роль гепатопротекторов в оптимизации высокодозовой химиотерапии метотрексатом при остеогенной саркоме у детей. *Онкология* 2008;10(3):359–61. [Kobys' V.L., Konovalenko V.F. Role of hepatoprotectors in optimizing high-dose methotrexat chemotherapy of osteogenic sarcoma in children. *Onkologiya = Oncology* 2008;10(3):359–61. (In Russ.)].
 54. Yu Y.C., Mao Y.M., Chen C.W. et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol Int* 2017;11(3):221–41. DOI: 10.1007/s12072-017-9793-2.
 55. Zhu X.X., Ding Y.H., Wu Y. et al. Silibinin: a potential old drug for cancer therapy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9(10):1323–30. DOI: 10.1080/17512433.2016.1208563.

Вклад авторов

В.Т. Ивашкин: руководитель авторского коллектива, разработка концепции;
 К.Л. Райхельсон: разработка концепции и дизайна, обзор публикаций по теме статьи, написание текста;
 Л.К. Пальгова, О.А. Герасимова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста;
 М.В. Маевская: ответственный автор, разработка концепции и дизайна, написание текста;
 Э.А. Кондрашина: обзор публикаций по теме статьи, редактирование;
 Н.В. Марченко: обзор публикаций по теме статьи;
 А.Ю. Барановский: разработка концепции.

Authors' contributions

V.T. Ivashkin: head of authors team, concept development;
 K.L. Raikhelson: concept and design development, review of publications on the article topic, article writing;
 L.K. Palgova, O.A. Gerasimova: review of publications on the article topic, article writing;
 M.V. Maevskaya: responsible author, concept and design development, article writing;
 E.A. Kondrashina: review of publications on the article topic, editing;
 N.V. Marchenko: review of publications on the article topic;
 A.Yu. Baranovsky: concept development.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Т. Ивашкин / V.T. Ivashkin: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>
 К.Л. Райхельсон / K.L. Raikhelson: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>
 Л.К. Пальгова / L.K. Palgova: <https://orcid.org/0000-0003-0973-1312>
 М.В. Маевская / M.V. Maevskaya: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>
 О.А. Герасимова / O.A. Gerasimova: <https://orcid.org/0000-0003-2690-5062>
 Э.А. Кондрашина / E.A. Kondrashina: <https://orcid.org/0000-0002-0142-0264>
 Н.В. Марченко / N.V. Marchenko: <https://orcid.org/0000-0002-6738-6417>
 А.Ю. Барановский / A.Yu. Baranovsky: <https://orcid.org/0000-0001-9134-931X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Патогенетическая и заместительная коррекция анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями

Н.А. Романенко¹, А.Э. Алборов^{1,2}, С.С. Бессмельцев¹, Е.Р. Шилова¹, С.В. Волошин¹, А.В. Четчин¹

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

²СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 197022 Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, 3/5

Контакты: Николай Александрович Романенко rom-nik@yandex.ru

Анемия у пациентов со злокачественными новообразованиями влияет на качество жизни больного и нередко ограничивает своевременное проведение противоопухолевого лечения. В генезе анемии злокачественных новообразований наибольшую роль играют инфильтрация костного мозга опухолевыми элементами, супрессия гемопоэза цитокинами воспаления, развитие функционального дефицита железа, снижение чувствительности рецепторов к эритропоэтину и его синтеза. Оценивая механизмы развития анемии у данной категории больных, врач может своевременно назначить эффективную патогенетическую терапию. В статье подробно описаны методы патогенетической коррекции анемического синдрома с использованием препаратов парентерального железа, рекомбинантного эритропоэтина, показания к их назначению, эффективность у пациентов онкологического профиля, а также приведены возможные побочные эффекты и осложнения терапии. Изложены механизмы действия, фармакокинетика, особенности применения различных препаратов эритропоэтина. На основании результатов собственных исследований показана эффективность препаратов эритропоэтина у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями: при неходжкинских лимфомах положительный ответ наблюдался в 77,3 % случаев, при множественной миеломе — в 61,8 %, при хроническом лимфолейкозе — в 60,9 %. Представлены факторы прогноза ответа на терапию эритропоэтином и приведены собственные данные их оценки у пациентов с миелодиспластическим синдромом (при уровне сывороточного эритропоэтина <500 мМЕ/мл положительный ответ констатирован у 35,6 % пациентов, при более высоких значениях ответа не получено) и лимфопролиферативными заболеваниями (при уровне эритропоэтина <130 мМЕ/мл положительный ответ отмечен у 80 % пациентов, при 130–499 мМЕ/мл — у 63,6 %, при ≥500 мМЕ/мл — у 25 %). В статье изложены принципы коррекции анемии с помощью трансфузий донорских эритроцитов и особенности их применения у пациентов онкологического профиля. Особое внимание уделено исследованию сатурации крови как одного из индикаторов, позволяющих оценить адекватность газотранспортной функции крови при трансфузиях эритроцитов. Приведен алгоритм коррекции анемии при злокачественных новообразованиях с использованием трансфузий эритроцитов и препаратов эритропоэтина. Показано, что у пациентов онкогематологического профиля при уровне гемоглобина 80 г/л в 32 % случаев констатирована низкая сатурация крови (<60 %). Это позволяет предположить наличие гипоксии тканей и дает основания к расширению показаний для переливаний эритроцитов.

Ключевые слова: анемия, злокачественное новообразование, лимфопролиферативные заболевания, миелодиспластический синдром, препараты железа, рак, сатурация крови, трансфузия, цитокин, эритропоэтин

Для цитирования: Романенко Н.А., Алборов А.Э., Бессмельцев С.С. и др. Патогенетическая и заместительная коррекция анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями. Онкогематология 2020;15(3):95–106.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-95-106



Pathogenetic and substitution correction of anemia in patients with malignant neoplasms

N.A. Romanenko¹, A.E. Alborov^{1,2}, S.S. Bessmeltsev¹, E.R. Shilova¹, S.V. Voloshin¹, A.V. Chechetkin¹

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology;

16 2nd Sovetskaya St., Saint-Petersburg 191024, Russia;

²City Clinical Oncological Center; 3/5 2nd Berezovaya alleya, Saint-Petersburg 197022, Russia

Anemia in patients with malignant neoplasms affects the quality of life of the patient and sometimes limits the timely implementation of anti-tumor treatment. In the pathogenesis of anemia of the malignant neoplasms the largest role play infiltration of the bone marrow by tumor cells, suppression of hematopoiesis by inflammation cytokines, development of functional iron deficiency, reduction of sensitivity of receptors to erythropoietin or its synthesis. The doctor can prescribe effective pathogenetic therapy after evaluating the mechanisms of anemia development in this category of patients. In the article are described in detail the methods of pathogenetic correction of anemic syndrome using parenteral iron preparations, recombinant erythropoietin, indications for their appointment, effectiveness in patients with cancer, as well as possible side effects and complications of therapy. The mechanisms of action, pharmacokinetics, and features of the use of different erythropoietin adents are described. It is shown the effectiveness of erythropoietin preparations in patients with lymphoproliferative disorders based on the results of our own study. A positive response was observed in 77.3 % of patients with non-Hodgkin's lymphomas, in 61.8 % — with multiple myeloma and 60.9 % with chronic lymphocytic leukemia. It is presented the prognostic factors for the response to erythropoietin therapy and showed own datum in patients with myelodysplastic syndrome (in case of the serum erythropoietin <500 mMU/ml a positive

response was found in 35.6 %, with higher level — no response) and with lymphoproliferative disorders (in case of erythropoietin was <130 mMU/ml, the positive response was 80 %, at 130–499 mMU/ml — 63.6 %, and at ≥ 500 mMU/ml — 25 %). In the article are described the principles of anemia correction using red blood cells transfusions and features of their use in patients with cancer. Special attention is paid to the study of blood saturation as one of the indicators that allow us to assess the adequacy of the gas transport function of blood during red blood cells transfusions. The algorithm for correcting anemia in malignant neoplasms using red blood cells transfusions and erythropoietin agents are presented. It is shown low blood saturation (<60 %) in 32 % hematological malignancies patients with a hemoglobin 8.0 g/dL. This datum suggests presence of tissue hypoxia and gives approval to expand the threshold for red blood cells transfusions.

Key words: anemia, lymphoproliferative disease, malignant neoplasms, myelodysplastic syndrome, iron agents, cancer, blood saturation, transfusion, cytokine, erythropoietin

For citation: Romanenko N.A., Alborov A.E., Bessmeltsev S.S. et al. Pathogenetic and substitution correction of anemia in patients with malignant neoplasms. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(3):95–106. (In Russ.).

Введение

Среди многочисленных проявлений злокачественных новообразований (ЗНО) анемический синдром занимает одну из ключевых позиций, а иногда является ведущим синдромом онкологического процесса. Анемию различной степени тяжести диагностируют у 20–90 % больных, что зависит от нозологической формы опухоли, стадии заболевания, а также от проводимого лечения [1–8]. Важно подчеркнуть, что у онкологических пациентов поводом для обращения за медицинской помощью зачастую служит именно анемический синдром. Анемия может быть гипохромной (в том числе железодефицитной), нормохромной или гиперхромной. Симптоматика анемического синдрома и обнаружение сниженного уровня гемоглобина настораживают врача в отношении онкологической патологии и считаются основанием для комплексного обследования в целях выявления причины анемии. Наличие анемии при ЗНО нередко указывает на далеко зашедшую стадию заболевания и требует проведения противоопухолевого лечения [1, 5, 9, 10].

Анемический синдром характеризуется общей слабостью, снижением умственной активности, толерантности к физическим нагрузкам, психологической подавленностью, сердцебиением, болями в сердце, одышкой в покое и/или при повседневной физической активности, бледностью слизистых и кожных покровов, учащением приступов стенокардии у пациентов с ишемической болезнью сердца. Вся совокупность симптомов анемии существенно ухудшает качество жизни больных, приводит к снижению трудоспособности, депрессии, дезадаптации в семейной и общественной жизни. Анемия, угрожающая жизни больного (тяжелой степени), может сопровождаться симптомами нарушения кровообращения, включая снижение системного артериального давления, повышение частоты сердечных сокращений и дыхания, нарушение сознания вплоть до гипоксической комы, что требует экстренной заместительной терапии в виде трансфузий эритроцитов [1, 11].

При принятии решения о том, какой вид корригирующей терапии необходим пациенту со ЗНО, важно учитывать причину развития анемии, выяснение которой у большей части больных позволит рацио-

нально подобрать эффективное патогенетическое лечение. Среди основных причин развития анемии у данной категории больных выделяют: замещение нормального гемопоэза опухолевыми клетками, особенно при гемобластозах; угнетение эритроидного ростка цитокинами воспаления с последующим угнетением продукции эндогенного эритропоэтина и/или снижением чувствительности рецепторов к эритропоэтину; повышение концентрации гепсидина, приводящее к развитию абсолютного или функционального дефицита железа; нарушение питания (дефицит железа, белков, витаминов); гемолиз эритроцитов; усиленное депонирование и разрушение клеток крови в селезенке; фиброз костной ткани; геморрагический синдром, а при назначении химиотерапии — усиление свободнорадикального окисления липидов [12–20]. Так, при хроническом абсолютном железодефиците или при возникновении анемии, обусловленной функциональным дефицитом железа, эффективными окажутся препараты железа, при дефиците витамина B_{12} — цианкобаламин, оксикобаламин. В то же время, если анемия развилась по причине аутоиммунного компонента, показано назначение кортикостероидных препаратов, внутривенных иммуноглобулинов [21]. При анемии хронического заболевания хороший эффект может быть получен от эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭПСП), прежде всего у пациентов с лимфопротиферативными заболеваниями и солидными опухолями [1]. Важно подчеркнуть, что патогенез анемии у больных со ЗНО, как правило, носит комплексный характер и в нем могут принимать участие одновременно несколько факторов. Однако независимо от причины развития анемического синдрома больным с анемией, угрожающей жизни, имеющим низкие уровни гемоглобина (<40 – 45 г/л) и гематокрита (<13 – 15 %), а также при возникновении циркуляторных нарушений необходимы переливания донорских эритроцитов по жизненным показаниям [1, 22].

Препараты железа в коррекции анемии у онкологических пациентов

Решением проблемы терапии железодефицитной анемии у больных онкологического профиля является назначение им препаратов железа. Однако пероральное

применение препаратов железа у онкологических пациентов менее эффективно из-за особенностей патогенеза анемии опухолевого заболевания. Известно, что в развитии анемии при ЗНО под действием провоспалительных цитокинов (в частности, интерлейкина 6, фактора некроза опухоли α (ФНО- α)) происходит гиперэкспрессия гена гепсидина и последующее увеличение уровня одноименного гормона в крови. Этот гормон приводит к снижению содержания ферропортина (протеин-транспортера железа) в крови, нарушая транспорт железа из клеток (энтероцитов, гепатоцитов, макрофагов) в плазму. Кроме этого, гепсидин принимает участие в защите от инфекционных агентов, которым для жизнедеятельности необходимы ионы железа. Соответственно, при воспалительных процессах, ЗНО с увеличением концентрации гепсидина нарушается кинетика железа и развивается абсолютный и/или функциональный его дефицит: нарушено всасывание ионов железа в энтероцитах и нарушен выход их из клеток-депо в кровотоки [14, 23–25]. Поэтому у такой категории больных патогенетически обосновано парентеральное введение препаратов железа.

Спектр внутривенных препаратов железа достаточно широк. В России используются космофер (гидроксид декстранового комплекса), феринжент (железа карбоксимальтозат), феррум лек (гидроксидполимальтозный комплекс железа), венофер (железа трехвалентный сахарозный комплекс), ферковен (железа сахарат), ликферр (железа трехвалентный гидроксид сахарозный). Их эффективность, как правило, сопоставима. Однако переносимость препаратов нередко различается, так как могут возникать побочные реакции во время инфузии или после введения. Более вероятно возникновение побочных эффектов при быстром введении препарата в вену или при назначении больших доз. Следует отметить, что для большинства внутривенных препаратов железа разовая доза не должна превышать 500 мг, лишь препарат железа карбоксимальтозата допустим при капельном введении в дозе 1000 мг.

При использовании препаратов железа для парентерального применения могут наблюдаться нежелательные явления со стороны нервной системы (головокружение, головная боль, потеря сознания, парестезии), сердечно-сосудистой системы (тахикардия, сердцебиение, снижение артериального давления, коллаптоидные состояния, чувство жара, приливы крови к лицу, редко периферические отеки), органов дыхания (бронхоспазм, одышка), желудочно-кишечного тракта (боли в животе, диарея, нарушение вкуса, тошнота, рвота), кожных покровов (эритема, нарушение пигментации, зуд, повышение потливости), опорно-двигательного аппарата (артралгия, боль в спине, отек суставов, миалгия, боль в конечностях), иммунной системы (аллергические, анафилактические реакции, включая отек лица или гортани). Возможны также нарушения общего характера в виде астении, боли и чувства тяжести

в груди, слабости, чувства недомогания, а также бледности, повышения температуры тела и озноба. При попадании препарата экстравазально у больного возможны местно боль и отек. Несмотря на то что в целом побочные явления могут регистрироваться часто (по данным К. Ikuta и соавт., нежелательные явления на введение препарата железа карбоксимальтозата наблюдались в 71,8 % случаев, а побочные реакции — в 48,7 %), частота серьезных нежелательных явлений крайне мала, а эффективность препарата довольно высокая [26]. Необходимо отметить, что своевременное назначение внутривенных препаратов железа позволяет пациентам избежать переливаний донорских эритроцитов и риск возникновения посттрансфузионных осложнений [27–32].

При решении вопроса о необходимости терапии внутривенными препаратами железа большое значение имеет правильная оценка ферростатуса онкологического больного для получения достаточной эффективности терапии и во избежание осложнения в виде перегрузки организма железом. Так, у пациентов со ЗНО уровень ферритина может быть в пределах нормальных значений, например 50–100 нг/мл или выше, в то время как в крови уровень сывороточного железа будет значительно снижен (<7 мкмоль/л). В этом случае повышение уровня ферритина обусловлено воспалением, а ферритин выступает не столько в роли белка-депо железа, сколько белка острой фазы воспаления. Данная ситуация дает основание предположить наличие у больного функционального дефицита, когда запасы железа в организме достаточны, но оно находится в депо (ферритин, клетки костного мозга, макрофаги, сидеробласты), и из-за снижения концентрации транспортного белка ферропортина нарушается выход железа в сыворотку. Поэтому в диагностике дефицита железа, в том числе функционального, могут помочь оценка гемограммы (в которой может выявляться снижение эритроцитарных индексов MCV (средний объем эритроцитов) и MCH (среднее содержание гемоглобина)), определение С-реактивного белка, общей железосвязывающей способности, сатурации трансферрина, а в сомнительных случаях помогает исследование содержания растворимых трансферриновых рецепторов (sTfR, в норме концентрация рецепторов соответствует 2–5 нг/мл, при дефиците она повышается >5 нг/мл) как более надежного критерия, указывающего на наличие или отсутствие дефицита железа в организме [1, 31, 32]. Дифференциальная диагностика дефицита железа более детально изложена в ряде работ, а также представлена в виде алгоритма в протоколе коррекции анемии у онкологических больных (рис. 1) в рекомендациях Общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RASSC) [33–35].

Терапевтическую дозу при истинном дефиците железа обычно рассчитывают в зависимости от уровня гемоглобина в крови по формуле:

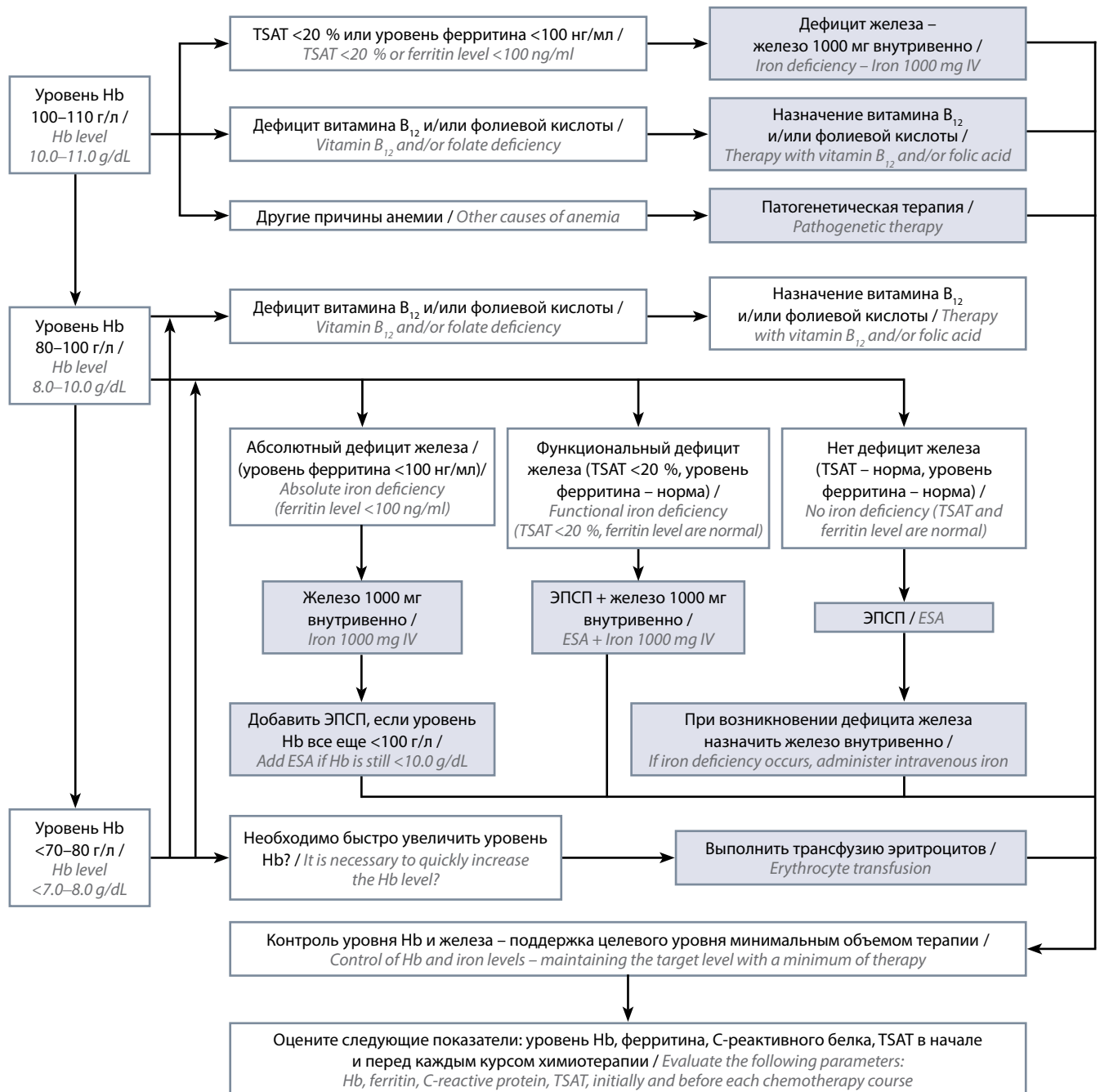


Рис. 1. Общий алгоритм коррекции анемии. Hb – гемоглобин; TSAT – насыщение трансферрина; ЭПСП – эритропоэзстимулирующие препараты
 Fig. 1. General algorithm for anemia correction. Hb – hemoglobin; TSAT – transferrin saturation; ESA – erythropoiesis-stimulating agents

$$\text{Доза парентерального железа (мг)} = M \times (150 - \text{Hb}_{\text{больного}}) \times 0,24 + 500,$$

где M – масса тела пациента; 150 – необходимый уровень гемоглобина, г/л; $\text{Hb}_{\text{больного}}$ – уровень фактического гемоглобина у данного пациента, г/л; 0,24 – коэффициент пересчета; 500 – средний запас железа, который должен быть у здорового взрослого человека, мг.

В клинической практике онкологическому пациенту с анемией при подозрении на функциональный дефицит или при наличии абсолютного дефицита железа оптимально назначать препарат парентерального

железа в виде внутривенной инфузии в дозе 200–500 мг не чаще 1 раза в неделю во избежание побочных эффектов (в суммарной дозе 1000 мг).

Коррекция анемии с помощью эритропоэзстимулирующих препаратов

У онкологических больных одной из причин анемии является низкая чувствительность эритропоэтиновых рецепторов к собственному эритропоэтину или недостаточная его продукция, что может быть обусловлено супрессивным эффектом цитокинов воспаления, действием химиопрепаратов [14, 36]. Поэтому

в качестве патогенетической терапии для ее коррекции применяются препараты рекомбинантного эритропоэтина. В основе механизма действия эритропоэтина лежат блокада апоптоза клеток эритрона, стимуляция эритроидного ростка с последующим увеличением пролиферации и скорости дифференцировки эритроидных элементов в зрелые эритроциты с выходом их в периферическую кровь [36–38]. В литературе встречаются данные, раскрывающие супрессорную активность эритропоэтина в отношении ФНО- α (который индуцирует продукцию эндотелина 1), благодаря чему уменьшается концентрация эндотелина 1 и тем самым увеличивается антиоксидантная активность клеток [39]. Этот гормон обладает также нейропротективным эффектом, что было продемонстрировано в экспериментах на крысах с ишемией спинного и головного мозга [40, 41]. Кроме этого, эритропоэтин оказывает кардиопротективный эффект за счет увеличения содержания гемоглобина и обеспечения адекватной оксигенации кардиомиоцитов с повышением фракции выброса желудочков, улучшения перфузии тканей сердца, приводя к сокращению площади ишемии и повреждению миокарда [37, 42, 43].

Данные эффекты позволяют применять ЭПСП в терапии анемического синдрома у пациентов онкологического профиля. Однако эффективность такой терапии во многом зависит от нозологической формы заболевания, исходного уровня эндогенного эритропоэтина, глубины поражения костного мозга (опухолевая инфильтрация), гиперэкспрессии провоспалительных цитокинов, например ФНО- α , а также наличия абсолютного или функционального дефицита железа [1, 18, 44, 45]. Из доступных в рутинной практике предикторов ответа на терапию эпоэтином является оценка исходного уровня сывороточного эритропоэтина [45]. Например, по полученным нами данным, у больных неходжкинскими лимфомами, множественной миеломой положительный ответ на эпоэтин достигал 80 %, если содержание эндогенного эритропоэтина не превышало 130 мМЕ/мл; при уровне эритропоэтина 130–499 мМЕ/мл ответ на терапию уже составлял 63,6 %. В то же время, если концентрация эндогенного эритропоэтина была выше 500 мМЕ/мл, положительный ответ наблюдался лишь у 25 % больных [46]. При миелодиспластическом синдроме у пациентов с содержанием эндогенного эритропоэтина <500 мМЕ/мл эффективность препаратов рекомбинантного эритропоэтина составила 35,6 %, а при уровне эритропоэтина в крови ≥ 500 мМЕ/мл положительного эритроцитарного ответа мы не наблюдали [47]. Аналогично рядом других авторов подтверждена важность определения сывороточного эритропоэтина как ценного предиктора ответа на эритропоэзстимулирующую терапию при миелодиспластическом синдроме [48]. Однако при назначении ЭПСП для лечения анемии у онкологических больных определение эндогенного эритропоэтина не требуется, в то время как

при миелодиспластическом синдроме определение исходного уровня эритропоэтина входит в рекомендации [34, 48].

Быстрый прирост ретикулоцитов на первые введения эпоэтина также может указывать на высокую вероятность положительного ответа на терапию рекомбинантным эритропоэтином [49]. Важным предиктором эффективности ЭПСП могут считаться достаточный уровень ферритина (должен составлять не менее 30 мкг/мл), адекватная сатурация трансферина (не менее 20 %). Однако, как показано D. Bell и соавт., оценка процентного содержания гипохромных эритроцитов не позволила продемонстрировать статистически значимой предсказывающей ценности [50]. Тем не менее перед назначением препаратов эритропоэтина ферростатус больного должен быть оценен и при необходимости скорректирован препаратами железа. Проводились исследования и по целесообразности определения содержания гепсидина в крови как основного гормона-регулятора железа в организме для установления его предсказательной эффективности в отношении эритропоэзстимулирующей терапии. Как было показано рядом авторов, при содержании его в сыворотке крови менее 13 нмоль/л положительный ответ на терапию ЭПСП наблюдался у 77 % онкологических пациентов [51]. Еще один эффективный предиктор положительного ответа на терапию эпоэтином — исходный уровень ФНО- α . Низкое его содержание позволяет добиться положительного ответа у 90 % пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями [1, 44, 52]. Однако недостатком исследования ФНО- α и гепсидина является сложность их применения в рутинной практике.

Используется большое разнообразие препаратов рекомбинантного эритропоэтина, таких как эпоэтин альфа (эпрекс, эральфон, эпокрин), эпоэтин бета (рекормон), эпоэтин тета (эпоратио), эпоэтин зета (эпосан), дарбэпоэтин альфа (аранесп), эпоэтин бета 2-го поколения (мирцера) и др. Эффективность этих препаратов сопоставима и, по данным различных исследований, значимо не различается [1, 53, 54]. Схожи и их побочные эффекты и осложнения. Важным отличием препаратов, стимулирующих эритропоэз, является период полувыведения ($T_{1/2}$), следовательно, и частота введений. Например, при подкожном введении эпоэтина альфа, эпоэтина бета или эпоэтина тета $T_{1/2}$ составляет 18–24 ч. Эпоэтин альфа и эпоэтина тета назначают по 10 000 МЕ (150 МЕ/кг массы тела) 3 раза в неделю или по 40 000 МЕ 1 раз в неделю, а эпоэтин бета — по 30 000 МЕ в неделю. В то же время у дарбэпоэтина альфа $T_{1/2}$ составляет 73 ч, поэтому при подкожной инъекции его назначают по 150 мкг (2,25 мкг/кг) 1 раз в неделю или по 500 мкг (6,75 мкг/кг) 1 раз в 3 нед, что более удобно для применения [34, 53].

Показанием для назначения ЭПСП у пациентов со ЗНО является анемия, индуцированная противоопухолевой терапией (химиопрепаратами, таргетными

средствами, лучевой терапией), но не прогрессией опухоли. Важно подчеркнуть, что нет рекомендаций по лечению анемии, обусловленной лишь проявлением основного опухолевого процесса, с помощью препаратов эритропоэтина [34, 47, 54]. Придерживаться рекомендаций Американского общества клинической онкологии (ASCO)/Американского общества по артериальной гипертензии (ASH) по применению эритропоэзстимулирующих агентов необходимо строго в связи с тем, что эритропоэтин — высокоактивный препарат, который может стимулировать не только эритроидный росток, но и пролиферацию опухолевых клеток. Кроме этого, у пациентов с активным ЗНО повышен риск тромбообразования, а назначение эритропоэтина может спровоцировать тромбоз [37, 55]. В работе М. Henke и соавт. на когорте пациентов с диагнозом рака головы или шеи, получавших в качестве основного лечения лучевую терапию, констатировали снижение показателей общей выживаемости в группе больных, которым назначались ЭПСП [56]. Аналогично и J.R. Wright и соавт. выявили снижение общей выживаемости у больных раком легкого, получавших терапию эпоэтином альфа для коррекции анемии, по сравнению с таковой у пациентов, получавших плацебо [57]. D.L. Hershman и соавт. на основании ретроспективного анализа, включившего данные 14 318 пациентов с различными ЗНО (солидные опухоли и лимфопролиферативные заболевания), показали, что число венозных тромбозов встречалось чаще у больных, получавших ЭПСП (14,3 % против 9,8 %) [58]. Подтверждения об увеличении частоты тромбозов в 1,5 раза на фоне терапии эпоэтином у онкологических пациентов с анемией при сравнении с группой плацебо были получены J. Bohlius и соавт., что свидетельствует о неоднозначности назначения препаратов эритропоэтина [59, 60].

В противовес вышесказанному в работе А.А. Khogana и соавт., основанной на ретроспективном анализе данных более 504 тыс. пациентов, показано, что при коррекции анемии у пациентов со ЗНО посредством переливаний эритроцитов частота эпизодов венозных тромбозов была в 2 раза выше (с 3,7 до 7,2 %), артериальных — в 1,7 раза (с 3,0 до 5,2 %) по сравнению с пациентами, которым трансфузию эритроцитов не назначали [61]. Позже А. Douros и соавт. в ходе анализа медицинских карт онкологических пациентов ($n = 69\,888$), получавших переливания донорских эритроцитов и эпоэтины, выявили, что частота венозных тромбозов составляла 4,7 % ($n = 3316$), из них 9,5 % случаев закончились летальным исходом в пределах первых 30 дней, а 21,1 % — спустя 90 дней [55]. Авторы показали, что риск тромбозов при назначении эпоэтина был значительно ниже (1,31; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,03–1,65), чем при использовании трансфузий (2,33; 95 % ДИ 2,03–2,66) или одновременно трансфузий эритроцитов и препаратов рекомбинантного эритропоэтина (2,24; 95 % ДИ 1,34–3,77). Авторами также определены факторы риска тромбозов

в категории онкологических больных, получающих препараты рекомбинантного эритропоэтина: наличие в анамнезе тромбозов, избыточная масса тела, наличие метастазов, предшествующие хирургические вмешательства, а также проводимая терапия с использованием иммуносупрессивных, гормональных препаратов, химиотерапии, что очень важно учитывать врачу [55].

Тем не менее, несмотря на все перечисленные факторы риска, в основе уменьшения тромбоэмболизма остается снижение порога целевого гемоглобина, который не должен превышать 120 г/л, представленного в рекомендациях Европейского агентства по оценке лекарственных средств (EMA) и клинических рекомендациях ASCO/ASH [47, 53, 62, 63]. Более того, у пациентов с вероятностью излечения ЭПСП должны использоваться с осторожностью при наличии анемии с содержанием гемоглобина <100 г/л, причинным фактором которой была противоопухолевая химиотерапия. Основной же целью применения рекомбинантного эритропоэтина может рассматриваться повышение уровня гемоглобина на ≥ 20 г/л или предотвращение дальнейшего снижения его уровня [34, 47, 53, 63].

По нашим данным, повышение уровня гемоглобина на ≥ 20 г/л или достижение содержания гемоглобина 120 г/л при лимфопролиферативных заболеваниях констатировано в целом у 64,5 % больных, получавших ЭПСП. При этом лучше результаты отмечались у пациентов с индолентными формами неходжкинских лимфом (77,3 %), несколько хуже — у больных множественной миеломой (61,8 %) и хроническим лимфолейкозом (60,9 %) [1].

Понимание механизма развития анемии и адекватная патогенетическая лекарственная терапия, включающая ЭПСП, препараты парентерального железа, позволяют достичь положительного эффекта у 60–80 % онкологических больных. В то же время с учетом того факта, что в патогенезе анемии большую роль играют цитокины воспаления, интересным направлением в повышении результативности патогенетической терапии может оказаться применение лекарственных средств с антицитокиновой активностью, особенно у лиц с резистентностью к эритропоэтинам и препаратам железа. Например, при гиперэкспрессии интерлейкина 6, как было показано на когорте пациентов с болезнью Кастельмана, использование моноклонального антитела к рецептору интерлейкина 6 (тоцилизумаб) привело к снижению уровня гепсидина в плазме крови и последующему восстановлению содержания сывороточного железа, эритроцитарных индексов и уровня гемоглобина [25, 64]. Перспективным направлением в патогенетической терапии анемического синдрома может оказаться применение такого цитокина, как интерлейкин 2. Его роль заключена в регуляции эритропоэза через Т (Treg) клетки, так как известно, что снижение или его отсутствие ведет к повышению продукции интерферона γ с последующей супрессией

экспрессии *klf1*, приводящей к блоку ранней дифференцировки эритрона [17].

Заместительная компонентная терапия анемии у онкологических больных

Несмотря на высокую эффективность патогенетических методов коррекции анемии, не теряет актуальности и заместительная терапия с использованием донорских эритроцитов, для которой в рутинной практике альтернативы медикаментозным средствам пока не разработано, особенно когда речь идет об экстренных случаях с необходимостью коррекции анемии, угрожающей жизни больного. Кроме этого, гемокомпонентная терапия играет важную роль при неэффективности лечения прогрессирующей анемии с помощью терапевтических методов, что наблюдается у 20–40 % пациентов с анемией. Причинами резистентности могут быть прогрессирование ЗНО с выраженной активацией иммунной системы и гиперпродукции цитокинов воспаления, приводящих к супрессии эритропоэза, инфильтрацией опухолевыми клетками костного мозга и замещением ими нормального гемопоэза, которое имеет место при гемобластозах и метастазировании рака в плоские кости, а также с геморрагическим синдромом, гемолизом эритроцитов. У таких пациентов основным методом коррекции может быть трансфузия эритроцитосодержащих компонентов крови [1].

Показанием для трансфузии эритроцитов служит анемия с уровнем гемоглобина <70 – 80 г/л, гематокрита — <25 % [65, 66]. Однако у пациентов пожилого возраста с сопутствующей сердечной, легочной недостаточностью показания для переливаний эритроцитов целесообразно расширять. Повышается и порог уровня гемоглобина, которого необходимо достигать у па-

циентов с анемией, имеющей тенденцию к прогрессированию, или с сохраняющимся геморрагическим синдромом, например при тромбоцитопении. Для обоснования расширения показаний для трансфузий («либеральная» тактика) большую помощь клиницисту может оказать оценка газотранспортной функции крови — исследование сатурации венозной крови, полученной из периферической или центральной вены (из центрального венозного катетера). Обычно у пациента в стабильном состоянии без признаков анемического синдрома или при наличии легкой или средней степени тяжести анемии содержание (сатурация) кислорода (SvO_2) в венозной крови >60 %, а в центральной вене — >70 % [67, 68]. Сатурация венозной крови <60 % может свидетельствовать о повышенной экстракции кислорода тканями, что дает основание предположить наличие гипоксии на уровне микроциркуляторного русла. Следовательно, пациенту с анемией и низкой сатурацией крови, несмотря на имеющиеся у него или достигнутые в ходе переливаний донорских эритроцитов уровни гемоглобина >80 г/л и гематокрита >25 %, может быть назначена трансфузия эритроцитосодержащего компонента крови ввиду сохраняющейся гипоксии периферических тканей. Важно отметить, что низкое SvO_2 в крови может быть связано с возрастом больного (старше 65 лет), неблагоприятным коморбидным фоном (сопутствующая сердечная или легочная недостаточность), проводимой противоопухолевой терапией [22, 68]. Поэтому больным, у которых выявлена низкая сатурация венозной крови (<60 %), необходимо продолжить переливания эритроцитов, увеличив порог уровня гемоглобина до 100 г/л. Для удобства работы врача-клинициста нами был разработан алгоритм коррекции анемии (рис. 2).

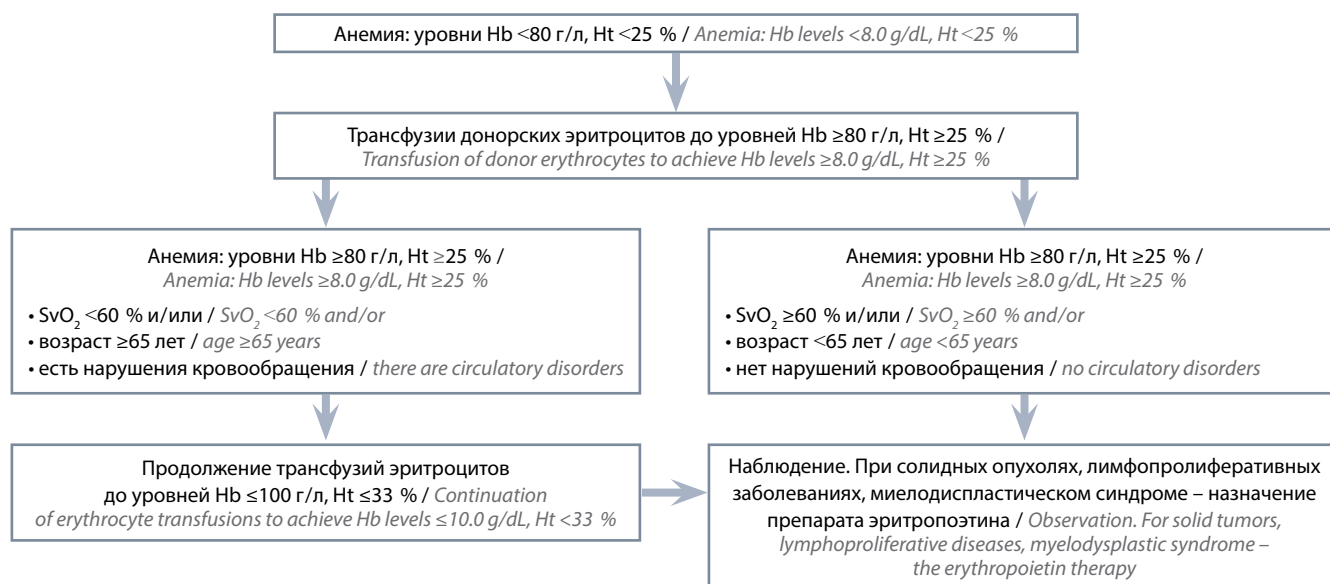


Рис. 2. Алгоритм коррекции анемии при онкологических и гематологических заболеваниях (адаптировано из [1] с разрешения авторов). Hb — гемоглобин; Ht — гематокрит; SvO_2 — содержание кислорода

Fig. 2. Algorithm for anemia correction in oncological and hematological diseases (adapted from [1] with permission of the authors). Hb — hemoglobin; Ht — hematocrit; SvO_2 — oxygen content

В Российском научно-исследовательском институте гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России нами проведена апробация данного алгоритма. Для этого выполнено сравнительное исследование 2 групп: 1-я ($n = 28$) — пациенты с онкогематологическими заболеваниями с хронической анемией (медиана возраста 65 (23–80) лет; 53,6 % пациентов старше 65 лет); 2-я (группа сравнения) ($n = 12$) — больные травматического генеза с постгеморрагической (острой) анемией (медиана возраста 36 (25–43) лет).

Исходно уровни гемоглобина и гематокрита были сопоставимы (см. таблицу). Для коррекции анемии в обеих группах потребовалось переливание от 1 до 6 единиц ($Me = 2$) донорских эритроцитов. Содержание гемоглобина и гематокрита в 1-й и 2-й группах больных было сопоставимым. Однако, если у пациентов с острой анемией была достигнута сатурация кислорода в крови в более чем 60 % всех случаев, то у пациентов онкогематологического профиля с хронической анемией — лишь в 68 %, несмотря на то что у всех больных уровень гемоглобина превышал 80 г/л, а гематокрита — >25 %. Это дает повод предположить, что у 32 % пациентов сохраняется гипоксия периферических тканей.

Более того, у этих больных выявлялись жалобы на слабость, снижение работоспособности, головокружение, одышку при обычной физической нагрузке, учащенное сердцебиение, что указывало на сохраняющуюся гипоксию тканей. Поэтому пожилым пациентам и больным со сниженной сатурацией крови ($SvO_2 < 60$ %) расширяли пороговый уровень гемоглобина до 100 г/л, тем самым улучшая транспорт кислорода к тканям.

Тем не менее с учетом того, что качество жизни онкологических больных нередко страдает и при компенсированной анемии, пациентам с лимфопролиферативными заболеваниями, миелодиспластическим синдромом, солидными опухолями, особенно на фоне проведения химиотерапии, может быть дополнительно назначена эритропоэстимулирующая терапия, а при необходимости — препараты железа.

Важно подчеркнуть, что хотя трансфузии эритроцитов имеют положительный (корректирующий) эффект, позволяющий в короткий срок компенсировать анемию у тяжелобольных, их назначение может сопровождаться развитием непосредственных и отделенных иммунных и неиммунных реакций и осложнений [1, 65, 66]. Однако в связи с использованием типированных по фенотипу (сС, еЕ), системе Kell и другим групповым антигенам эритроцитов (требования Правил клинического использования донорской крови и/или ее компонентов) частота гемолитических осложнений в настоящее время сведена к минимуму [66]. Благодаря применению эффективных эритроцитсодержащих компонентов (фильтрованных, облученных, размороженных и отмытых эритроцитов), примесь

Изменение содержания гемоглобина, гематокрита и насыщения кислорода крови у пациентов с анемией в процессе переливаний донорских эритроцитов

Changes in hemoglobin level, hematocrit and blood oxygen saturation in patients with anemia during transfusion of donor erythrocytes

Показатель Parameter	Исходно, M ± SE (95 % ДИ) Initially, M ± SE (95 % CI)	После трансфузии эритроцитов, M ± SE (95 % ДИ) After erythrocyte transfusion, M ± SE (95 % CI)	p
1-я группа 1 st group			
Уровень гемоглобина, г/л Hemoglobin level, g/L	64,1 ± 2,7 (58,6–69,7)	90,2 ± 1,7 (86,7–93,6)	<0,001
Уровень гематокрита, % Hematocrit level, %	20,1 ± 0,8 (18,1–21,1)	28,9 ± 0,7 (27,5–30,4)	<0,001
Сатурация венозной крови SvO ₂ , % Venous blood saturation SvO ₂ , %	42,0 ± 3,3 (35,1–48,8)	57,6 ± 4,1 (49,2–65,9)	<0,01
2-я группа 2 nd group			
Уровень гемоглобина, г/л Hemoglobin level, g/L	65,9 ± 3,0 (59,3–72,5)	88,3 ± 3,2 (81,2–95,3)	<0,001
Уровень гематокрита, % Hematocrit level, %	19,6 ± 0,9 (17,6–21,7)	26,7 ± 1,4 (23,7–29,8)	<0,001
Сатурация венозной крови SvO ₂ , % Venous blood saturation SvO ₂ , %	51,3 ± 1,9 (43,1–59,5)	69,0 ± 1,3 (66,1–71,9)	<0,001

Примечание. M ± SE — среднее значение ± стандартная ошибка; ДИ — доверительный интервал.

Note. M ± SE — mean ± standard error; CI — confidence interval.

плазмы и содержание остаточных лейкоцитов, тромбоцитов в которых крайне низкие, пирогенные реакции, реакция «трансплантат против хозяина», иммунные реакции практически не встречаются. Благодаря широкому внедрению высокотехнологичных методов выявления маркеров инфекций (гепатиты В, С, вирус иммунодефицита человека и др.) с использованием иммуноферментного анализа, NAT-тестирования методом полимеразной цепной реакции и амплификации опосредованной транскрипции (transcription-mediated amplification, ТМА), а также благодаря кадровым донорам (расширению безвозмездного донорства) существенно снижен риск передачи трансмиссивных инфекций [69, 70].

Больные онкологического и гематологического профиля нередко нуждаются в повторных переливаниях

эритроцитсодержащих компонентов крови в процессе жизни (им может быть перелито более 40–80 доз эритроцитов), что может приводить к перегрузке организма железом. При этом механизма выведения избытка железа в организме не существует, за исключением физиологических выделений со слущиванием эпидермиса кожи, эпителия слизистых оболочек, кровопотери при менструациях у женщин фертильного возраста. В основе отрицательного эффекта высокого содержания агрессивных форм железа лежит инициация процессов свободнорадикального окисления, приводящая к повреждению фосфолипидов клеточных мембран с последующим нарушением функции внутренних органов. В частности, могут быть такие осложнения, как сахарный диабет (высокое содержание железа оказывает отрицательное влияние на поджелудочную железу), цитопении (развитие костномозговой недостаточности), фиброз, цирроз печени с последующей недостаточностью ее функции (влияние на гепатоциты), кардиомиопатия с развитием сердечной недостаточности (поражение кардиомиоцитов), в педиатрической практике — задержка роста, созревания (поражение гипофиза, половых желез) [71].

Перегрузка организма железом является актуальной проблемой у больных, преимущественно с миелодиспластическим синдромом, первичным миелофиброзом, апластической анемией, пароксизмальной ночной гемоглобинурией, талассемией. Однако пациенты с неходжкинскими лимфомами, хроническим лимфолейкозом, множественной миеломой также могут получать многократные переливания эритроцитарной массы и, следовательно, они подвергаются риску перегрузки организма железом [71, 72]. Заподозрить и выявить таких больных позволяют данные анамнеза о ранее проводимых трансфузиях эритроцитов (>20 единиц), исследование концентрации ферритина в крови (>2000 нг/мл), определение насыщения трансферрина, изучение пунктата костного мозга при специфической окраске (по Перлсу), результаты взвешенной магнитно-резонансной томографии

печени и сердца. Определение избытка железа в организме на доклинической стадии и назначение терапии хелаторами железа позволяют предупредить развитие гемосидероза внутренних органов [1, 71].

Заключение

Несмотря на хорошие результаты, получаемые в ходе комплексной терапии онкологических пациентов, включающей таргетные препараты, химиотерапию и оперативное лечение, позволяющих нередко достигать стойкой ремиссии, а в некоторых случаях и излечения заболевания, проблема анемии у этой категории больных не теряет актуальности. Правильное понимание механизмов развития анемии у конкретного пациента и своевременное назначение ему адекватной патогенетической терапии позволяют достичь положительного эффекта у 60–80 % больных. В качестве патогенетической терапии анемического синдрома в онкологической практике широко используются препараты эритропоэтина, внутривенного железа, а также витамин В₁₂, фолиевая кислота при их дефиците. Назначение патогенетической терапии у части больных позволяет сократить в 1,5–2 раза объем трансфузий донорских эритроцитов и улучшить качество жизни пациентов, не снижая эффективности химио- или таргетной терапии [1]. В то же время с учетом того, что в патогенезе анемии большую роль играют цитокины воспаления, перспективным направлением в повышении результативности патогенетической терапии может оказаться применение антицитокиновых препаратов у лиц, резистентных к эритропоэтинам и препаратам железа [17, 25, 64]. Тем не менее, несмотря на высокую эффективность патогенетических методов коррекции анемии, сохраняет важную роль заместительная терапия с использованием донорских эритроцитов, для которой в рутинной практике коррекции с помощью лекарственных препаратов альтернативы нет, особенно при угрожающей жизни анемии, а также при неэффективности терапевтических методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бессмельцев С.С., Романенко Н.А. Анемия при опухолевых заболеваниях системы крови: руководство для врачей. М.: СИМК, 2017. 228 с. [Bessmeltsev S.S., Romanenko N.A. Anemia in tumor diseases of the blood system. Moscow: SIMK, 2017. 228 p. [Bessmeltsev S.S., Romanenko N.A. Anemia in neoplastic blood system diseases: Physicians Guide. Moscow: SIMK, 2017. 228 p. (In Russ.)].
2. Baumeister P., Canis M., Reiter M. Preoperative anemia and perioperative blood transfusion in head and neck squamous cell carcinoma. PLoS One 2018;13(10):0205712. DOI: 10.1371/journal.pone.0205712.
3. Baumeister P., Rauch J., Jacobi C. et al. Impact of comorbidity and anemia in patients with oropharyngeal cancer primarily treated with surgery in the human papillomavirus era. Head Neck 2017;39(1):7–16. DOI: 10.1002/hed.24528.
4. Birgegard G., Samuelsson J., Ahlstrand E. et al. Inflammatory functional iron deficiency common in myelofibrosis, contributes to anaemia and impairs quality of life. From the Nordic MPN study group. Eur J Haematol 2019;102(3):235–40. DOI: 10.1111/ejh.13198.
5. Ceanga A.I., Ceanga M., Eveslage M. et al. Preoperative anemia and extensive transfusion during stay-in-hospital are critical for patient's mortality: a retrospective multicenter cohort study of oncological patients undergoing radical cystectomy. Transfus Apher Sci 2018;57(6):739–45. DOI: 10.1016/j.transci.2018.08.003.
6. Liu X., Qiu H., Huang Y. et al. Impact of preoperative anemia on outcomes in patients undergoing curative resection for gastric cancer: a single-institution retrospective analysis of 2163 Chinese patients. Cancer Med 2018;7(2):360–9. DOI: 10.1002/cam4.1309.

7. Romanenko N., Potikhonova N., Chechetkin A. et al. Frequency of anemia in lymphoproliferative disorders patients during antitumor therapy. "Hemasphere", The Abstract Book of the 23th Congress of the European Hematology Association (EHA-23). Stockholm, 2018;2(s1): 1109–1110.(PB2532).
8. Yasmeen T., Ali J., Khan K., Siddiqui N. Frequency and causes of anemia in Lymphoma patients. Pak J Med Sci 2019;35(1):61–5. DOI: 10.12669/pjms.35.1.91.
9. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний. Под рук. проф. И.В. Поддубной и проф. В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2016. 324 с. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Eds.: prof. I.V. Poddubnaya and prof. V.G. Savchenko. Moscow: Buki Vedi, 2016. 324 p. (In Russ.)].
10. Danan D., Smolkin M.E., Varhegyi N.E. et al. Impact of blood transfusions on patients with head and neck cancer undergoing free tissue transfer. Laryngoscope 2015;125(1):86–91. DOI: 10.1002/lary.24847.
11. Romanenko N., Bessmeltsev S., Romanenko A. et al. Quality of life in anemic patients with hematological malignancies. Haematologica 2017;102(s1):843.
12. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова 2014;22(2):134–43. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. Inductors of the regulatory factor to hypoxia adaptation. Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald 2014;22(2):134–43. (In Russ.)].
13. Лямкина А.С., Пospelova Т.И., Обгольц Ю.Н. и др. Патогенез и современная терапия анемического синдрома у пожилых больных лимфо-пролиферативными заболеваниями. Сибирский научный медицинский журнал 2013;33(1):54–60. [Lyamkina A.S., Pospelova T.I., Obgolts Yu.N. et al. Pathogenesis and modern therapy of anemia in elderly patients with lymphoproliferative diseases. Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = The Siberian Scientific Medical Journal 2013;33(1):54–60. (In Russ.)].
14. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Алборов А.Э. и др. Аспекты патогенеза анемии у пациентов онкологического профиля. Казанский медицинский журнал 2019;100(6):950–7. DOI: 10.17816/KMJ2019-950. [Romanenko N.A., Bessmeltsev S.S., Alborov A.E. et al. Aspects of the pathogenesis of anemia in cancer patients. Kazanskiy medicinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal 2019;100(6):950–7. (In Russ.)].
15. Buck I., Morceau F., Cristofanon S. et al. The inhibitory effect of the proinflammatory cytokine TNFalpha on erythroid differentiation involves erythroid transcription factor modulation. Int J Oncol 2009;34(3):853–60. DOI: 10.3892/ijo_00000212.
16. Buck I., Morceau F., Cristofanon S. et al. Tumor necrosis factor alpha inhibits erythroid differentiation in human erythropoietin-dependent cells involving p38 MAPK pathway, GATA-1 and FOG-1 down-regulation and GATA-2 upregulation. Biochem Pharmacol 2008;76(10):1229–39. DOI: 10.1016/j.bcp.2008.08.025.
17. Chopra M., Langenhorst D., Beilhack A. et al. Interleukin-2 critically regulates bone marrow erythropoiesis and prevents anemia development. Eur J Immunol 2015;45(12): 3362–74. DOI: 10.1002/eji.201545596.
18. Romanenko N.A., Rozanova O.E., Glazanova T.V., Abdulkadyrov K.M. Role of cytokines in resistance to erythropoiesis stimulating agents treatment of anaemia in patients with lymphoproliferative disorders. Haematologica 2012;97(s1):550–1.
19. Tsopra O.A., Ziros P.G., Lagadinou E.D. et al. Disease-related anemia in chronic lymphocytic leukemia is not due to intrinsic defects of erythroid precursors: a possible pathogenetic role for tumor necrosis factor-alpha. Acta Haematol 2009;121(4):187–95. DOI: 10.1159/000220331.
20. Wang T., Tu M.F., Zhu J. The role of cytokines in lymphoma with anemia. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi 2013;21(2):392–5. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2013.02.027.
21. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Четчин А.В. Коррекция иммунного статуса пациентов иммуноглобулином человека для внутривенного введения. Казанский медицинский журнал 2017;98(5):775–83. DOI: 10.17750/KMJ2017-775. [Romanenko N.A., Bessmeltsev S.S., Chechetkin A.V. Correction of patients' immune status with human intravenous immunoglobulin. Kazanskiy medicinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal 2017;98(5):775–83. (In Russ.)].
22. Романенко Н.А., Четчин А.В., Жигулева Л.Ю. и др. Коррекция анемии и оценка эффективности трансфузий эритроцитов у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Клиническая онкогематология 2018;11(3): 265–72. DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-265-272. [Romanenko N.A., Chechetkin A.V., Zhiguleva L.Yu. et al. Correction of anemia and evaluation of efficacy of red blood cell transfusion in patients with oncohematological diseases. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2018;11(3):265–72. (In Russ.)].
23. Kim A., Rivera S., Shprung D. et al. Mouse models of anemia of cancer. PLoS One 2014;9(3):93283. DOI: 10.1371/journal.pone.0093283.
24. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. IL-6 mediates hypoferrremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. J Clin Invest 2004;113(9):1271–6. DOI: 10.1172/JCI20945.
25. Song S.N., Tomosugi N., Kawabata H. et al. Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease. Blood 2010;116(18):3627–34. DOI: 10.1182/blood-2010-03-271791.
26. Ikuta K., Ito H., Takahashi K. et al. Safety and efficacy of intravenous ferric carboxymaltose in Japanese patients with iron-deficiency anemia caused by digestive diseases: an open-label, single-arm study. Int J Hematol 2019;109(1):50–8. DOI: 10.1007/s12185-018-2529-9.
27. Calleja J.L., Delgado S., del Val A. et al. Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia. Int J Colorectal Dis 2016;31(3):543–51. DOI: 10.1007/s00384-015-2461-x.
28. Cella D., Kallich J., McDermott A., Xu X. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. Ann Oncol 2004;15(6): 979–86. DOI: 10.1093/annonc/mdh235.
29. Keeler B.D., Simpson J.A., Ng S. et al. The feasibility and clinical efficacy of intravenous iron administration for preoperative anaemia in patients with colorectal cancer. Color Dis 2014;16(10):794–800. DOI: 10.1111/codi.12683.
30. Lebrun F., Klastersky J., Levacq D. et al. Intravenous iron therapy for anemic cancer patients: a review of recently published clinical studies. Support Care Cancer 2017;25(7):2313–9. DOI: 10.1007/s00520-017-3672-1.
31. Lima J., Gago P., Rocha M. et al. Role of intravenous iron in the treatment of anemia in patients with gastrointestinal tract tumors undergoing chemotherapy: a single-center, observational study. Int J Gen Med 2018;11:331–6. DOI: 10.2147/IJGM.S165947.
32. Verhaeghe L., Bruyneel L., Stragier E. et al. The effectiveness of intravenous iron for iron deficiency anemia in gastrointestinal cancer patients: a retrospective study. Ann Gastroenterol 2017;30(6):654–63. DOI: 10.20524/aog.2017.0189.
33. Мешерякова Л.М., Левина А.А., Цыбульская М.М., Соколова Т.В. Основные механизмы регуляции обмена железа и их клиническое значение. Онкогематология 2014;9(3):67–71. DOI: 10.17650/1818-8346-2014-9-3-67-71. [Meshcheryakova L.M., Levina A.A., Tsybul'skaya M.M., Sokolova T.V. Basic mechanisms of iron metabolism regulation and their clinical significance. Onkogematologiya = Oncohematology 2014;9(3):67–71. (In Russ.)].
34. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. Под ред. акад. РАН М.И. Давыдова, 2-е изд., перераб. и дополн. М.,

2018. 228 с. Доступно по: www.rassc.org. [Clinical guidelines protocols for maintenance therapy in oncology. Ed.: M.I. Davydov. 2nd ed., rev. Moscow, 2018. 228 p. Available at: www.rassc.org. (In Russ.)].
35. Снеговой А.В. Проблема железодефицитной анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями: практика применения железосодержащих препаратов. Современная онкология 2013;15(2):65–72. [Snegovoy A.V. Problem of iron-deficiency anemia in patients with cancers: practice in using iron-containing drugs. *Sovremennaya onkologiya* = *Journal of Modern Oncology* 2013;15(2):65–72. (In Russ.)].
 36. Elliot S., Sinclair A.M. The effect of erythropoietin on normal and neoplastic cells. *Biologics* 2012;6:163–89. DOI: 10.2147/BTT.S32281.
 37. Aapro M.S., Jelkmann W., Constantinescu S.N., Leyland-Jones B. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer. *Br J Cancer* 2012;106:1249–58. DOI: 10.1038/bjc.2012.42.
 38. Oster H.S., Hoffman M., Prutchi-Sagiv S. et al. Erythropoietin in clinical practice: current use, effect on survival, and future directions. *Isr Med Assoc J* 2006;8(10):703–6.
 39. Yang W.S., Chang J.W., Han N.J., Park S.K. Darbepoetin alfa suppresses tumor necrosis factor- α -induced endothelin-1 production through antioxidant action in human aortic endothelial cells: role of sialic acid residues. *Free Radic Biol Med* 2011;50(10):1242–51. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.02.005.
 40. Kaptanoglu E., Solaroglu I., Okutan O. et al. Erythropoietin exerts neuroprotection after acute spinal cord injury in rats: effect on lipid peroxidation and early ultrastructural findings. *Neurosurg Rev* 2004;27(2):113–20. DOI: 10.1007/s10143-003-0300-y.
 41. Kumral A., Uysal N., Tugyan K. et al. Erythropoietin improves longterm spatial memory deficits and brain injury following neonatal hypoxia-ischemia in rats. *Behav Brain Res* 2004;153(1):77–86. DOI: 10.1016/j.bbr.2003.11.002.
 42. Parsa C.J., Matsumoto A., Kim J. et al. A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart. *J Clin Invest* 2003;112(7):999–1007. DOI: 10.1172/JCI18200.
 43. Wright G.L., Hanlon P., Amin K. et al. Erythropoietin receptor expression in adult rat cardiomyocytes is associated with an acute cardioprotective effect for recombinant erythropoietin during ischemia-reperfusion injury. *FASEB J* 2004;18(9):1031–3. DOI: 10.1096/fj.03-1289je.
 44. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Розанова О.Е. и др. Влияние уровня ФНО-альфа на эффективность коррекции анемии у больных лимфопролиферативными заболеваниями. Онкогематология 2010;3:22–8. [Romanenko N.A., Bessmeltsev S.S., Rozanova O.E. et al. Influence of TNF- α on the efficacy of anemia correction in lymphoproliferative disorders patients. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2010;(3):22–8. (In Russ.)].
 45. Bohlius J., Bohlke K., Castelli R. et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *Blood Adv* 2019;3(8):1197–210. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018030387.
 46. Романенко Н.А., Беркос М.В., Бессмельцев С.С. и др. Прогностическое значение сыровоточного эритропоэтина при коррекции анемии препаратами рекомбинантного эритропоэтина у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Казанский медицинский журнал 2012;93(4):584–90. [Romanenko N.A., Berkos M.V., Bessmeltsev S.S. et al. Prognostic value of serum erythropoietin in the correction of anemia using Recombinant erythropoietin drugs in patients with lymphoproliferative diseases. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal* = *Kazan Medical Journal* 2012;93(4):584–90. (In Russ.)].
 47. Романенко Н.А., Грицаев С.В., Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Эффективность эритропоэстимулирующих препаратов при анемии у больных миелодиспластическим синдромом. Гематология и трансфузиология 2013;58(4):18–21. [Romanenko N.A., Gritsayev S.V., Bessmeltsev S.S., Abdulkadyrov K.M. Efficacy erythropoietin-stimulating agents in anemia in myelodysplastic syndrome patients. *Gematologiya i transfuziologiya* = *Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2013;58(4):18–21. (In Russ.)].
 48. Gascón P., Krendyukov A., Mathieson N., Aapro M. Epoetin alfa for the treatment of myelodysplastic syndrome-related anemia: a review of clinical data, clinical guidelines, and treatment protocols. *Leuk Res* 2019;81:35–42. DOI: 10.1016/j.leukres.2019.03.006.
 49. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Беркос М.В. и др. Прогностическая значимость ряда лабораторных показателей крови при использовании препаратов, стимулирующих эритропоэз у больных лимфопролиферативными заболеваниями с анемией. Терапевтический архив 2013;85(8):81–6. [Romanenko N.A., Bessmeltsev S.S., Berkos M.V. et al. Prognostic valuable some of laboratory blood tests in predictive of efficacy Erythropoiesis-stimulating treatment in anemic patients with lymphoproliferative disorders. *Terapevticheskiy arkhiv* = *Therapeutic Archive* 2013;85(8):81–6. (In Russ.)].
 50. Bell D., Grimes D., Gurney H. et al. Outcomes and predicting response in anaemic chemotherapy patients treated with epoetin alfa. A multicentre, 4-month, open-label study in Australia and New Zealand. *Intern Med J* 2008;38(10):751–7. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2008.01736.x.
 51. Ukarma L., Johannes H., Beyer U. et al. Hepcidin as a predictor of response to epoetin therapy in anemic cancer patients. *Clin Chem* 2009;55(7):1354–60. DOI: 10.1373/clinchem.2008.121285.
 52. Romanenko N.A., Rozanova O.E., Glazanova T.V., Abdulkadyrov K.M. A study of the influence of TNF- α on the efficacy of treatment with recombinant erythropoietin in patients with lymphoproliferative disorders. *Haematologica* 2010;95(s2):355–4.
 53. Романенко Н.А. Патогенез и терапия анемии препаратами рекомбинантного эритропоэтина у онкогематологических больных (обзор литературы). Онкогематология 2012;(3):22–9. [Romanenko N.A. Pathogenesis and therapy of anemia in oncohematology patients with recombinant erythropoietin agents (review). *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2012;(3):22–9. (In Russ.)].
 54. Rizzo J.D., Brouwers M., Hurley P. et al. American Society of Hematology/ American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood* 2010;116(20):4045–59. DOI: 10.1182/blood-2010-08-300541.
 55. Douros A., Jobski K., Kollhorst B. et al. Risk of venous thromboembolism in cancer patients treated with epoetins or blood transfusions. *J Clin Pharmacol* 2016; 82(3):839–48. DOI: 10.1111/bcp.13019.
 56. Henke M., Laszig R., Rube C. et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362(9392):1255–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14567-9.
 57. Wright J.R., Ung Y.C., Julian J.A. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol* 2007;25(9):1027–32. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.1514.
 58. Hershman D.L., Buono D.L., Malin J. et al. Patterns of use and risks associated with erythropoiesis-stimulating agents among Medicare patients with cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(23):1633–41. DOI: 10.1093/jnci/djp387.
 59. Bohlius J., Schmidlin K., Brillant C. et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009;373:1532–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60502-X.
 60. Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J. et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(10):708–14. DOI: 10.1093/jnci/djj189.
 61. Khorana A.A., Francis C.W., Blumberg N. et al. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med* 2008;168(21):2377–81. DOI: 10.1001/archinte.168.21.2377.
 62. Glaspy J. Current status of use of erythropoietic agents in cancer patients.

- Semin Thromb Hemost 2014;40(3): 306–12. DOI: 10.1055/s-0034-1370768.
63. Schrijvers D., de Samblanx H., Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5): 244–7. DOI: 10.1093/annonc/mdq202.
 64. Сахин В.Т., Крюков Е.В., Рукавицын О.А. Значение интерлейкина 6 в патогенезе анемии у больных с солидными опухолями и возможности терапевтической коррекции. *Вестник гематологии* 2019;XV(1):22–8. [Sakhin V.T., Kryukov E.V., Rukavitsyn O.A. The significance of interleukin6 in the pathogenesis of anemia in patients with solid tumors and the possibility of therapeutic correction. *Vestnik gematologii = The Bulletin of Hematology* 2019;XV(1):22–8. (In Russ.)].
 65. Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации/Постановление Правительства Российской Федерации от 22 июня 2019 года № 797. Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201907020007>. [On approval of the Rules for the procurement, storage, transportation and clinical use of donor blood and its components and on invalidation of certain acts of the Government of the Russian Federation/Resolution of the Government of the Russian Federation of June 22, 2019, No. 797. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201907020007>. (In Russ.)].
 66. Правила клинического использования донорской крови и(или) ее компонентов. Приказ Минздрава Российской Федерации от 2 апреля 2013 г. № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и(или) ее компонентов» Доступно по: <http://www.transfusion.ru/2013/08-29-1.pdf>. [Rules for the clinical use of donated blood and(or) its components. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of April 2, 2013, No. 183n “On approval of the rules for the clinical use of donated blood and(or) its components”. Available at: <http://www.transfusion.ru/2013/08-29-1.pdf>. (In Russ.)].
 67. Заривчацкий М.Ф. Трансфузиология: Клиническое руководство. Пермь: ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, 2014. 900 с. [Zarivchatskiy M.F. Transfusiologia: A Clinical Guide. Perm: GBOU VPO PGMA im. akad. E.A. Vagnera, 2014. 900 p. (In Russ.)].
 68. Романенко Н.А., Гришина Г.В., Бессмельцев С.С. и др. Оценка газотранспортной функции крови у пациентов с анемией на фоне трансфузий донорских эритроцитов. *Трансфузиология* 2017;18(4):30–41. [Romanenko N.A., Grishina G.V., Bessmeltsev S.S. et al. Evaluation of gas transport function of blood in patients with anemia on the background of the red blood cells transfusions. *Transfuziologiya = Transfusiologia* 2017;18(4):30–41. (In Russ.)].
 69. Hourfar M.K., Jork C., Schottstedt V. et al. Experience of German Red Cross blood donor services with nucleic acid testing: results of screening more than 30 million blood donations for human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus. *Transfusion* 2008;48(8):1558–66. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.01718.x.
 70. Roth W.K., Busch M.P., Schuller A. et al. International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. *Vox Sang* 2012;102:82–90. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2011.01506.x.
 71. Грицаев С.В., Даваасамбуу Б., Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Отбор больных для терапии хелаторами железа. *Клиническая онкогематология* 2013;6(2):204–9. [Gritsayev S.V., Davaasambuu B., Romanenko N.A., Abdulkadyrov K.M. Selection of patients for iron-chelation therapy. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2013;6(2):204–9. (In Russ.)].
 72. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Патогенетическое лечение пациентки с неходжкинской лимфомой маргинальной зоны селезенки, осложненной синдромом Эванса. *Казанский медицинский журнал* 2012;93(5):843–6. [Romanenko N.A., Bessmeltsev S.S., Abdulkadyrov K.M. Pathogenetic treatment of the patient with splenic marginal zone lymphoma complicated by Evans syndrome. *Kazanskiy medicinskiy journal = Kazan Medical Journal* 2012;93(4):843–6. (In Russ.)].

Вклад авторов

Н.А. Романенко: разработка концепции и дизайна, сбор и обработка данных, сбор и оценка данных литературы, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи;
 А.Э. Алборов: разработка концепции и дизайна, сбор и обработка данных, сбор и оценка данных литературы, подготовка рукописи;
 С.С. Бессмельцев: разработка концепции и дизайна, сбор и обработка данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи;
 Е.Р. Шилова: сбор и обработка данных, сбор и оценка данных литературы, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи;
 С.В. Волошин, А.В. Четчин: сбор и обработка данных, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

N.A. Romanenko: concept and design development, data collection and processing, review of publications on the article topic, manuscript preparation, final approval of the manuscript;
 A.E. Alborov: concept and design development, data collection and processing, review of publications on the article topic, manuscript preparation;
 S.S. Bessmeltsev: concept and design development, data collection and processing, manuscript preparation, final approval of the manuscript;
 E.R. Shilova: data collection and processing, review of publications on the article topic, manuscript preparation, final approval of the manuscript;
 S.V. Voloshin, A.V. Chechetkin: data collection and processing, final approval of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Романенко / N.A. Romanenko: <https://orcid.org/0000-0002-7602-9382>
 С.С. Бессмельцев / S.S. Bessmeltsev: <https://orcid.org/0000-0002-6013-2422>
 Е.Р. Шилова / E.R. Shilova: <https://orcid.org/0000-0002-9253-6181>
 С.В. Волошин / S.V. Voloshin: <https://orcid.org/0000-0003-1784-0375>
 А.В. Четчин / A.V. Chechetkin: <https://orcid.org/0000-0002-7569-0697>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 08.04.2020. Принята к публикации: 14.05.2020.

Article submitted: 08.04.2020. Accepted for publication: 14.05.2020.

Возможности поддерживающей терапии при опухолях системы крови и у пациентов со злокачественными новообразованиями

В.Б. Ларионова, А.В. Снеговой

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

Контакты: Вера Борисовна Ларионова larionova1951@yandex.ru

Поиск путей улучшения результатов лечения онкологических больных остается трудной и до конца не решенной задачей. Современное противоопухолевое лечение за счет интенсивности и молекулярно-биологической направленности позволяет добиться более высокой эффективности и теоретически снизить частоту осложнений. При этом «повышение эффективности» в современной онкологии действительно существует, но «снижение частоты осложнений» далеко от своего решения. Во многом проблемы диагностики, лечения и мониторинга осложнений связаны с воздействием на сложные физиологические процессы, протекающие в организме онкологического больного. Своевременное проведение современных и адекватных программ профилактики и лечения этих осложнений определяет понятие «поддерживающая терапия», которая обеспечивает не менее половины эффективности противоопухолевого лечения.

В 1990 г. была организована Международная ассоциация по поддерживающей терапии в онкологии (Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC). Основными задачами ассоциации стали создание системы поддерживающей терапии, ее популяризация, накопление научного материала по данному разделу. В работе MASCC использовали опыт не только онкологов, но и специалистов, работающих практически во всех областях медицины. Поддерживающая терапия обеспечивает профилактику и лечение осложнений, возникающих при развитии злокачественного заболевания, на всех этапах противоопухолевого лечения, в период реабилитации, а также у пациентов в терминальной фазе.

Важным этапом в развитии поддерживающей терапии в России стало проведение ежегодных конференций в г. Москве при поддержке MASCC. Россия включена в европейскую группу MASCC и состав рабочей группы по поддерживающей терапии и паллиативной помощи общества химиотерапевтов (ESMO). В России 1 июня 2017 г. было создано Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии (Russian Society of Supportive care in Oncology, RASSC). В течение последних лет в нашей стране разработаны основные направления поддерживающей терапии. Сегодня поддерживающая терапия является обязательной составляющей противоопухолевых программ, что позволяет пациенту на всех этапах лечения справиться с тяжелыми, но потенциально обратимыми расстройствами жизненно важных органов. Это реальный путь к повышению эффективности лечения и улучшению качества жизни онкологических пациентов.

Ключевые слова: этап создания и развития поддерживающей терапии, кластерная классификация осложнений противоопухолевого лечения, токсичность

Для цитирования: Ларионова В.Б., Снеговой А.В. Возможности поддерживающей терапии при опухолях системы крови и у пациентов со злокачественными новообразованиями. Онкогематология 2020;15(3):107–27.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-107-127



Possibilities of supportive therapy in patients with blood system tumors and malignant neoplasms

V.B. Larionova, A.V. Snegovoy

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

Finding opportunities to improve treatment outcomes of cancer patients remains a difficult and unresolved problem. Modern anticancer treatment due to the intensity and molecular biological orientation allows achieving higher efficiency and theoretically reducing the complications frequency. At the same time, the “increase in efficiency” in the modern oncology really exists, but a “decrease in the incidence of complications” is far from its solution. In many ways, the problems of diagnosis, treatment and monitoring of complications are associated with the impact on complex physiological processes in the body of an oncological patient. Timely implementation of modern and adequate programs for the prevention and treatment of these complications defines the concept of “supportive therapy”, which provides at least half of the effectiveness of anticancer treatment.

The Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) was formed in 1990. The main tasks of the association were the creation of supportive care system, its popularization and accumulation of scientific data. The MASCC was used not only oncologists experience, but also of specialists working in almost all areas of medicine. Supportive therapy provides prevention and treatment of complications from the moment of malignant disease develops, at all stages of anticancer treatment, during the rehabilitation period, and in patients in the terminal phase.

An important stage in the development of maintenance care in Russia was the holding of annual conferences in Moscow with the support of MASCC. Russia is included in the European MASCC group and in working group on supportive therapy and palliative care of the Chemotherapists Society (ESMO). The Russian Society of Supportive care in Oncology (RASSC) was organized in Russia on June 1, 2017. In recent years, the main directions of supportive care have been developed in our country. Today, supportive therapy is an obligatory component of anticancer programs, which allows the patient to cope with severe but potentially reversible disorders of vital organs at all stages of treatment. This is a real way to increase the treatment efficacy and improve the quality of life of cancer patients.

Key words: stage of organization and development of supportive care, cluster classification of anticancer treatment complications, toxicity

For citation: Larionova V.B., Snegovoy A.V. Possibilities of supportive therapy in patients with blood system tumors and malignant neoplasms. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(3):107–27. (In Russ.).

Введение

Современная медицина развивается чрезвычайно быстрыми темпами. Разработка новых подходов и интенсификация режимов химиотерапии позволили увеличить эффективность лечения больных с опухолями системы крови и пациентов со злокачественными новообразованиями. Это стало возможно и благодаря своевременному проведению современных программ поддерживающей терапии.

Отрицательной стороной химиотерапии остаются побочные эффекты противоопухолевых препаратов, обусловленные низкой селективностью действия большинства из них, что служит серьезным ограничением в достижении их максимального лечебного действия. Этиология, патогенез, клинические проявления осложнений, структура и методы их лечения у пациентов с опухолями системы крови имеют отличительные клинические черты: скоротечность, полиэтиологичность, однообразие клинических симптомов, выраженную тяжесть состояния в условиях тяжелой иммуносупрессии, нередко депрессии одного или нескольких ростков кроветворения, а также частое сочетание поражений органов и систем.

В последние годы отмечено значительное увеличение числа больных пожилого возраста с выраженной сопутствующей соматической патологией (хронической почечной, печеночной, сердечной недостаточностью, тяжелым сахарным диабетом, гипертонической болезнью и т. п.). У них ограничены возможности адекватной химиолучевой терапии. Нередко этим пациентам предлагается лишь паллиативное лечение. В современной литературе нет единых стандартизованных критериев отбора пожилых больных для варианта химиотерапии. Врачу необходимо сделать выбор терапевтического подхода, прогнозировать соотношение вреда и пользы противоопухолевой терапии, оценить способность конкретного пожилого пациента перенести химиотерапию и определить ее влияние на продолжительность и качество жизни. Качество жизни этих пациентов нередко зависит от степени органических нарушений, которые развиваются в процессе противоопухолевого лечения. У них также чаще развиваются токсические осложнения противоопухолевой терапии. Это обусловлено не только сопутствующей патологией, но и истощением функциональных резервов

организма, которое снижает толерантность к химиотерапии и изменяет фармакодинамику лекарственных препаратов. Результаты подавляющего большинства исследований свидетельствуют о целесообразности проведения у таких больных адекватного противоопухолевого лечения, а при необходимости — его интенсификации. В последние годы увеличилась эффективность лечения этих пациентов.

В зарубежной литературе вопросам поддерживающей терапии уделяется значительное внимание. Вместе с тем в отечественной практике эти подходы в большей степени носят спорадический характер по отдельным разделам. Данные литературы, посвященной этому вопросу, подтверждают сложность проблемы. На протяжении многих лет онкологи пытались разработать надежные и эффективные методы профилактики и лечения токсичности цитостатиков.

Историческая справка развития направления поддерживающей терапии

Наибольший опыт в организации и развитии поддерживающей терапии принадлежит профессору Jean Klastersky из Бельгийского онкологического института имени Jules Bordet. Он создал концепцию one foot (одна нога там, другая здесь). Ее суть заключается в непосредственной связи микробиологической лаборатории с онкологической клиникой. Это позволило решать все вопросы, связанные с диагностикой и лечением инфекционных осложнений у онкологических больных при непосредственном участии онкологов. В середине 80-х годов прошлого века на конференции, посвященной проблеме миелотоксичности и инфекционным осложнениям, Jean Klastersky представил доклад «Как управлять и эффективно лечить инфекции онкологических больных». Его выступление вызвало бурное обсуждение. Была продемонстрирована возможность синергизма антибиотиков и показана эффективность этого подхода у онкологических пациентов с нейтропенией. В это же время в Америке химиотерапевт Richard Gralla из Memorial Sloan Kettering (Нью-Йорк, США) сделал доклад о том, что многие пациенты отказываются от лечения цисплатином из-за выраженной тошноты, рвоты и слабости, несмотря на высокую эффективность терапии. Таким образом, онкологи разных стран объединились в понимании

значимости переносимости лекарственного противоопухолевого лечения.

В феврале 1987 г. профессор Hans-Jorg Senn и медицинская сестра Agnes Glaus организовали 1-ю международную конференцию по поддерживающей терапии в Санкт-Галлене (Швейцария), в которой приняли участие онкологи из 29 стран. Конференция носила мультидисциплинарный характер и вызвала критику со стороны онкологов, которые считали этот инновационный подход неправильным и не видели необходимости в привлечении врачей других специальностей. По итогам этой конференции было принято много важных решений. При этом все участники единогласно высказались, что поддерживающая терапия должна быть пациент-ориентированной.

В ноябре 1987 г. в Балтиморе (США) Prof. Jean Klastersky и Dr. Stephen Schimpff провели конференцию по поддерживающей терапии, которая была посвящена контролю инфекционных осложнений и профилактике тошноты и рвоты. Эти вопросы были обсуждены и на следующей конференции, которая проходила в июне 1988 г. в Брюсселе (Бельгия).

Значимость проблемы объединила усилия 2 профессоров Hans-Jorg Senn и Jean Klastersky, которые организовали и провели 2-ю международную конференцию по поддерживающей терапии в 1990 г. в Санкт-Галлене (Швейцария). Была организована Международная ассоциация по поддерживающей терапии в онкологии (Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC), утвержден выпуск журнала Journal of Supportive Care in Cancer. Основными задачами ассоциации стали создание системы поддерживающей терапии, ее популяризация, накопление научного материала по данному разделу и объединение всех врачей, принимающих участие не только в лечении онкологических больных, но и в коррекции осложнений [1]. В работе MASCC использовали опыт не только онкологов, но и специалистов, работающих практически во всех областях медицины.

Программы поддерживающей терапии обеспечивали профилактику и лечение осложнений, возникающих при развитии злокачественного заболевания, на всех этапах противоопухолевого лечения, в период реабилитации, а также у пациентов в терминальной фазе (рис. 1). В 2008 г. MASCC ввела в употребление термин “supportive care”, или «поддерживающая терапия».

Поддерживающая терапия [2]:

- профилактика и лечение нежелательных явлений, возникающих в результате злокачественного заболевания или при проведении противоопухолевого лечения;
- коррекция нежелательных явлений — восстановление физических и психологических функций на протяжении всего противоопухолевого лечения, а также в период реабилитации;

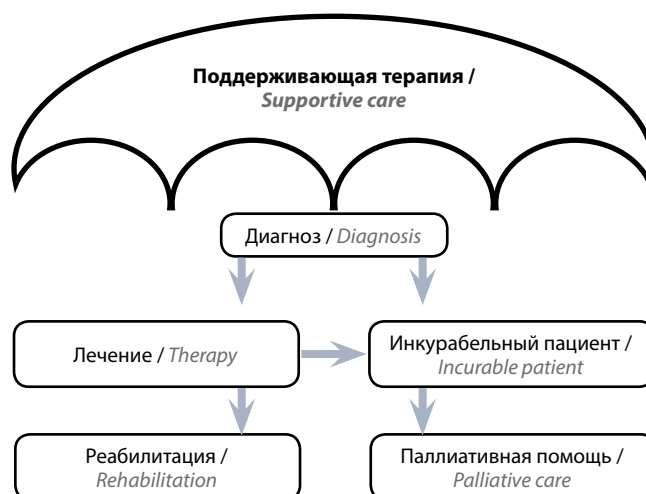


Рис. 1. Система поддерживающей терапии Международной ассоциации по поддерживающей терапии в онкологии (MASCC), 2008 (адаптировано из [2] с изменениями с разрешения авторов)

Fig. 1. Supportive care system of The Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), 2008 (adapted from [2] with permission of the authors)

- интенсивная реабилитация, профилактика рецидива заболевания, увеличение выживаемости и помощь пациентам в терминальной фазе (рис. 2).

Таким образом, онкологи разных стран объединились в понимании значимости переносимости лекарственного противоопухолевого лечения и недостатка знаний и компетенции в поддерживающей терапии.

Применение термина «поддерживающая терапия» для всех пациентов, получающих противоопухолевое лечение, не вызвало сомнения, за исключением группы больных, у которых химиотерапия проводилась с паллиативной целью. Когда речь идет о таких пациентах, трудно определить ту грань, которая разделяет понятия «поддерживающая терапия» и «паллиативная помощь». Для разрешения споров между специалистами по поддерживающей терапии и паллиативной медицине экспертами MASCC было принято решение разграничить эти виды помощи фактом проведения лечения в целях достижения непосредственного противоопухолевого эффекта. Были сформулированы основные отличия (табл. 1):

- **поддерживающая терапия** проводится всем пациентам, которые получают лечение в целях достижения непосредственного противоопухолевого эффекта;
- **паллиативная помощь** — этап оказания помощи онкологическим больным, когда выполнение эффективной противоопухолевой терапии невозможно.

Разделение поддерживающей терапии и паллиативной помощи является важным моментом и для российской онкологии (рис. 3).

При применении таргетной терапии эта граница разделения стерлась и многие «инкурабельные» пациенты начали получать целенаправленное лечение, приводящее к длительной стабилизации заболевания.

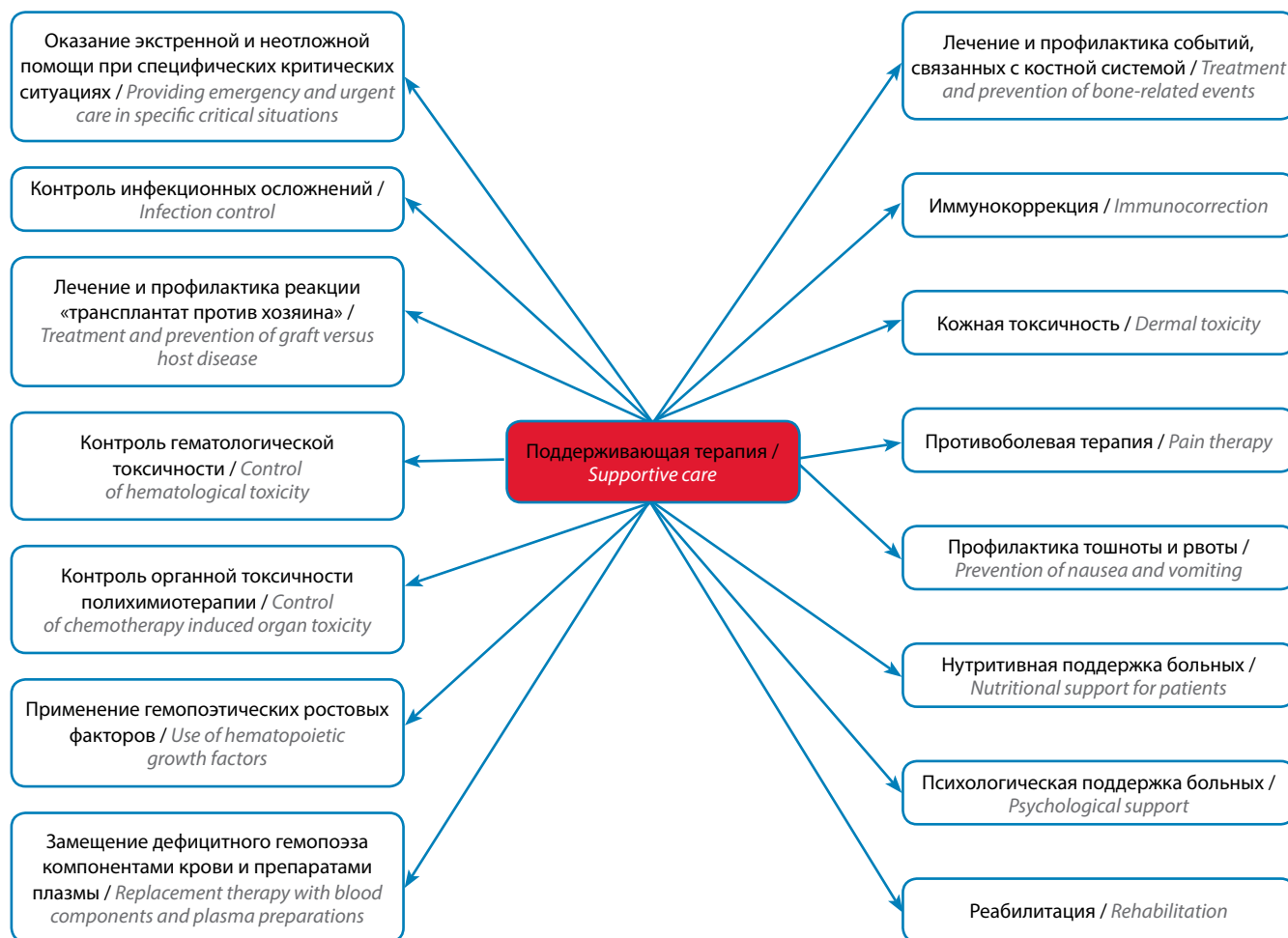


Рис. 2. Основные задачи поддерживающей терапии
Fig. 2. Main goals of supportive care

Таблица 1. Отличия поддерживающей терапии и паллиативной помощи

Table 1. Differences between supportive and palliative care

Поддерживающая терапия Supportive care	Паллиативная помощь Palliative care
Цель Purpose	
Повышение эффективности лечения и увеличение выживаемости за счет: • профилактики развития нежелательных явлений; • лечения нежелательных явлений; • реабилитации Improving the treatment efficacy and increasing survival due to: • prevention of adverse events; • treatment of adverse events; • rehabilitation	Коррекция симптомов, вызванных заболеванием при исчерпанности возможности лечения: • оценка и лечение болевого синдрома; • оценка и лечение физиологических нарушений; • психосоциальная и духовная поддержка Correction of symptoms caused by the disease when treatment options are exhausted: • assessment and treatment of pain; • assessment and treatment of physiological disorders; • psychosocial and spiritual support
Результат Result	
Увеличение выживаемости и улучшение качества предстоящей жизни Improving survival and quality of life ahead	Улучшение качества оставшейся жизни Improving the quality of remaining life-time

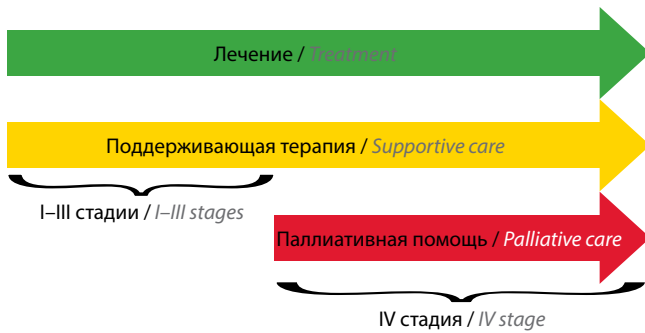


Рис. 3. Разделение поддерживающей терапии и паллиативной помощи в России

Fig. 3. Separation of supportive and palliative care in Russia



Рис. 4. Изменение парадигмы токсичности

Fig. 4. Changing the toxicity paradigm

Однако были отмечены другие виды токсичности (рис. 4). Эти пациенты стали нуждаться не в паллиативной помощи, а в поддерживающей терапии для коррекции токсичности [3].

Российское направление поддерживающей терапии

В настоящее время в России поддерживающая терапия является важным направлением в онкологии, создана на основе принципов, разработанных MASCC в 2008 г. Первый в России семинар по поддерживающей терапии состоялся в Екатеринбурге в 2009 г. Это послужило дальнейшему развитию в нашей стране

данного направления. С этой целью проводятся обучающие и научные мероприятия. Наиболее перспективным оказался межрегиональный проект Школы по поддерживающей терапии для российских врачей. В плане обучения экспертами были представлены основные принципы проведения поддерживающей терапии онкологическим пациентам при развитии осложнений и новые достижения в этой области. Также проводился тестовый контроль по практическим рекомендациям, который подробно обсуждали в процессе мероприятий. Результаты тестирования показали недостаточную информированность практикующих онкологов в вопросах поддерживающей терапии, что еще раз определило значимость дальнейшего обучения. С этой целью были созданы российские практические рекомендации по поддерживающей терапии в онкологии [4].

Российское направление поддерживающей терапии наряду с общими международными тенденциями отличается рядом уникальных проектов, не имеющих аналогов в мире. Были созданы первые в мире online-калькуляторы, позволяющие онкологу быстро принять решение по персонализации методов коррекции рациональной поддерживающей терапии у пациентов при анемии, нейтропении и выборе остеомодифицирующих агентов (рис. 5) [5].

Важным этапом в развитии поддерживающей терапии в России стало проведение ежегодных конференций. Первое такое научное мероприятие состоялось в мае 2015 г., 2-е — в мае 2016 г. в Москве при поддержке MASCC. Мультидисциплинарность конференций объединила не только онкологов, но и врачей смежных специальностей (терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, гепатологов, анестезиологов, реаниматологов, организаторов здравоохранения). Активно обсуждались вопросы паллиативной помощи онкологическим пациентам. Результатом данного мероприятия стало принятие важного решения о необходимости развития этого направления в России и дальнейшего сотрудничества с MASCC. Большим событием 2015 г.



Рис. 5. Индивидуализация поддерживающей терапии. Свидетельства на online-калькуляторы

Fig. 5. Personalization of supportive therapy. Online calculator certificates

стало включение России в европейскую группу MASCC и состав рабочей группы по поддерживающей терапии и паллиативной помощи общества химиотерапевтов (ESMO). В России 1 июня 2017 г. было создано Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии (Russian Society of Supportive care in Oncology, RASSC), и 12 октября 2017 г. в Москве проведена 1-я международная конференция по поддерживающей терапии RASSC.

Таким образом, в течение последних лет в мире и в нашей стране были сформулированы основные направления поддерживающей терапии, которые обеспечивают не менее половины успеха в лечении онкологических больных [6].

Кластерная классификация осложнений противоопухолевой терапии

Количество публикаций, посвященных осложнениям химиотерапии, увеличивается лавинообразно. При анализе данных обращает на себя внимание, что часть работ демонстрирует изолированность возникновения различных осложнений и односторонность характеристики. Как правило, отмечается не более 5 видов осложнений: печеночная, легочная, почечная, сердечная, кожная токсичность. Создается впечатление, что у одного больного не может быть 2 и более осложнений, каждое из которых требует поддерживающей терапии по нескольким направлениям. Однако практика клинической онкологии показывает, что сочетанные осложнения встречаются у большинства больных и их коррекция требует полимодальности в поддерживающей терапии. На сегодняшний день проводится изучение системных и специфических для препаратов метаболических путей, которые помогут идентифицировать генетические различия, играющие важную роль в эффективности и прогнозировании токсичности химиотерапии [7].

Многие виды осложнений объединены общим патогенезом, временем, причинно-следственной связью. Уже в самой распространенности осложнений заложены трудности для ее клинической оценки и лечения (рис. 6, табл. 2).

Взаимосвязь между распространенностью и лечением осложнений при химиотерапии представлена в **новой кластерной классификации**, в которой все осложнения разделены на 3 временных кластера: немедленные, краткосрочные и длительные (рис. 7) [8].

Немедленные осложнения [9–12], как правило, связаны с инфузией противоопухолевых препаратов. Это анафилактические и анафилактоидные реакции. Распространенность подобных реакций достаточно высока. Эти реакции имеют схожую клиническую картину: крапивница, покраснение, сыпь, зуд, гипертензия, отек Квинке, одышка и бронхоспазм. Отличительной чертой является отсутствие хрипов в легких при анафилактоидной реакции.

Анафилактические реакции связаны с молекулами IgE и довольно часто развиваются после нескольких

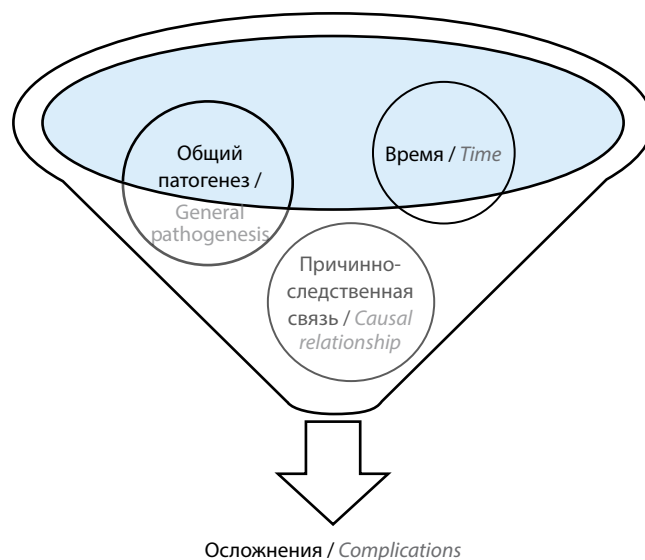


Рис. 6. Факторы, обуславливающие осложнения химиотерапии (адаптировано из [7] с изменениями и дополнениями с разрешения авторов)
Fig. 6. Factors contributing to chemotherapy complications (adapted with modifications and additions from [7] with permission of the authors)

Таблица 2. Взаимосвязь между противоопухолевыми препаратами и наиболее частыми осложнениями (адаптировано из [8] с изменениями с разрешения авторов)

Table 2. The relationship between antineoplastic drugs and the most frequent complications (adapted with modifications from [8] with permission of the authors)

Противоопухолевый препарат Antineoplastic drug	Осложнения Complications
Антиметаболиты Antimetabolites	Лейкопения, анемия, диарея, мукозиты, тошнота, рвота Leukopenia, anemia, diarrhea, mucositis, nausea, vomiting
Ингибиторы топоизомеразы I Topoisomerase I inhibitors	Лейкопения, нейтропения, диарея Leukopenia, neutropenia, diarrhea
Алкилирующие производные Alkylating agents	Нейротоксичность, сенсорные нарушения, повреждение почечных канальцев, тошнота, рвота, ототоксичность, тромбоцитопения Neurotoxicity, sensory impairment, renal tubular damage, nausea, vomiting, ototoxicity, thrombocytopenia
Ингибиторы EGFR EGFR inhibitors	Гипертензия, артериальная тромбоэмболия, перфорация кишечника, синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии, кардиомиопатия, почечные повреждения, геморрагии Hypertension, arterial thromboembolism, bowel perforation, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, cardiomyopathy, renal damage, hemorrhages

Примечание. EGFR — рецептор эпидермального фактора роста.

Note. EGFR — epidermal growth factor receptor.



циклов химиотерапии и отмечаются в 12–19 % наблюдений при инфузии препаратов платины, в 8–45 % – при введении паклитаксела, в 5–20 % – при введении доцетаксела. Частота тяжелых анафилактических реакций невысока и составляет 5 % для всех препаратов, для ритуксимаба – до 10 %.

Анафилактические реакции обусловлены массивным выбросом цитокинов. Часто проявляются в первые 10–60 мин инфузии и встречаются в 40 % случаев при инфузии трастузумаба, в 77 % – при введении ритуксимаба, в 16–19 % – при лечении цетуксимабом и примерно в 5 % – при применении панитумумаба.

К данному «временному» виду осложнений относится нейротоксичность, которая наблюдается при введении оксалиплатина у 80–95 % больных, имеет невыраженный характер и проходит спустя несколько недель после лечения.

Кратковременные осложнения характеризуются возникновением на 1–2-й неделе лечения и заканчиваются к моменту окончания противоопухолевой терапии. На сегодняшний день **гематологические осложнения** противоопухолевой терапии, в частности **анемия**, являются наиболее частыми [13]. В клинической практике для коррекции этого вида осложнений применяют гемотрансфузии, рекомбинантные человеческие эритропоэтины, кофакторы, стимулирующие гемопоэз (препараты железа, витамины и др.). Тем не менее их общая эффективность при лечении анемии на фоне химиотерапии часто не приносит желаемых результатов. Это связано с тем, что лечение анемии, индуцированной химиотерапией, строится на основании идеологии восстановления уровня гемоглобина за счет рекомбинантного человеческого эритропоэтина или гемотрансфузии [14]. Практически все противоопухолевые препараты, включая таргетные, воздействуют на тот или иной росток кроветворения, вызывая цитопению разной степени. Механизм связан с воздействием на клетки-предшественники (прогениторы) гемопоэза с повреждением стромы и микроокружения костного мозга [15].

Анемия наблюдается у 30–90 % онкологических больных [16]. При множественной миеломе, лимфомах, лейкозах анемия регистрируется у 70 % больных [17, 18], при солидных опухолях — у 40 %. Ее частота зависит от стадии и типа опухоли [19], при химиотерапии — от режима лечения [20, 21]. Миелосупрессивный эффект при использовании цитостатиков усиливается с каждым курсом химиотерапии [21]. Это подтверждено также результатами исследования ECAS (The European Cancer Anaemia Survey, Европейское наблюдательное исследование по распространенности анемии у онкологических больных), которые показали, что доля пациентов с анемией до начала лечения составляла 19,5 %, а к 5-му курсу их число увеличивалось до 46,7 % [17].

Анемия ухудшает качество жизни больных, оказывает неблагоприятное влияние на выживаемость [22]. Гипоксия опухолевой ткани при анемии может ассоциироваться с резистентностью к химио- и лучевой терапии, стимуляцией генетических мутаций и неоангиогенеза, которые затрудняют контроль опухолевого роста [7]. Снижение парциального напряжения кислорода в тканях приводит к изменению биологии опухолевой клетки. Фактор, индуцированный гипоксией (HIF-1), играет важную роль в адаптации тканей к гипоксии. В норме этот фактор подвергается деградации после устранения гипоксии, в то время как у онкологических больных он стабилизируется. Это способствует активации биологических процессов, сигнальных путей и мутации многих генов (рис. 8) [7].

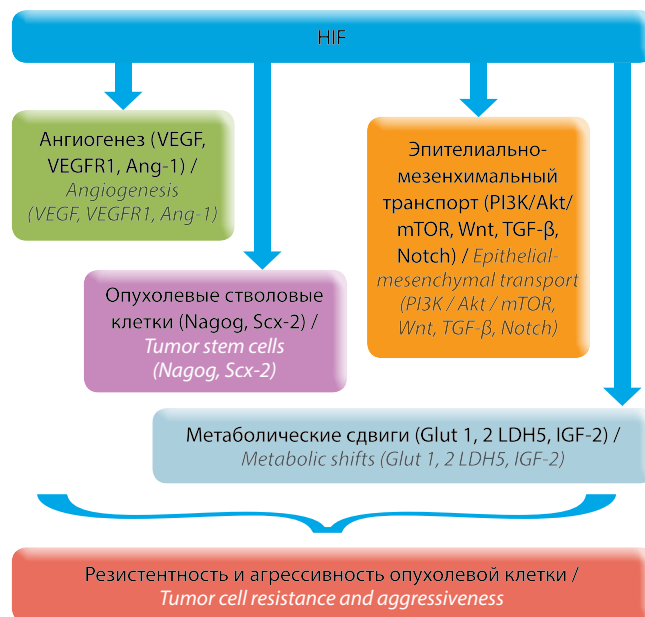


Рис. 8. Влияние фактора, индуцированного гипоксией (HIF), на резистентность и агрессивность опухолевой клетки (адаптировано из [7] с изменениями с разрешения авторов)

Fig. 8. Influence of hypoxia-induced factor (HIF) on tumor cell resistance and aggressiveness (adapted with modifications from [7] with permission of the authors)

В результате развивается резистентность к химиотерапии, повышается пролиферативный потенциал (агрессивность) опухолевой клетки. В многочисленных исследованиях с помощью многофакторного анализа подтверждена связь низких показателей гемоглобина и/или гипоксии опухолевой ткани с ухудшением прогноза и снижением общей выживаемости при многих типах опухолей [18]. По данным метаанализа 60 исследований показано увеличение риска смерти при лимфоме на 67 %, при раке легкого — на 19 %, при раке предстательной железы — на 47 %, при опухолях головы и шеи — на 75 % [23]. При этом эффективное лечение анемии может привести к улучшению качества жизни и повышению выживаемости больных со злокачественными опухолями; теоретически — к замедлению прогрессирования процесса и повышению эффективности противоопухолевой терапии [24].

Развитие анемии у пациентов с опухолями системы крови и солидными новообразованиями обусловлено разными причинами: нарушением метаболизма железа, угнетением эритроидного роста в костном мозге, повышением уровня воспалительных цитокинов, гемолизом эритроцитов, преобладанием катаболических процессов в результате опухолевой интоксикации, относительным дефицитом эндогенного эритропоэтина (рис. 9) [25].

Нейтропения. Как известно, противоопухолевые препараты оказывают влияние на активно делящиеся клетки, в результате чего небольшая часть активных гемопоэтических стволовых клеток и митотический пул подвергаются цитотоксическому действию. В ответ

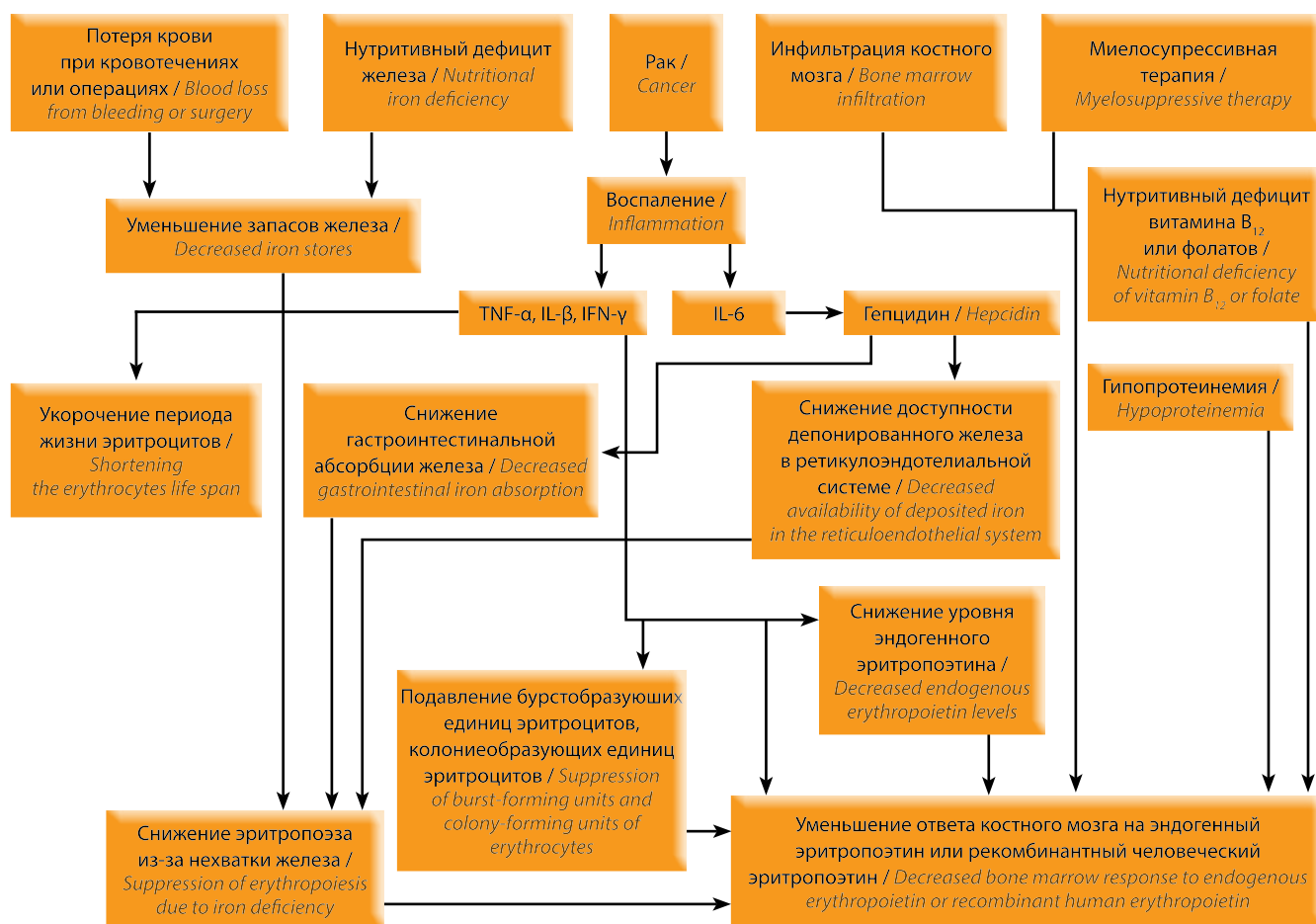


Рис. 9. Причины развития анемии клетки (адаптировано из [25] с изменениями с разрешения авторов)

Fig. 9. Causes of cell anemia (adapted with modifications from [25] with permission of the authors)

на это неактивные гемопоэтические стволовые клетки выходят из состояния покоя и замещают погибшие гемопоэтические клетки, что приводит к некоторому «компенсаторному» увеличению повреждения костного мозга. Снижение уровня постмитотического пула и уменьшение числа периферических нейтрофилов наблюдаются не сразу, примерно через 3 дня после химиотерапии. Миелотоксический эффект химиопрепаратов развивается в разные сроки. Так, например, алкилирующие агенты и антрациклины вызывают развитие нейтропении через 1–3 нед. Временной интервал в развитии нейтропении связан с воздействием на разные пулы нейтрофилов. В любом случае снижение уровня нейтрофилов предшествует снижению других клеточных показателей, так как период продолжительности жизни, например, эритроцитов составляет 120 сут, тромбоцитов — 10–12 сут. Глубина нейтропении зависит от состояния пациента и режима лечения. В среднем период восстановления составляет 12 сут. Однако, несмотря на способность костного мозга восстанавливать гранулоцитопоез, пациенты с исходным уровнем нейтрофилов ниже 1×10^6 мл⁻¹ имеют 50 % риск развития инфекционных осложнений, а при увеличении этого периода более чем на 1 нед — 100 % [26].

Плановое назначение рекомбинантных форм гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (рфГ-КСФ) увеличивает количество нейтрофилов через расширение митотического пула, ускорение созревания и мобилизации постмитотического пула [27, 28]. Важным аспектом при применении рфГ-КСФ в целях профилактики фебрильной нейтропении остается срок назначения после химиотерапии (рис. 10). Введение рфГ-КСФ в момент наименьшего значения уровня нейтрофилов (надир) малоэффективно, так как костный мозг поврежден и не может ответить на проводимую стимуляцию. Митотический пул начинает расширяться через 48 ч, достигая максимума к 72 ч, в то время как зрелые нейтрофилы в эти 48 ч составляют значительный процент, затем начинают снижаться. Поэтому назначение рфГ-КСФ в первые 24 ч после химиотерапии неэффективно (см. рис. 10) [27, 28]. Также рфГ-КСФ не следует назначать непосредственно перед химиотерапией. Это увеличивает повреждение костного мозга за счет так называемого priming effect (эффект воспламенения), который связан с увеличением количества «химиочувствительных» клеток костного мозга (см. рис. 10) [27, 28]. Кроме непосредственного влияния на активацию гранулоцитопоеза в костном

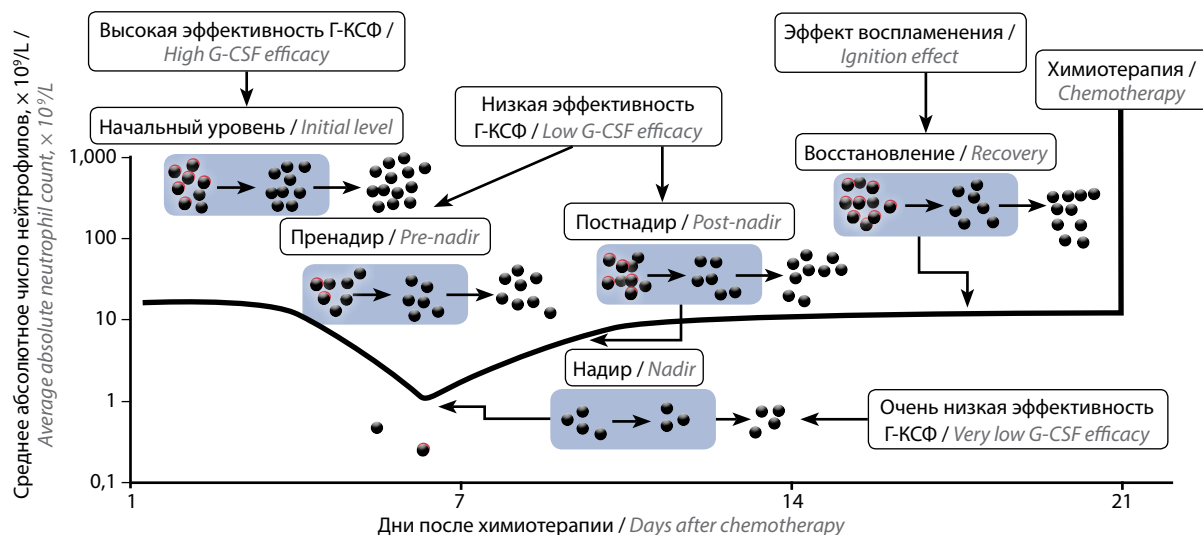


Рис. 10. Эффективность гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в различные сроки после химиотерапии (адаптировано из [27, 28] с изменениями с разрешения авторов)

Fig. 10. Efficiency of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) at different time points after chemotherapy (adapted with modifications from [27, 28] with permission of the authors)

мозге рГ-КСФ улучшает миграцию и адгезию зрелых циркулирующих нейтрофилов [29]. Назначение рГ-КСФ приводит к увеличению количества рецепторов к рГ-КСФ, число которых уменьшается на фоне химиотерапии, что способствует повышению активности зрелых нейтрофилов и защите пациента от бактериальной инфекции [30].

Гастроинтестинальные осложнения (ГИО). Многие противоопухолевые препараты воздействуют на быстроделяющиеся клетки эпителия желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что приводит к развитию различных ГИО, которые имеют системный характер в результате индукции и амплификации цитокиновых путей.

Одним из наиболее частых проявлений ГИО выступает **диарея, индуцированная химиотерапией**. По данным рандомизированных исследований, частота встречаемости этого осложнения колеблется от 5 до 47 % [31]. Диарея обычно развивается на 2–14-й дни после противоопухолевой терапии. В частности, при болюсном введении 5-фторурацила она возникает у 50 % пациентов, иринотекана — у 80 %. Использование таргетной терапии (ингибиторы тирозинкиназы, эпидермального фактора роста), а также ингибиторов иммунных контрольных точек не привело к снижению частоты диареи. При введении трастузумаба диарея наблюдается в 12–30 % случаев, сунитиниба — в 20 %, бортезомиба — в 30 %, сорафениба — в 33 %, иматиниба — в 45 %, лапатиниба и гефитиниба — в 40–60 %, эрлотиниба — в 55–60 % [32–42].

На сегодняшний день большинство рекомендаций описывает лишь симптоматическое лечение диареи, индуцированной химиотерапией. Патофизиология данного ГИО не рассматривается и не учитывается при выборе терапии, в то время как поддержка секреторных, сорбционных и пропульсивных функций ЖКТ зависит от согласованной работы целого ряда анатомо-

функциональных и биохимических систем организма, включая нервную, мышечную, гормональную, иммунологическую, а также ферментативную систему. Кроме этого, многие специализированные клетки ЖКТ находятся под контролем различных клеточных и молекулярных механизмов [43].

Еще одним фактором, способствующим развитию диареи на фоне противоопухолевой терапии, является генетический полиморфизм ферментов, участвующих в метаболизме препаратов. В частности, к снижению катаболизма 5-фторурацила и развитию диареи приводят мутации в гене дигидропиридиндегидрогеназы (*DPYD*), локализованным в хромосоме 1 (локус 1p22). Так, в Англии в год около 75 тыс. пациентов получают лечение с включением 5-фторурацила, примерно у 15 % из них развивается диарея III степени, при этом от 1 до 5 % больных погибают [44].

Механизм развития диареи на фоне иринотекана имеет свои отличительные особенности. Выделяют 2 типа диареи. Острая диарея развивается в 1-е сутки инфузии и связана с ингибированием ацетилхолинэстеразы, в результате чего увеличивается холинэргическая стимуляция двигательной активности ЖКТ, или с атрофией ресничек эпителия и гибелью крипт в тонкой кишке. Это сопровождается повышением продукции муцина (секреторная диарея). Отсроченная (поздняя) диарея регистрируется через 24 ч после окончания введения препарата. В патогенезе отсроченной диареи основная роль принадлежит образованию особого метаболита SN-38, который в 100–1000 раз токсичнее самого иринотекана. В случае нарушения работы глюкуронилтрансферазы SN-38 не связывается с желчью, а выводится в неизменном виде, вызывая тяжелые нарушения в слизистой оболочке ЖКТ. Данный механизм наиболее часто наблюдается при синдроме Жильбера, а также при полиморфизме трансмембранных

транспортеров (ABCB1, ABCC1, ABCG2 и SLCO1B1) [18, 44–47].

Патофизиология диареи на фоне лечения ингибиторами тирозинкиназы обусловлена избытком секреции хлоридов, возникающей в результате дисрегуляции эпидермального фактора роста, прямым ингибированием репарации эпителия ЖКТ, разрушением крипт тонкой кишки, нарушением перистальтики, изменением микрофлоры и нарушением метаболизма поступающих нутриентов. Несмотря на то что с этими препаратами были связаны большие надежды, они не менее токсичны, чем цитотоксические. Диарея на фоне лечения ингибиторами тирозинкиназы является одним из частых осложнений и встречается у 28–66 % больных [40, 48–50].

Иммуноопосредованные диареи развиваются при использовании препаратов пембролизумаба и ниволумаба, ингибирующих иммунные контрольные точки PD-1, PD-L1, CTLA-4. Они обусловлены неконтролируемой инфильтрацией Т-хелперами и Т-киллерами на фоне повышенного уровня воспалительных цитокинов IL-2, TNF, INF- γ . Гистологические изменения, происходящие в стенке кишечника, носят характер острых или хронических воспалительных инфильтратов, криптитов или абсцессов крипт [31, 51]. Основными формами иммуноопосредованной диареи являются диффузные или сегментарные неспецифические колиты.

Большинство видов диареи имеет зависимость от доз препаратов, что требует при ее развитии прекращать лечение. Возобновление последующей терапии зависит от степени тяжести диареи (редукция дозы или отмена препарата).

К ГИО также относятся мукозиты и стоматиты. *Мукозиты* — воспалительные или язвенные повреждения слизистой оболочки ротовой полости и/или органов ЖКТ вследствие применения противоопухолевых препаратов или лучевой терапии. Мукозиты наблюдаются в 8–15 % случаев при химиотерапии и в 20–25 % — на фоне лучевой терапии. *Стоматиты* — воспалительные изменения слизистой оболочки ротовой полости, которые возникают только на фоне таргетной терапии (афинитор, бевацизумаб, эрлотиниб, сорафениб, gefитиниб, лапатиниб и др.) [52].

Среди наиболее распространенных ГИО отмечают *тошноту и рвоту*, которые чрезвычайно тяжело переносятся больными. Многим кажется, что тошнота и рвота развиваются и лечатся параллельно. Однако они не являются сутью одного феномена. Когда степень рвоты может быть объективно оценена путем подсчета числа рвотных актов, тошнота — субъективный феномен, для которого необходимы индивидуальные методы оценки. Следует учитывать еще и тот факт, что в большинстве проведенных исследований конечной целью были полные эффекты, под которыми понималось отсутствие рвоты и применение дополнительной антиэметической терапии, но не контроль тошноты. Изучение препара-

тов против тошноты и их рациональное внедрение в ближайшие годы должны стать приоритетным направлением.

Наиболее часто используется классификация, в которой выделяют острые и отсроченные тошноту и рвоту, а также условно-рефлекторную — тошнота и рвота ожидания [53, 54]. Острые тошнота и рвота развиваются в течение 24 ч от начала введения химиопрепаратов. Отсроченные тошнота и рвота возникают после высокоэметогенных курсов химиотерапии через 24 ч и продолжаются 2–5 сут. Рвота ожидания возникает, как правило, перед повторным курсом химиотерапии в ответ на появление ощущений, связанных с этим циклом (запах, вид процедурного кабинета). Обычно рвота ожидания возникает к 3–4-му циклу химиотерапии, если на предыдущих химиотерапевтических режимах контроль тошноты и рвоты был недостаточным [53, 54]. Недавно большинство организаций, занимающихся разработкой рекомендаций по антиэметикам, одобрили новую четырехуровневую классификацию эметогенности препаратов (высоко-, умеренно, низко- и минимально эметогенные) [55]. Основным принципом классификации является тот факт, что ее используют для оценки эметогенности монохимиотерапии, тогда как рассмотрение различных комбинаций даже небольшого количества препаратов с их многообразием доз и путей введения способно вызвать трудности для интерпретации классификации.

Один из главных механизмов реализации рвотно-го действия большинства цитостатиков — стимуляция хеморецепторной триггерной зоны с последующей передачей возбуждения в рвотный центр. На эту область могут оказывать воздействие как сами цитостатики, проникая через гематоэнцефалический барьер, так и периферические нервные импульсы из ЖКТ. Центральный механизм представляется весьма важным, так как блокада блуждающего нерва сама по себе способна полностью предотвратить рвоту, вызываемую цитостатиками. При этом основным событием является воздействие цитостатика на энтерохромаффинные клетки ЖКТ, высвобождающие серотонин [56].

Значительным продвижением в лечении тошноты и рвоты стало создание группы эффективных хорошо переносимых препаратов — антагонистов 5-НТ₃-рецепторов серотонина [57]. В результате этого появился комбинированный режим дексаметазона с антагонистами 5-НТ₃-рецепторов, который изучали при умеренно эметогенных схемах химиотерапии [57]. Результаты исследований показали, что эффективность данного подхода составляет 80 % для бесплатиновых режимов и 60–70 % — при лечении препаратами платины [58–60].

Подходы к терапии отсроченной тошноты разработаны недостаточно [54, 57]. Стероиды играют важную роль в профилактике отсроченной тошноты [61], и дексаметазон является более эффективным, чем селективные антагонисты 5-НТ₃-рецепторов. Это показано в метаанализе 10 рандомизированных

исследований ($n = 4157$), где не получено статистически значимого выигрыша для профилактики отсроченной тошноты от применения комбинации антагонистов 5-НТ₃-рецепторов с дексаметазоном по сравнению с монотерапией дексаметазоном [62]. Также при умеренно эметогенных курсах химиотерапии их эффективность в комбинации с дексаметазоном не превосходит монотерапию дексаметазоном (47 % против 41 %) [2].

Появление антагониста 5-НТ₃-рецепторов 2-го поколения — палонсетрона (онизит) — усилило контроль как острых, так и отсроченных тошноты и рвоты. Эффективность палонсетрона при сравнении с препаратами антагонистов 5-НТ₃-рецепторов 1-го поколения (ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, доласетрон) доказана в отсроченную фазу при высоко- и умеренно эметогенных схемах химиотерапии [63, 64]. Включение антиэпилептических препаратов (оланзапин) позволило усилить этот контроль [62].

Одним из перспективных направлений лечения рефрактерных и отсроченных тошноты и рвоты является использование класса препаратов — антагонистов нейрокининовых (NK₁) рецепторов. По результатам проведенных исследований для клинической практики одобрены 2 препарата — апрепитант и фосапрепитант. Апрепитант — сильный и селективный антагонист NK₁-рецепторов, показавший активность при добавлении к антагонисту 5-НТ₃-рецепторов и дексаметазону [65]. Фосапрепитант — водорастворимое пролекарство апрепитанта. Показано, что однократное введение фосапрепитанта при высокоэметогенных режимах химиотерапии (цисплатин в дозе более 60 мг/м²) эффективно, как 5-дневный прием апрепитанта [66, 67].

Интересной является разработка комбинированных антиэметических препаратов, таких как NEPA (нетупитант + палонсетрон), которые контролируют эметические реакции в разные фазы. В исследовании подтверждена эффективность NEPA при умеренно эметогенной химиотерапии [68] и показана эффективность NEPA в комбинации с дексаметазоном при высокоэметогенных режимах химиотерапии [69].

Дерматологические осложнения [54, 70–73]. Алопеция отмечается в 2–50 % случаев, но наиболее часто — при лечении доксорубицином [74]. Акральная эритема, или ладонно-подошвенный синдром, фиксируется у 6–42 % больных, а при использовании капецитабина — у 50 %. Паронихии и другие реакции, связанные с ногтевой пластиной или ложем, встречаются примерно в 14 % случаев при лечении цетуксимабом или эрлотинибом, в 25 % — при применении панитумумаба, в 40 % — при использовании таксанов.

Кожная сыпь наблюдается у 39 % больных при применении гемцитабина, у 6–21 % — при терапии иринотеканом, топотеканом, до 100 % — при лечении пеметрекседом. При использовании ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) — иматиниба,

цетуксимаба, панитумумаба — ее частота составляет около 90 %, эрлотиниба — 60–75 %, лапатиниба и сорафениба — 40–50 %. Частота наблюдений и тяжесть кожной сыпи превосходит таковую при применении «классических» химиопрепаратов.

Кардиоваскулярные осложнения [75–78]. Острая дисфункция левого желудочка отмечена в 1 % случаев при лечении антрациклинами, после инфузии циклофосфамида в интервале до 10 сут — у 7–28 % больных, при применении таксанов — у 2–15 %, при введении сунитиниба и сорафениба — у 10–20 %.

Артериальная гипертензия развивается у 7–47 % больных при использовании ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) (бевацизумаба, сорафениба, сунитиниба) и при введении цисплатина.

Длительные (хронические) осложнения развиваются через 2 нед и более от момента начала лечения или сразу после его окончания. Они могут существовать продолжительный период времени (годы), несмотря на завершение противоопухолевой терапии. Например, после лечения антрациклинами в 5 % случаев развивается хроническая дисфункция левого желудочка, которая может прогрессировать до *сердечной недостаточности*. Применение трастузумаба примерно в 2–8 % случаев также может приводить к развитию серьезной кардиальной патологии. Препараты сунитиниб и сорафениб могут вызывать развитие сердечной недостаточности в 8–10 % случаев, бевацизумаб, дазатиниб, иматиниб — в 4 %. Асимптомная ишемия по данным электрокардиографии встречается примерно у 68 % больных после лечения 5-фторурацилом или капецитабином. Лечение кардиальной патологии, индуцированной противоопухолевой терапией, составляет серьезную нагрузку на бюджет [75, 77].

Венозные тромбозмболические осложнения также относятся к этой группе. При назначении бевацизумаба риск развития осложнения составляет 12 %, талидомида или леналидомида — 19 % [79].

К хроническим осложнениям относится *периферическая полинейропатия*. Она зависит от длительности лечения пациента: чем дольше используют препараты, обладающие повреждающим действием на аксоны нервных окончаний, тем тяжелее и длительнее протекает это нежелательное явление. К сожалению, на сегодняшний день нет ни одной эффективной схемы лечения или профилактики для данного вида токсичности.

Длительное существование патологического процесса всегда приводит к развитию *усталости*, которая отрицательно влияет на все аспекты жизни пациента. При этом значение имеет не столько тяжесть осложнения, сколько его длительность. Усталость как патофизиологическая реакция постепенно становится психосоматическим состоянием, которое является проблемой для лечения [80].

Кластерная теория нашла свое подтверждение в нескольких исследованиях, посвященных оценке

Таблица 3. Взаимосвязь между снижением массы тела и медианой выживаемости

Table 3. Relationship between weight loss and median survival

Заболевание Disease	Медиана выживаемости, нед Median survival, weeks				P
	Нет снижения массы тела No weight loss	Снижение массы тела до 5 % Weight loss up to 5 %	Снижение массы тела от 5 до 10 % Weight loss from 5 to 10 %	Снижение массы тела более 10 % Weight loss over 10 %	
Немелкоклеточный рак легкого Non-small cell lung cancer	20	17	13	11	<0,01
Рак предстательной железы Prostate cancer	46	30	18	9	<0,05
Колоректальный рак Colorectal cancer	43	27	15	20	<0,01

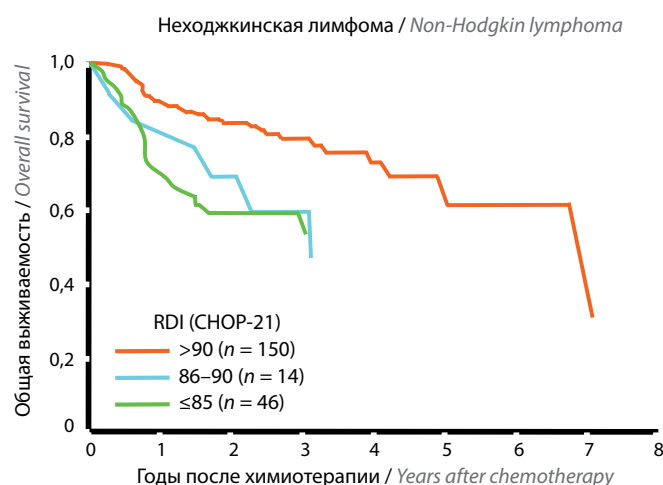
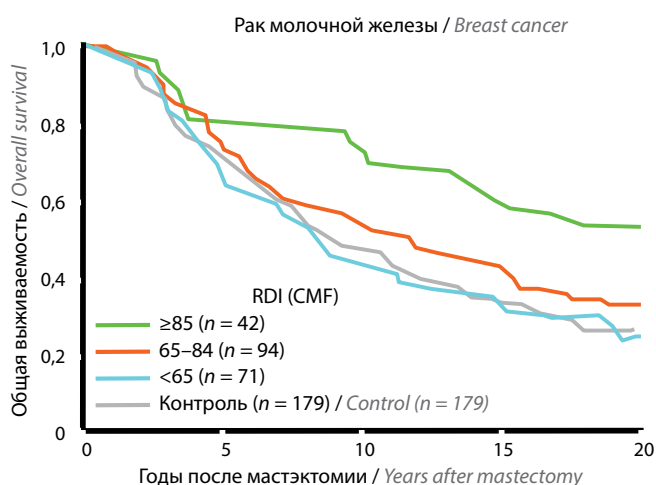


Рис. 11. Безрецидивная и общая выживаемость пациентов в зависимости от запланированной дозы (RDI) (адаптировано из [81] с изменениями с разрешения авторов)

Fig. 11. Relapse-free and overall survival of patients depending on relative dose intensity (RDI) (adapted with modifications from [81] with permission of the authors)

распространенности осложнений у онкологических больных, где показаны основные аспекты теории [82]:

- отсутствие изолированности;
- разнообразность;
- периодичность.

Актуальность и сложность проблемы наиболее четко прослеживаются на примере синдрома анорексии-кахексии, который приводит к гибели 50 % онкологических больных. В связи с этим синдром анорексии-кахексии считают независимым маркером, определяющим выживаемость (табл. 3) [83], особенно для пациентов с благоприятным прогнозом (хороший объективный статус, ранние стадии заболевания). Патологические изменения у этих больных проявляются клинически и становятся очевидными только в рефрактерном состоянии.

Выживаемость пациентов зависит от сохранения запланированной дозы цитостатиков (рис. 11, 12) [81, 84, 85].

При лечении онкологических больных важным параметром является и оценка качества их жизни. Проведение поддерживающей терапии в целях улучшения

качества жизни пациентов можно рассматривать одним из критериев ее эффективности (рис. 13) [86].

Другое важное направление поддерживающей терапии — реабилитация онкологических больных. Контроль массы тела — эффективный метод снижения показателя смертности после проведенного противоопухолевого лечения. В исследовании Н. Рап и соавт. было показано, что при эстрогензависимом раке молочной железы смертность выше на 34 % у больных с ожирением по сравнению с пациентками без ожирения (рис. 14) [87].

Экономическая важность поддерживающей терапии обусловлена данными, отражающими стоимость лечения осложнений, и возможностью экономии этих затрат. Необходимо подчеркнуть, что для фармакоэкономической оценки поддерживающей терапии, в отличие от других медицинских технологий (например, химиотерапии), эта технология «не зарабатывает», а «экономит». В исследовании М. Аарго и соавт. показано, что выполнение клинически одобренных рекомендаций по профилактике тошноты и рвоты при химиотерапии способствовало не только повышению

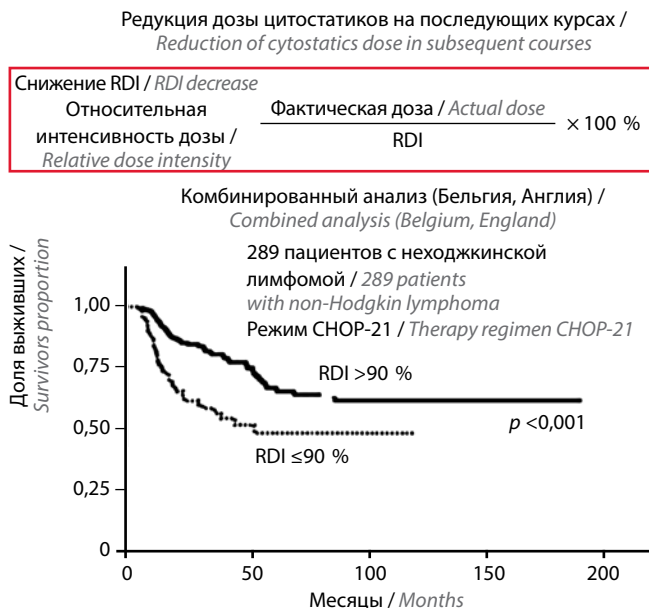


Рис. 12. Снижение общей выживаемости в зависимости от запланированной дозы (RDI) (адаптировано из [84] с изменениями с разрешения авторов)

Fig. 12. Decreased overall survival depending on relative dose intensity (RDI) (adapted with modifications from [84] with permission of the authors)

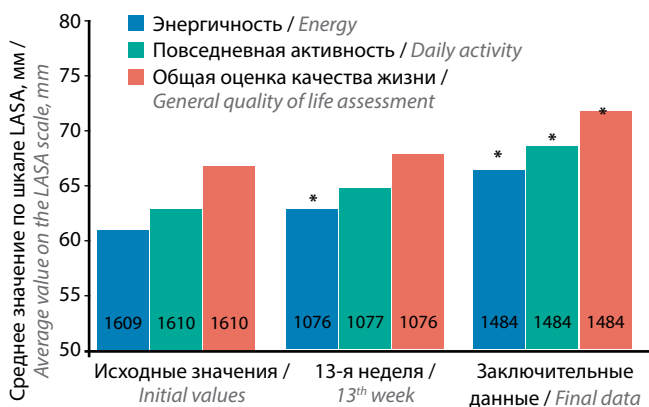


Рис. 13. Улучшение качества жизни на фоне терапии эритропоэтинами

Fig. 13. Improving the quality of life with erythropoietin therapy

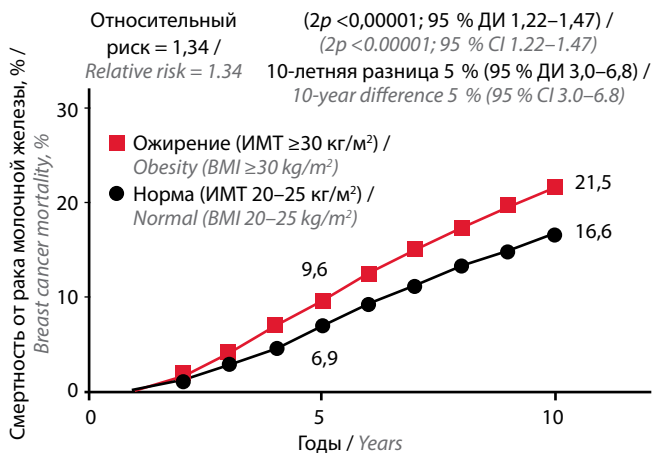


Рис. 14. Влияние ожирения на выживаемость. ИМТ — индекс массы тела; ДИ — доверительный интервал

Fig. 14. Impact of obesity on survival. BMI — body mass index; CI — confidence interval

эффективности антиэметической терапии, но и снижению стоимости лечения. Пациенты меньше обращались за дополнительной помощью, что снизило частоту визитов к врачу и госпитализаций (табл. 4) [88].

Таблица 4. Результаты исследования М. Аapro и соавт. (адаптировано из [88] с изменениями с разрешения авторов)

Table 4. The results of M. Aapro et al. study (adapted with modifications from [88] with permission of the authors)

Параметр Parameter	Профилактика тошноты и рвоты по рекомендациям (n = 287) Prevention of nausea and vomiting as recommended (n = 287)	Профилактика тошноты и рвоты без учета рекомендаций (n = 704) Prevention of nausea and vomiting without taking into account recommendations (n = 704)	p
Визиты к врачу общей практики Visits to therapist	7	29	0,062
Визиты к специалисту Visits to a specialist	3	11	0,002
Экстренные визиты Emergency visits	4	12	0,004
Длительность госпитализации, сут Hospitalization, days	5	10	0,364

Еще один пример, доказывающий экономическую ценность поддерживающей терапии, — рациональное использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора для профилактики фебрильной нейтропении [89].

При оценке спектра осложнений необходимо помнить, что любое осложнение, во-первых, имеет связь с причинами, которые его вызвали, во-вторых, связано со временем возникновения [8]. Например, диарея будет способствовать развитию не только дегидратации организма, но и уменьшению массы тела, возникновению кахексии, переломов и, как следствие, приводить к снижению функционального резерва организма. В результате этого проведение запланированного объема противоопухолевой терапии будет невозможно.

С учетом того, что мы не рассматриваем осложнения противоопухолевой терапии как монополярные, мы провели исследование важной, но малоизученной проблемы у больных с опухолями системы крови, — гипопроотеинемии и изучили ее связь с развитием лейкопении, тошноты, ГИО, слабости.

Цели исследования:

- оценить свойства общего белка как предиктивного маркера возможных осложнений на фоне лекарственной противоопухолевой терапии у больных с опухолями системы крови;
- провести регрессионно-факторный анализ и определить, является ли низкий уровень общего белка (<65 г/л) до начала химиотерапии независимым прогностическим маркером развития ГИО (диарея/запоры), лейкопении, тошноты, слабости.

Материалы и методы**Дизайн исследования:**

- проспективный анализ историй болезни онкологических больных в целях выявления распространенности различных осложнений противоопухолевой терапии;
- анализ осложнений, ассоциированных с разными вариантами противоопухолевого лечения.

Для выявления данной зависимости были использованы следующие факторы:

- наличие метастазов в периферических, забрюшинных и лимфатических узлах средостения;
- «третий», «пятый» — число предшествующих курсов химиотерапии;
- «норма», «ниже нормы» — уровень общего белка в сыворотке крови до начала очередного курса химиотерапии.

Для уточнения характера заболевания и степени распространенности процесса анализировали демографические и анамнестические данные: пол, возраст, диагноз, схему и режим лечения, число проведенных курсов терапии и осложнения при них. Выясняли наличие сопутствующей патологии, которая могла влиять на развитие и/или нарастание степени тяжести осложнений.

При оценке степени тяжести тошноты и рвоты использовали модифицированную нами шкалу NCI CTCAE v. 4.0 [90]. Для изучения распространенности эметических реакций применяли специализированные анкеты (MAT) MASCC [91].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием регрессионного анализа. Регрессионный анализ выбран в связи с тем, что не требует априорного разделения факторов на зависимые и независимые, так как все факторы в нем рассматриваются как равноправные. Здесь нет допущения о неизменности всех прочих условий, свойственного регрессионно-корреляционному анализу.

В регрессионном анализе определяли вес каждого фактора, воздействующего на результат, его количественную оценку при исключении остальных факторов и представлении информации о комплексном характере изучаемого явления, выражающемся, в частности, во взаимосвязях и взаимообусловленностях отдельных факторов с результатом.

Цель регрессионного анализа — сконцентрировать исходную информацию, выражая большое число рас-

сматриваемых факторов через меньшее число более емких факторов, которые не поддаются непосредственному измерению.

Важной составляющей для нашего исследования были результаты величин факторного веса — аналоги коэффициентов корреляции, количественные значения выделенных факторов для каждого из имеющихся результатов. Чем больше абсолютная величина факторного веса, тем сильнее связь фактора с результатом. Весовую значимость факторов определяли адекватностью реальной зависимости по критерию Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

В итоге данные о факторных нагрузках позволяют сформулировать выводы о наборе исходных факторов, отражающих тот или иной результат, и об относительном весе отдельного фактора в структуре каждого результата.

В исследование включены данные 20 пациентов. Средний возраст больных составил $34 \pm 1,33$ года. Характеристика пациентов представлена в табл. 5.

Таблица 5. Характеристика больных с опухолями системы крови ($n = 20$)

Table 5. Characteristics of patients with hematological malignancies ($n = 20$)

Характеристика Characteristic	n (%)
Пол: Gender:	
мужской male	12 (60)
женский female	8 (40)
Диагноз: Diagnosis:	
лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	14 (70)
неходжкинские лимфомы non-Hodgkin lymphoma	6 (30)
Стадия заболевания: Stage:	
II	4 (20)
III	5 (25)
IV	11 (55)
Число предшествующих курсов химиотерапии: Number of previous chemotherapy courses:	
1–3	13 (65)
4–5	7 (35)
Схема химиотерапии: Chemotherapy regimen:	
BEACOPP14	10 (50)
FNOP21	2 (10)
эпирубин + циклофосфан + винкристин epirubicin + cyclophosphamide + vincristine	2 (10)
CHOP-21	1 (5)
HyperCVAD	1 (5)
ESHAP	1 (5)
ЕНАР	1 (5)
гемцитабин + винбластин + ифосфамид gemcitabine + vinblastine + ifosfamide	1 (5)
ломустин + метотрексат + этопозид lomustine + methotrexate + etoposide	1 (5)

Результаты

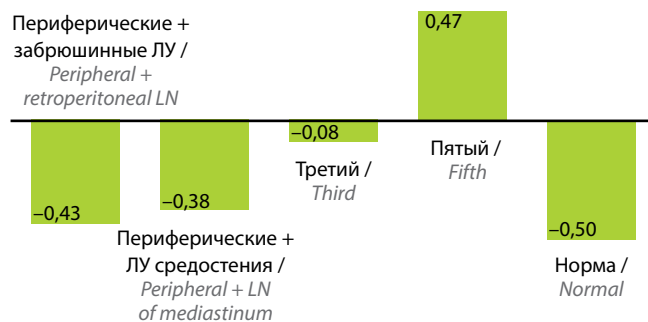
При нормальном исходном уровне общего белка в сыворотке крови на возникновение лейкопении к 14-му дню химиотерапии оказывает существенное влияние фактор «пятый», т. е. только 5 и более предшествующих курсов химиотерапии (факторный вес 0,47) (рис. 15)

Наибольшим влиянием на возникновение лейкопении обладает фактор «ниже нормы», что соответствует уровню белка в сыворотке крови ниже нормы (факторный вес 0,5) (рис. 16).

При выявлении взаимосвязи между нормальным уровнем общего белка в сыворотке крови и тошнотой показано, что наибольшим весом обладает фактор «пятый» (факторный вес 0,34), т. е. длительность лечения (рис. 17).

Функция адекватна реальной зависимости $F/F_{кр} = 0,732/2,5$ /
Function is adequate to real dependence $F/F_{кр} = 0.732/2.5$

Есть / Yes



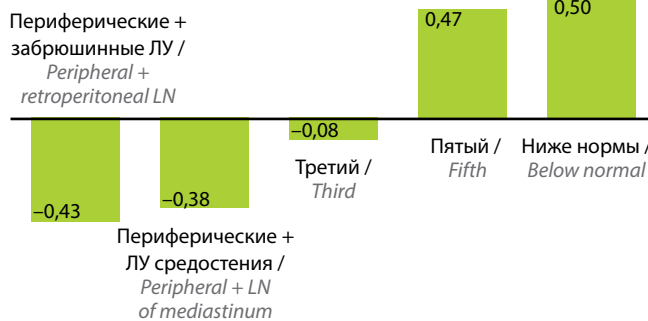
Нет / No

Рис. 15. Регрессионно-факторный анализ взаимосвязи между нормальным уровнем общего белка в сыворотке крови до начала химиотерапии и лейкопенией на 14-й день после химиотерапии. Здесь и на рис. 17–23: ЛУ – лимфатические узлы

Fig. 15. Regression analysis of the relationship between normal serum protein level before chemotherapy and leukopenia on 14th day after chemotherapy. Here and in Fig. 17–23: LN – lymph nodes

Функция адекватна реальной зависимости $F/F_{кр} = 0,732/2,5$ /
Function is adequate to real dependence $F/F_{кр} = 0.732/2.5$

Есть / Yes



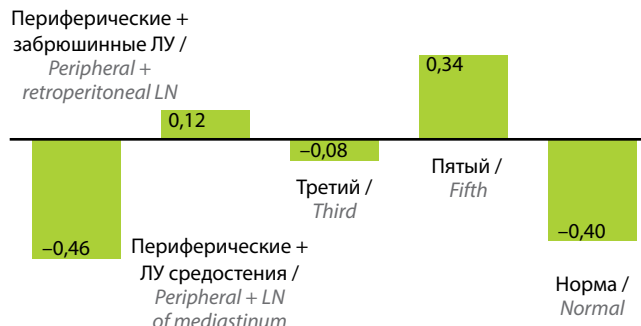
Нет / No

Рис. 16. Регрессионно-факторный анализ взаимосвязи между уровнем общего белка в сыворотке крови ниже нормы до начала химиотерапии и лейкопенией на 14-й день после химиотерапии

Fig. 16. Regression analysis of the relationship between below normal serum protein level before chemotherapy and leukopenia on 14th day after chemotherapy

Функция адекватна реальной зависимости $F/F_{кр} = 0,975/2,5$ /
Function is adequate to real dependence $F/F_{кр} = 0.975/2.5$

Есть / Yes



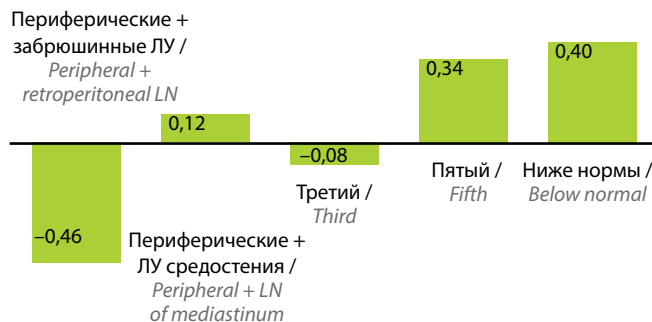
Нет / No

Рис. 17. Регрессионно-факторный анализ взаимосвязи между нормальным уровнем общего белка в сыворотке крови до начала химиотерапии и тошнотой после химиотерапии

Fig. 17. Regression analysis of the relationship between normal serum protein level before chemotherapy and nausea after chemotherapy

Функция адекватна реальной зависимости $F/F_{кр} = 0,975/2,5$ /
Function is adequate to real dependence $F/F_{кр} = 0.975/2.5$

Есть / Yes



Нет / No

Рис. 18. Регрессионно-факторный анализ взаимосвязи между уровнем общего белка в сыворотке крови ниже нормы до начала химиотерапии и тошнотой после химиотерапии

Fig. 18. Regression analysis of the relationship between below normal serum protein level before chemotherapy and nausea after chemotherapy

Наибольшее влияние на возникновение тошноты оказывает фактор «ниже нормы» (факторный вес 0,4) (рис. 18).

Низкий уровень общего белка в сыворотке крови оказывает значимое влияние на развитие обстипации и диареи (факторный вес 0,9). Длительность лечения в объеме до 3 курсов влияет на развитие этих осложнений, однако не рассматривается нами как дополнительный значимый независимый прогностический фактор в связи с низким факторным весом 0,12 (рис. 19, 20).

Согласно данным регрессионного анализа наибольшее значение для развития слабости имеет длительность лечения – фактор «пятый» (факторный вес 0,41) (рис. 21).

Низкий уровень общего белка в сыворотке крови – фактор «ниже нормы» – также является определяющим для развития слабости (факторный вес 0,34) (рис. 22).

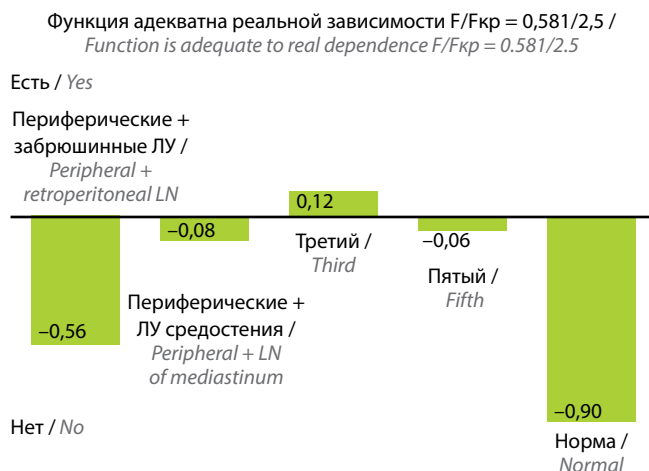


Рис. 19. Регрессионно-факторный анализ взаимосвязи между нормальным уровнем общего белка в сыворотке крови до начала химиотерапии и гастроинтестинальными осложнениями (обстипация (запор)/диарея)
Fig. 19. Regression analysis of the relationship between normal serum protein level before chemotherapy and gastrointestinal complications (constipation/diarrhea)

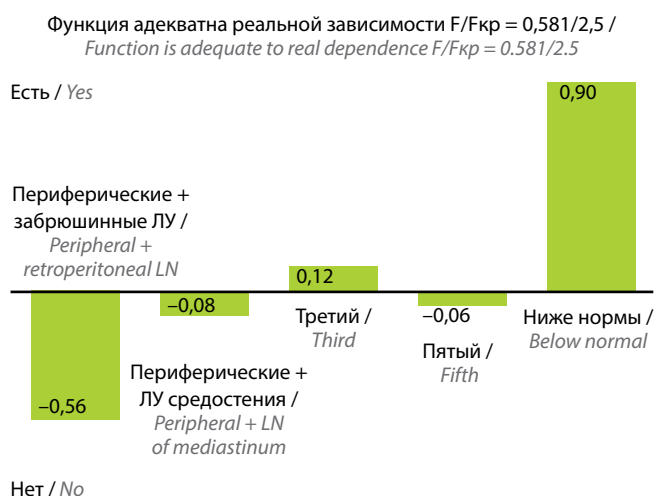


Рис. 20. Регрессионно-факторный анализ взаимосвязи между уровнем общего белка в сыворотке крови ниже нормы до начала химиотерапии и гастроинтестинальными осложнениями (обстипация (запор)/диарея)
Fig. 20. Regression analysis of the relationship between below normal serum protein level before chemotherapy and gastrointestinal complications (constipation/diarrhea)

В результате исследования можно сделать следующие выводы:

- низкий уровень общего белка в сыворотке крови до начала курса химиотерапии — независимый прогностический маркер развития тошноты после лечения;
- низкий уровень общего белка в сыворотке крови до начала курса химиотерапии — независимый прогностический маркер, определяющий лейкопению на 14-й день после химиотерапии;
- низкий уровень общего белка — независимый прогностический маркер развития ГИО;
- наибольшее значение для развития слабости имеют длительность лечения (5 и более курсов химио-

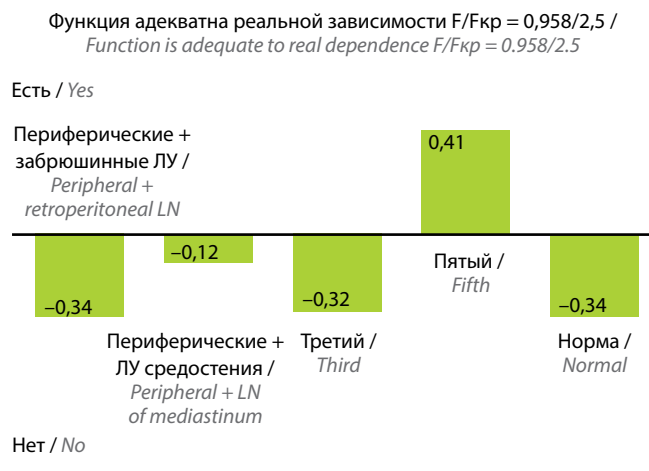


Рис. 21. Регрессионно-факторный анализ взаимосвязи между нормальным уровнем общего белка в сыворотке крови до начала химиотерапии и слабостью
Fig. 21. Regression analysis of the relationship between normal serum protein level before chemotherapy and weakness

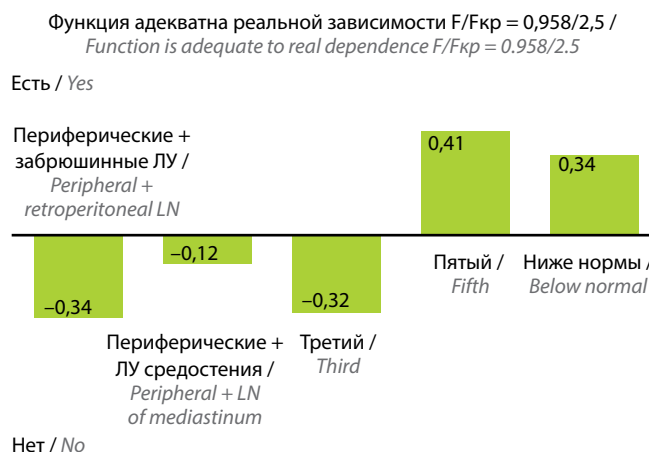


Рис. 22. Регрессионно-факторный анализ взаимосвязи между уровнем общего белка в сыворотке крови ниже нормы до начала химиотерапии и слабостью
Fig. 22. Regression analysis of the relationship between below normal serum protein level before chemotherapy and weakness

терапии) и низкий уровень общего белка в сыворотке крови до начала химиотерапии;

- использование перорального энтерального питания в целях коррекции гипопроteinемии перед началом лечения является необходимым условием для проведения эффективного противоопухолевого лекарственного лечения;
- осложнения, возникающие при противоопухолевом лечении, связаны между собой, и развитие одного осложнения может вести за собой потенцирование или развитие другого. Гипопроteinемия (нутритивная недостаточность) может приводить к развитию лейкопении, тошноты, ГИО, усталости.

Заключение

Современное противоопухолевое лечение за счет интенсивности и молекулярно-биологической направленности позволяет добиться более высокой

эффективности и теоретически снизить частоту осложнений. При этом, если «повышение эффективности» в современной онкологии действительно существует, то «снижение частоты осложнений», к сожалению, далеко от своего решения.

Для достижения эффективности лечения пациентов с опухолями системы крови и со злокачественными новообразованиями необходимо осуществление целого ряда мероприятий, получивших название «поддерживающая терапия». Сегодня поддерживающая терапия базируется на мультидисциплинарном подходе и является обязательной составляющей противо-

опухолевых программ. Ее эффективность в высшей степени зависит от образования врача. Она должна быть технологичной и высокоэффективной, что предъявляет особые требования и к самому больному и его семье. Поддерживающие мероприятия, направленные на уменьшение токсического действия химиопрепаратов, позволяют пациенту на всех этапах лечения справиться с тяжелыми, но потенциально обратимыми расстройствами жизненно важных органов. Это реальный путь к повышению эффективности лечения и улучшению качества жизни онкологических пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Roé E., García Muret M.P., Marcuello E. et al. Description and management of cutaneous side effects during cetuximab or erlotinib treatments: a prospective study of 30 patient. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(3):429–37. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.04.062.
2. Herrstedt J. Supportive Care and palliative care-cooperation or competition? International Symposium on Supportive Care in Cancer, Miami, USA, June 26–28, 2014.
3. Chan A., Lees J., Keefe D. The changing paradigm for supportive care in cancer patients. *Support Care Cancer* 2014;22(6):1441–5. DOI: 10.1007/s00520-014-2229-9.
4. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RASSC). Под ред. М.И. Давыдова. 2-е издание, переработанное и дополненное. М.: АБВ-пресс, 2018. 224 с. [Clinical guidelines protocols for supportive therapy in oncology. The Russian Society of Supportive care in Oncology (RASSC). Ed.: M.I. Davydov. 2nd edn, revised. Moscow: ABV-press, 2018. 224 p. (In Russ)].
5. Снеговой А.В., Кононенко И.Б., Ларионова В.Б., Манзюк Л.В. Индивидуализация поддерживающей терапии (коррекция анемии, нейтропении и назначение остеомодифицирующих агентов). Злокачественные опухоли 2015;16(4):28–34. DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s2-28-34. [Snegovoy A.V., Kononenko I.B., Larionova V.B., Manzyuk L.V. Individualization of supportive therapy (correction of anemia, neutropenia and use of osteomodifying agents). *Zlokachestvennyye opukholy = Malignant Tumors* 2015;16(4):28–34. (In Russ)].
6. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. Руководство для врачей. М.: Мед-практика, 2009. 448 с. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Samochatova E.V. Supportive therapy and infection control in hematological and oncological diseases. Doctors guidelines. Moscow: Medpraktika, 2009. 448 p. (In Russ)].
7. Zhang G., Yang P., Guo P. et al. Unraveling the mystery of cancer metabolism in the genesis of tumor-initiating cells and development of cancer. *Biochim Biophys Acta* 2013;1836(1):49–59. DOI: 10.1016/j.bbcan.2013.03.001.
8. Sonis S.T., Elting L.S., Keefe D.M. et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004;100(9 Suppl): 1995–2015. DOI: 10.1002/cncr.20162.
9. Gasparini G., Longo R., Torino F. et al. Is tailored therapy feasible in oncology? *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;57(1):79–101. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2005.07.003.
10. Mahler F., Schmidt K., Allgaier H.P. et al. Rational development of lippegfilgrastim, a novel long-acting granulocyte colony-stimulating factor, using glycopegylation technology [abstract]. *Blood* 2013;122:4853.
11. Malhi H., Gores G.J. Cellular and molecular mechanisms of liver injury. *Gastroenterology* 2008;134(6):1641–54. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.002.
12. Wick M.R. Metastases to bone. *Semin Diagn Pathol* 2014;31(1):53–65. DOI: 10.1053/j.semmp.2013.12.001.
13. Bennett C.L., Angelotta C., Yarnold P.R. et al. Thalidomide- and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer. *JAMA* 2006;296(21):2558–60. DOI: 10.1001/jama.296.21.2558-c.
14. Wadler S. Treatment guidelines for chemotherapy-induced diarrhea. *Gastroenterol Endosc News* 2004;29–33.
15. Metcalf D. Concise review: hematopoietic stem cells and tissue stem cells: current concepts and unanswered questions. *Stem Cells* 2007;25(10):2390–5. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0544.
16. Kreys E.D., Koeller J.M. Documenting the benefits and cost savings of a large multi-state cancer pathway program from a payer's perspective. *JOP* 2013;9(5):e241–7. DOI: 10.1200/JOP.2012.000871.
17. Maddens S., Charruyer A., Plo I. et al. Kit signaling inhibits the sphingomyelin-ceramide pathway through PLC gamma 1: implication in stem cell factor radioprotective effect. *Blood* 2002;100(4):1294–301.
18. Schwab M., Zanger U.M., Marx C. et al. Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26(13):2131–8. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.4182.
19. Coleman R.E., Abrahamsson P.A., Hadji P. Handbook of cancer-related bone disease. Bioscientific Ltd. 2010. 221 p.
20. Food and Drug Administration. Jevtana (cabazitaxel) Injection Label Information. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/201023lbl.pdf. Accessed November 12, 2015.
21. Food and Drug Administration. Taxotere(docetaxel) Injection Label Information. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020449s059lbl.pdf. Accessed November 12, 2015.
22. Снеговой А.В. Рациональная тактика поддерживающей терапии лекарственного противоопухолевого лечения. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2017. 242 с. [Snegovoy A.V. Rational tactics of supportive therapy of drug anticancer treatment. Dissert. DSci. Moscow, 2017. 242 p. (In Russ)].
23. Cella D. Quality of life and clinical decisions in chemotherapy-induced anemia. *Oncology (Williston Park)* 2006;20(8 suppl 6):25–8.
24. Снеговой А.В., Давыдов М.И. Современные возможности поддерживающей

- терапии лекарственного противоопухолевого лечения. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2016;2:5–17. [Snegovoy A.V., Davydov M.I. Modern possibilities of supportive therapy of drug anticancer treatment. Vестnik RONTs im. N.N. Blokhina = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center 2016;2:5–17. (In Russ)].
25. Caro J.J., Salas M., Ward A., Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001;91(12):2214–21. DOI: 10.1002/1097-0142(20010615)91:12<2214::aid-cnrc1251>3.0.co;2-p.
 26. Патология физиологии фиброгенеза и стратегия антифиброзной терапии при хронических заболеваниях печени. Доступно по: <http://www.gastroportal.ru>. Дата обращения 17.02.2016. [Fibrogenesis pathophysiology and antifibrotic therapy in chronic liver diseases. Available at: <http://www.gastroportal.ru>. Access date 17.02.2016. (In Russ)].
 27. Grotto H.Z. Anaemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis. *Med Oncol* 2008;25(1):12–21. DOI: 10.1007/s12032-007-9000-8.
 28. Bodey G.P., Buckley M., Sathe Y.S., Freireich E.J. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64(2):328–40. DOI: 10.7326/0003-4819-64-2-328.
 29. Loriot Y., Perlemuter G., Malka D. et al. Drug insight: gastrointestinal and hepatic adverse effects of molecular-targeted agents in cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5(5):268–78. DOI: 10.1038/ncponc1087.
 30. Purohit V., Abdelmalek M.F., Barve S. et al. Role of S-adenosylmethionine, folate, and betaine in the treatment of alcoholic liver disease: summary of a symposium. *Am J Clin Nutr* 2007;86(1):14–24. DOI: 10.1093/ajcn/86.1.14.
 31. Engervall P., Lundahl J. Alterations in adhesion molecule (CD11b/CD18 and CD62L) expression on granulocytes after chemotherapy. *Eur J Clin Invest* 1998;28(11):924–9. DOI: 10.1046/j.1365-2362.1998.00375.x.
 32. The Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone, granisetron, or both for the prevention of nausea and vomiting during chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 1995;332(1):1–5. DOI: 10.1056/NEJM199501053320101.
 33. Andreyev J., Ross P., Donnellan C. et al. Guidance on the management of diarrhea during cancer chemotherapy. *Lancet Oncol* 2014;15(10):e447–60. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70006-3.
 34. Al-Dasooqi N., Gibson R., Bowen J., Keefe D.M. HER2 targeted therapies for cancer and the gastrointestinal tract. *Curr Drug Targets* 2009;10(6):537–42. DOI: 10.2174/138945009788488440.
 35. Al-Dasooqi N., Bowen J.M., Gibson R.J. et al. Trastuzumab induces gastrointestinal side effects in HER2-overexpressing breast cancer patients. *Invest New Drugs* 2009;27(2):173–8. DOI: 10.1007/s10637-008-9152-1.
 36. Crown J.P., Burris H.A., Boyle F. et al. Pooled analysis of diarrhea events in patients with cancer treated with lapatinib. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112(2):317–25. DOI: 10.1007/s10549-007-9860-9.
 37. Demetri G.D., von Mehren M., Blanke C.D. et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347(7):472–80. DOI: 10.1056/NEJMoa020461.
 38. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3312–8. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.5511.
 39. Fanucchi M.P., Fossella F.V., Belt R. et al. Randomized phase II study of bortezomib alone and bortezomib in combination with docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(31):5025–33. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.1853.
 40. Fukuoka M., Yano S., Giaccone G. et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol* 2003;21(12):2237–46. DOI: 10.1200/JCO.2003.10.038.
 41. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733–43. DOI: 10.1056/NEJMoa064320.
 42. Keefe M.D., Anthony L. Tyrosine kinase inhibitors and gut toxicity: a new era in supportive care. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008;2(1):19–21. DOI: 10.1097/SPC.0b013e3282f5273f.
 43. Schnipper L.E., Smith T.J., Raghavan D. et al. American Society of Clinical Oncology identifies five key opportunities to improve care and reduce costs: the top five list for oncology. *JCO* 2012;30(14):1715–24. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8375.
 44. Wagers A.J., Christensen J.L., Weissman I.L. Cell fate determination from stem cells. *Gene Ther* 2002;9(10):606–12. DOI: 10.1038/sj.gt.3301717.
 45. Andreyev H.J.N., Davidson S.E., Gillespie C. et al. Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. *Gut* 2012;61(2):179–92. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300563.
 46. Dahan L., Ciccolini J., Evrard A. et al. Sudden death related to toxicity in a patient on capecitabine and irinotecan plus bevacizumab intake: pharmacogenetic implications. *J Clin Oncol* 2012;30(4):41–4. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.9289.
 47. Ezzeldin H.H., Diaio R.B. Predicting fluorouracil toxicity: can we finally do it? *J Clin Oncol* 2008;26(13):2080–2. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.5481.
 48. Gibson R.J., Bowen J.M., Inglis M.R. et al. Irinotecan causes severe small intestinal damage, as well as colonic damage, in the rat with implanted breast cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18(9):1095–100. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.03136.x.
 49. Loganayagam A., Arenas Hernandez M., Corrigan A. et al. Pharmacogenetic variants in the *DPYD*, *TYMS*, *CDA* and *MTHFR* genes are clinically significant predictors of fluoropyrimidine toxicity. *Br J Cancer* 2013;108(12):2505–15. DOI: 10.1038/bjc.2013.262.
 50. Gibson R.J., Keefe D.M.K., Lalla R.V. et al. Systematic review of agents for the management of gastrointestinal mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21(1):313–26. DOI: 10.1007/s00520-012-1644-z.
 51. Wedlake L.J., Thomas K., Lalli A. et al. Predicting late effects of pelvic radiotherapy: is there a better approach? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(4):1163–70. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.011.
 52. Yang J.C., Hirsh V., Schuler M. et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3342–50. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.1764.
 53. Shinohara T., Taniwaki M., Ishida Y. et al. Structure and chromosomal localization of the human PD-1 gene (*PDCDI*). *Genomics* 1994;23(3):704–6. DOI: 10.1006/geno.1994.1562.
 54. Peterson D.E., Boers-Doets C.B., Bensadoun R.J. et al. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):v139–51. DOI: 10.1093/annonc/mdv202.
 55. Aapro M.S., Molassiotis A., Oliver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2005;13(2):117–21. DOI: 10.1007/s00520-004-0745-8.
 56. Roila F., Donati D., Tamberi S., Margutti G. Delayed emesis: Incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment. *Support Care Cancer* 2002;10(2):88–95. DOI: 10.1007/s005200100295.
 57. Gralla R.J., Osoba D., Kris M.G. et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2971–94. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.9.2971.
 58. Grunberg S., Hesketh P. Control of chemotherapy-induced emesis. *N Engl J Med* 1993;329:1790–6. DOI: 10.1056/nejm199312093292408.

59. Herrstedt J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice. *J Natl Clin Pract Oncol* 2008;5(1):32–43. DOI: 10.1038/ncponc1021.
60. Carmichael J., Bessell E.M., Harris A.L. et al. Comparison of granisetron alone and granisetron plus dexamethasone in the prophylaxis of cytotoxic-induced emesis. *Br J Cancer* 1994;70(6):1161–4. DOI: 10.1038/bjc.1994.465.
61. Pater J.L., Lofters W.S., Zee B. et al. The role of the 5-HT₃ antagonists ondansetron and dolasetron in the control of delayed onset nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 1997;8(2):181–5. DOI: 10.1023/a:1008247830641.
62. Aapro M.S., Thuerlimann B., Sessa C. A randomized double-blind trial to compare the clinical efficacy of granisetron with metoclopramide, both combined with dexamethasone in the prophylaxis of chemotherapy-induced delayed emesis. *Ann Oncol* 2003;14(2):291–7. DOI: 10.1093/annonc/mdg075.
63. Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy. *N Engl J Med* 2000;342(21):1554–9. DOI: 10.1056/NEJM200005253422102.
64. Geling O., Eichler H.G. Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications. *JCO* 2005;23(6):1289–94. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.022.
65. Likhun Z., Xiang J., Xin D. et al. A Systematic review and meta-analysis of intravenous palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults. *Oncologist* 2011;16(2):207–16. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0198.
66. Saito M., Aogi K., Sekine I. et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomized, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 2009;10(2):115–24. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70313-9.
67. Navari R.M., Nagy C.K., Gray S.E. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013;21(6):1655–63. DOI: 10.1007/s00520-012-1710-6.
68. Emend: EPAR. Scientific Discussion. European Medicine Agency 2004. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document.../WC500026534.pdf.
69. Ando Y., Hayashi T., Ito K. et al. Comparison between 5-day aprepitant and single-dose fosaprepitant meglumine for preventing nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy. *Support Care Cancer* 2016;24(2):871–8. DOI: 10.1007/s00520-015-2856-9.
70. Grunberg S., Chua D., Maru A. et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol – EASE. *J Clin Oncol* 2011;29(11):1495–501. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.7859.
71. Gralla R., Bosnjak S., Hontsa A. et al. A phase 3 study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25(7):1333–9. DOI: 10.1093/annonc/mdu096.
72. Hesketh P., Rossi G., Rizzi G. et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol* 2011;25(7):1340–6. DOI: 10.1093/annonc/mdu110.
73. Balagula Y., Lacouture M.E., Cotliar J.A. Dermatologic toxicities of targeted anticancer therapies. *J Support Oncol* 2010;8(4):149–61.
74. Burtness B., Anadkat M., Basti S. et al. NCCN Task Force Report: management of dermatologic and other toxicities associated with EGFR inhibition in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7 Suppl 1:S5–21. DOI: 10.6004/jnccn.2009.0074.
75. Lalla R.V., Bowen J., Barasch A. et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014;120(10):1453–61. DOI: 10.1002/cncr.28592.
76. Szende A., Allaire J., Urwongse J. et al. Budgetary impact of lipegfilgrastim to the Brazilian public healthcare system. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl):abstr e14072.
77. Pearson A.D., Craft A.W., Pledger J.V. et al. Small bowel function in acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1984;59(5):460–5. DOI: 10.1136/ad.59.5.460.
78. Azim H., Azim Jr H.A., Escudier B. Trastuzumab versus lapatinib: the cardiac side of the story. *Cancer Treat Rev* 2009;35(7):633–8. DOI: 10.1016/j.ctrv.2009.06.007.
79. Curigliano G., Mayer E.L., Burstein H.J. et al. Cardiac toxicity from systemic cancer therapy: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53(2):94–104. DOI: 10.1016/j.pcad.2010.05.006.
80. Ederhy S., Izzedine H., Massard C. et al. Cardiac side effects of molecular targeted therapies: towards a better dialogue between oncologists and cardiologists. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;80(3):369–79. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2011.01.009.
81. Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295(21):2516–24.
82. Yuan P., Hong R., Zheng K. et al. Relationship between acute radiotoxicity and nutritional status of patients with head and neck cancer. *Wei Sheng Yan Jiu* 2011;40(6):735–7, 740.
83. Bennett C.L., Silver S., Djulbegovic B. et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299:914–24. DOI: 10.1001/jama.299.8.914.
84. Pettengell R., Schwenkglenks M., Bosly A. Association of reduced relative dose intensity and survival in lymphoma patients receiving CHOP-21 chemotherapy. *Ann Hematol* 2008;87(5):429–30. DOI: 10.1007/s00277-008-0447-2.
85. Aspinall S.L., Good C.B., Zhao X. et al. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: relative dose intensity and survival among veterans. *BMC Cancer* 2015;15:62. DOI: 10.1186/s12885-015-1038-y.
86. Glaspy J., Crawford J., Vansteenkiste J. et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer* 2010;102(2):301–15. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605498.
87. Pan H., Gray R.G. On behalf of the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of obesity in premenopausal ER+ early breast cancer: EBCTCG data on 80,000 patients in 70 trials. *J Clin Oncol* 2014;32(15 suppl):503.
88. Cancer: Principles & Practice of Oncology. 9th Edn, 2011.
89. Cooper K.L., Madan J., Whyte S. et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC cancer* 2011;11:404. DOI: 10.1186/1471-2407-11-404.
90. Сельчук В.Ю., Чистяков С.С., Толокнов Б.О. и др. Железодефицитная анемия: современное состояние проблемы. *Русский медицинский журнал* 2012;1. [Selchuk V.Yu., Chistyakov S.S., Toloknov B.O. et al. Iron deficiency anemia: current state of the problem. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2012;1. (In Russ)].
91. Aapro M., Molassiotis A., Dico M. et al. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER). *Ann Oncol* 2012;23(8):1986–92. DOI: 10.1093/annonc/mds021.

Вклад авторов

В.Б. Ларионова: разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи, окончательное одобрение статьи;

А.В. Снеговой: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных литературы и их интерпретация, редактирование статьи.

Authors' contributions

V.B. Larionova: concept and design development, article writing, final approval of the article;

A.V. Snegovoy: concept and design development, collection of literature data and their interpretation, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Б. Ларионова / V.B. Larionova: <https://orcid.org/0000-0002-4614-606X>

А.В. Снеговой / A.V. Snegovoy: <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

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.

Информация для авторов

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

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

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

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

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

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

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

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

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены 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 j.roumiantseva@mail.ru с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в ОГ». С обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.